

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7383635号
(P7383635)

(45)発行日 令和5年11月20日(2023.11.20)

(24)登録日 令和5年11月10日(2023.11.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 209/08 (2006.01)

C 0 7 D 209/08

C 0 7 D 307/79 (2006.01)

C 0 7 D 307/79

C S P

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/341

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/443

請求項の数 52 (全1193頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-554437(P2020-554437)

(86)(22)出願日 平成31年4月5日(2019.4.5)

(65)公表番号 特表2021-521104(P2021-521104
A)

(43)公表日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/026054

(87)国際公開番号 WO2019/195720

(87)国際公開日 令和1年10月10日(2019.10.10)

審査請求日 令和4年4月5日(2022.4.5)

(31)優先権主張番号 62/654,108

(32)優先日 平成30年4月6日(2018.4.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 511230406

バイオクリスト ファーマスーティカル
ズ, インコーポレイテッド
BIOCRYST PHARMACEU
TICALS, INC.アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
7 7 0 3 ダーラム エンペラー プール
ヴァード 4 5 0 5

(74)代理人 100139723

弁理士 樋口 洋

(72)発明者 コティアン, プラヴィン エル

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6
フーヴァー マグノリア ラン 1 1 3 9

(72)発明者 バブ, ヤーララガッダ

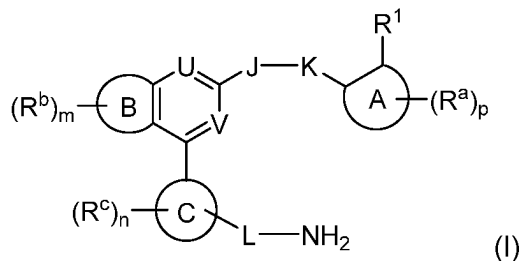
アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4
最終頁に続く(54)【発明の名称】 置換されたベンゾフラン、ベンゾピロール、ベンゾチオフエン、及び構造的に関連する補
体阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩:

【化1】



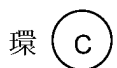
(式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、



は、アリール、またはヘテロアリールであり、



10

は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^a は、存在ごとに独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(Ac)$ 、 $-NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(アルキル)$ 、 $-CH_2NHC(O)(アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)(アルキル)$ 、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

20

R^b は、存在ごとに独立して、ハロゲン、シアノ、 $-NR^jR^k$ 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヒドロキシ)ハロアルキル、ヒドロキシ(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、 $-アルキレン-NR^jR^k$ 、トシル、 $-SO_2(アルキル)$ 、 $-SO_2(シクロアルキル)$ 、 $-CO(アルキル)$ 、 $-CO(シクロアルキル)$ 、 $-CONH(アルキル)$ 、 $-CON(アルキル)_2$ 、及び $-CONH(シクロアルキル)$ からなる群から選択され、

R^c は、存在ごとに独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^jR^k$ 、アルコキシ、及びアルキルからなる群から選択され、

30

R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アリールアルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(シクロアルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アリール置換シクロアルキル))COOH$ 、 $-CO(NH)CH_2アリール$ 、 $-CO(NH)CH_2ヘテロアリール$ 、 $-CO(NH)アリール$ 、及び $-CO(NH)ヘテロアリール$ からなる群から選択され、

n は、0、1、または2であり、

m は、0、1、または2であり、

p は、0、1、または2であり、

J は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、または $-CH(アルキル)-$ であり、

40

K は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、または $-CH(アルキル)-$ であり、

ただし、 J 及び K のうちの少なくとも1つは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CH(アルキル)-$ であり、

L は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHR^2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CFR^2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、及び $-C(=CHR^L)-$ からなる群から選択され、ここで、 R^L は、Hもしくはアルキルであるか、または R^L と R^c の存在が、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、

R^2 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、

50

R^j 及び R^k は、それぞれ独立して、H、アルキル、アミノアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

U は、N または CR^3 であり、

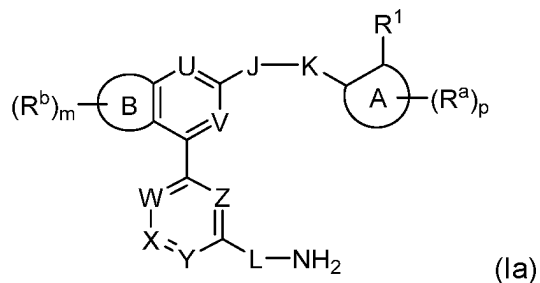
R^3 は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、またはハロアルキルであり、

V は、N または CH である）。

【請求項 2】

式 (I a) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



10

(式中、

W は、N、CH、または CR^c であり、

X は、N、CH、または CR^c であり、

Y は、N、CH、または CR^c であり、

Z は、N、CH、または CR^c である）。

【請求項 3】



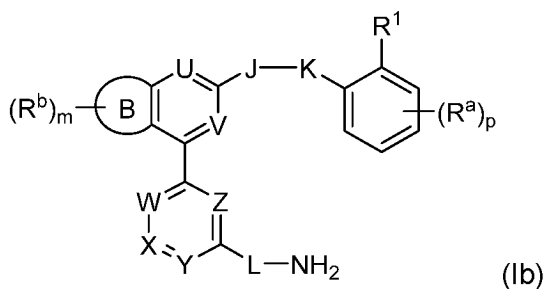
20

が、フェニル、チオフェニル、またはピリジニルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I b) の構造を有する、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【化 3】



30

40

【請求項 5】

p が 1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^a が、アルキル、シクロアルキル、またはハロゲンである、請求項 5 に記載の化合物。

50

【請求項 7】

p が 0 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ が、 $-CH_2COOH$ である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

$-J-K-$ が、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、及び $-CH_2O-$ からなる群から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

$-J-K-$ が、 $-CH_2O-$ である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

U が CH である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

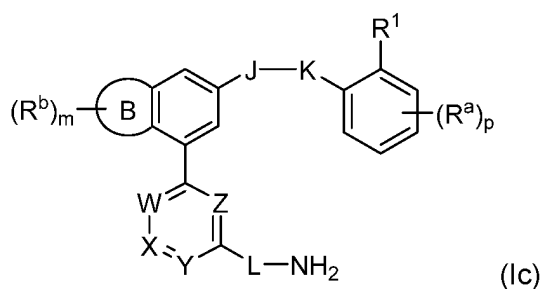
【請求項 12】

V が CH である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

式 (Ic) の構造を有する、請求項 2 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

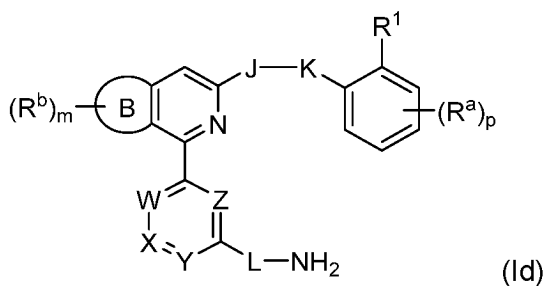
【化 4】



【請求項 14】

式 (Id) の構造を有する、請求項 2 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 5】



【請求項 15】

式 (Ie) の構造を有する、請求項 2 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

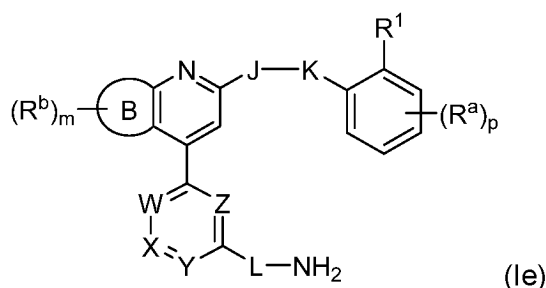
20

30

40

50

【化 6】

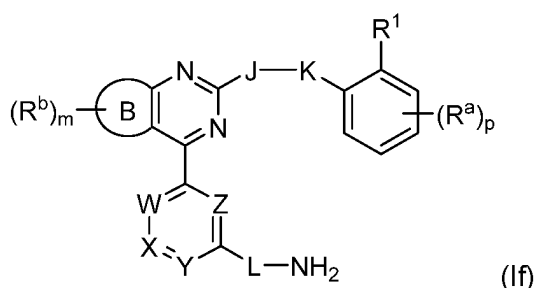


10

【請求項 16】

式 (If) の構造を有する、請求項 2 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 7】



20

【請求項 17】

m が 0 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

m が 1 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^b が、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロゲン、及び（シクロアルキル）アルキルからなる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

30

【請求項 20】

m が 2 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

各 R^b がアルキルである、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

W、X、Y、及び Z のそれぞれが CH である、請求項 2 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 23】

W、X、Y、及び Z のうちの少なくとも 1 つが CR^c である、請求項 2 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

Z が CR^c である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

Y が CR^c である、請求項 23 または 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^c がハロゲンである、請求項 23 ～ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

50

R^Cがフッ化物である、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

W、X、Y、及びZのうちの少なくとも1つがNである、請求項2～21及び23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項29】

ZがNである、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

YがNである、請求項28に記載の化合物。

【請求項31】

Lが $-CH_2-$ である、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項32】



がヘテロアリアルである、請求項1～31のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

20



が、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、またはイミダゾリルである、請求項32に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

30



がフリルである、請求項33に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】



40

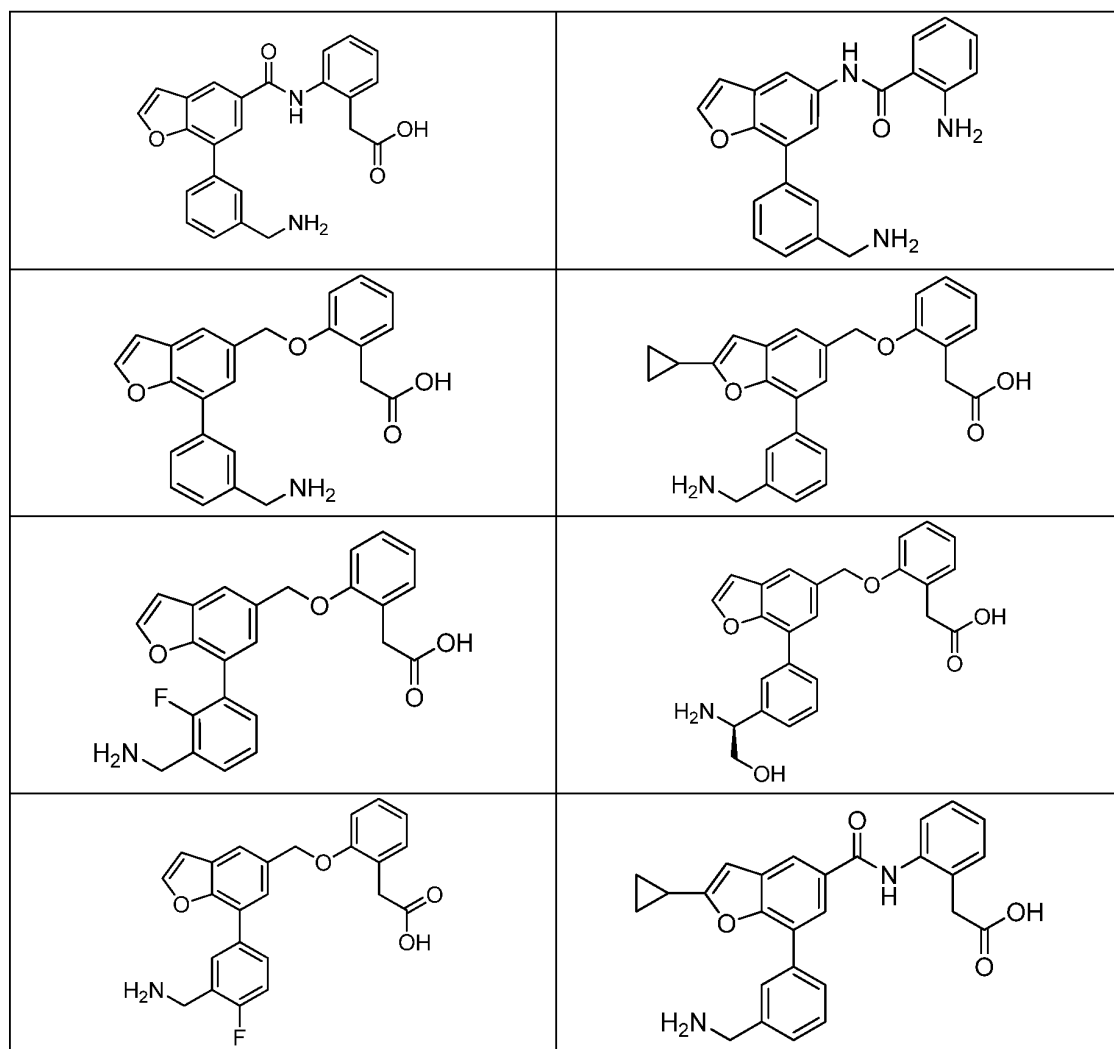
がピロリルである、請求項33に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

以下の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物。

50

【化 8 - 1】

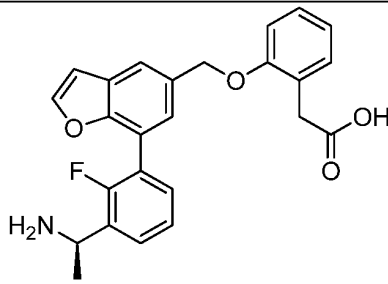
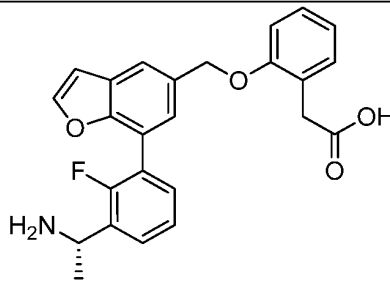
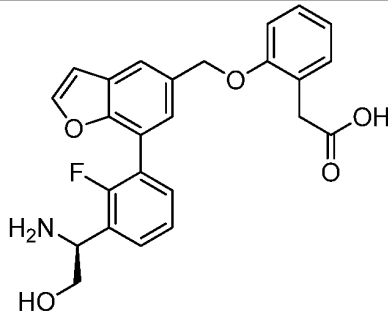
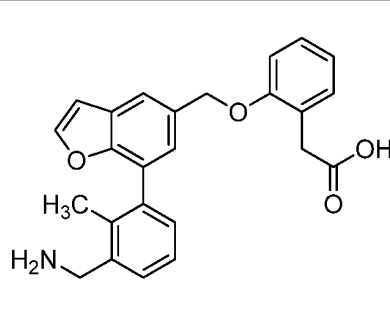
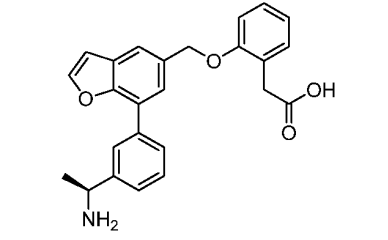
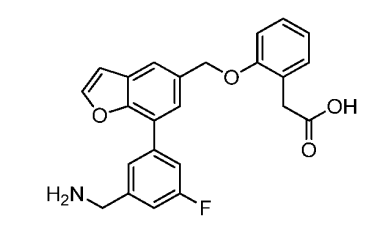
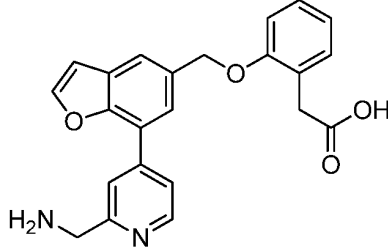
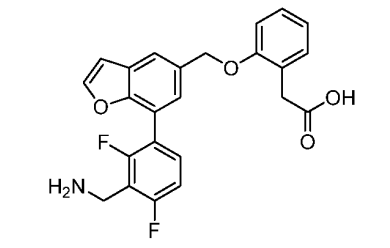
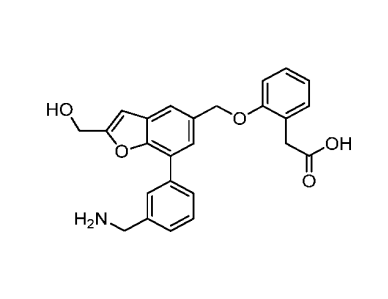
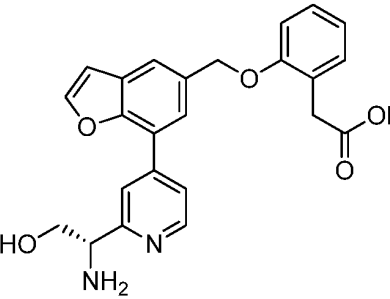


30

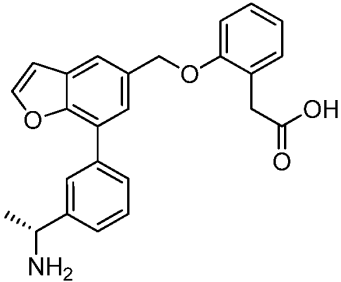
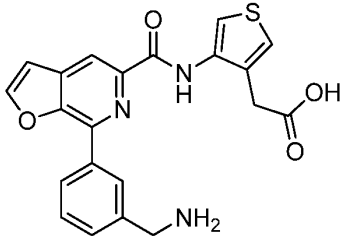
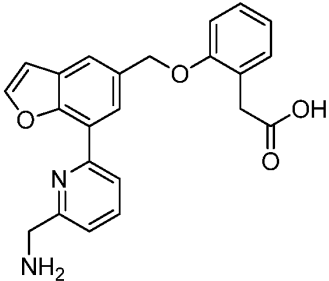
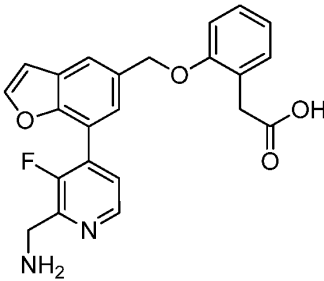
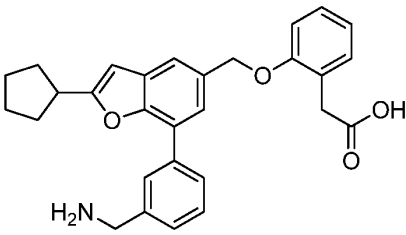
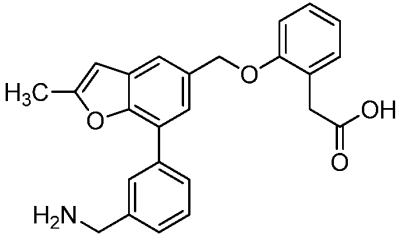
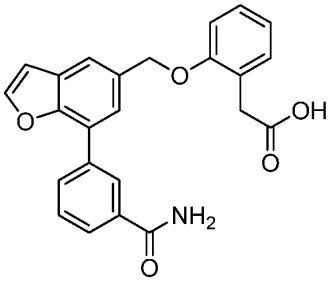
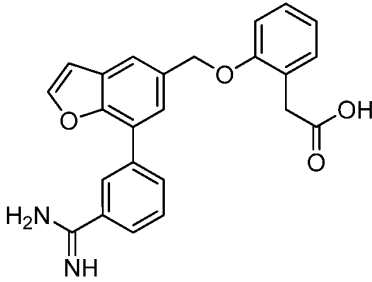
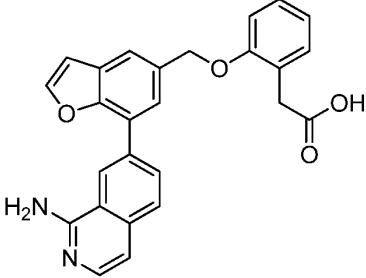
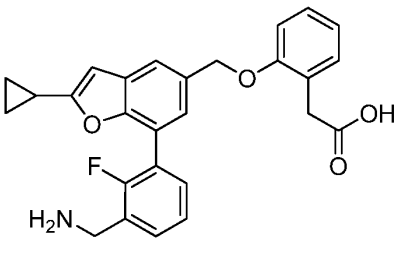
40

50

【化 8 - 2】

		10
		
		30
		
		50

【化 8 - 3】

		10
		
		30
		
		50

【化 8 - 4】

10

20

30

40

50

【化 8 - 5】

		10
		20
		30
		40

10

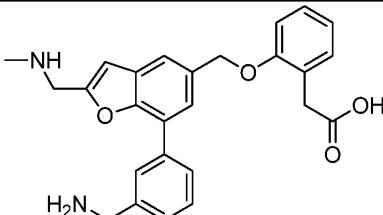
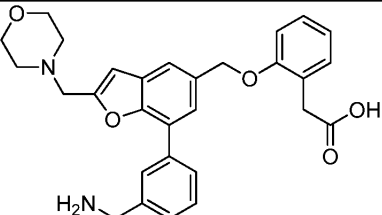
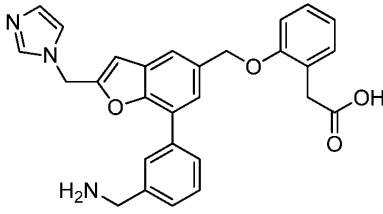
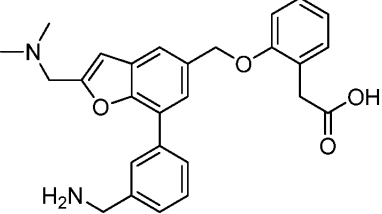
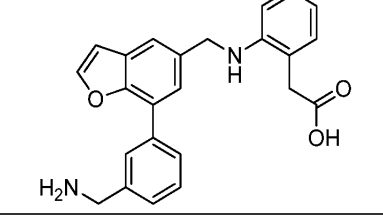
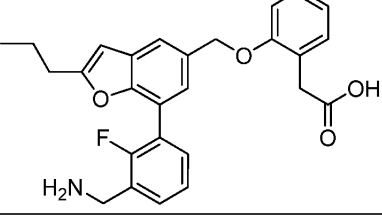
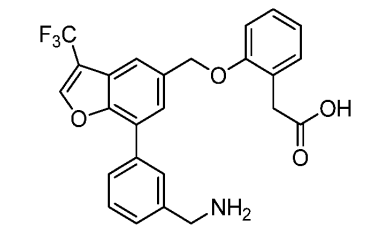
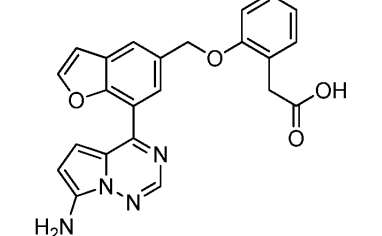
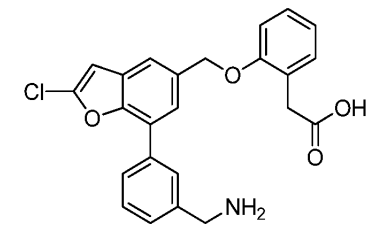
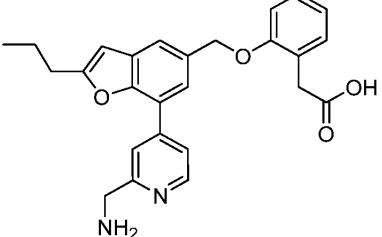
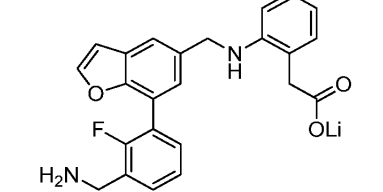
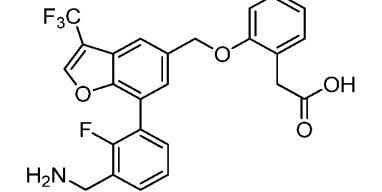
20

30

40

50

【化 8 - 6】

10

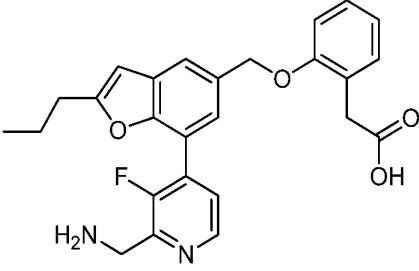
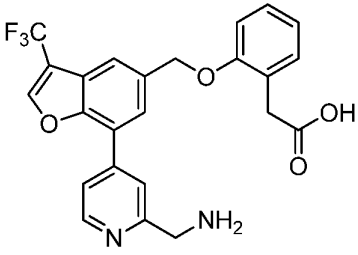
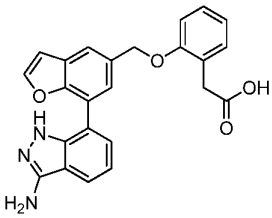
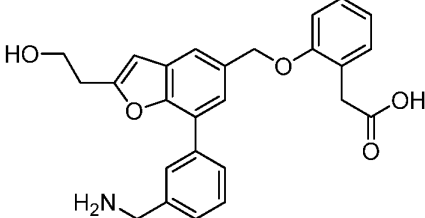
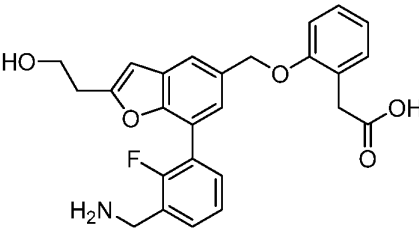
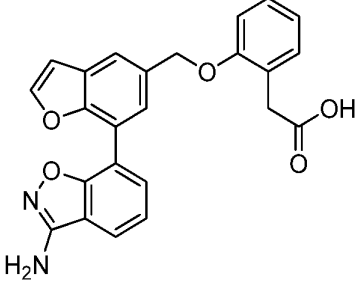
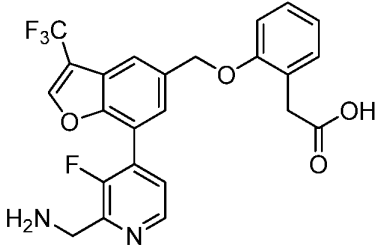
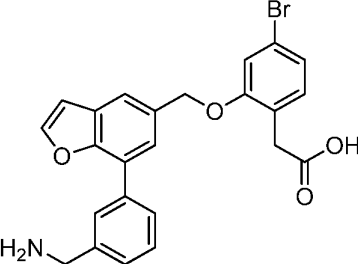
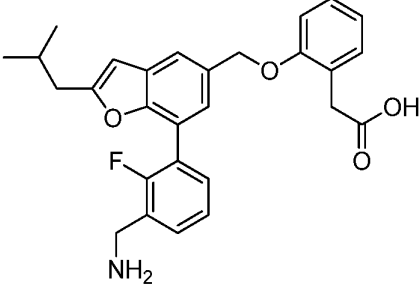
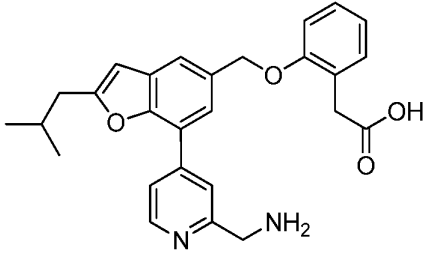
20

30

40

50

【化 8 - 7】

10

20

30

40

50

【化 8 - 8】

10

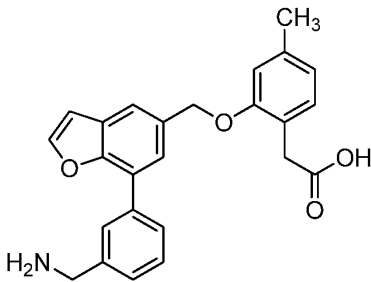
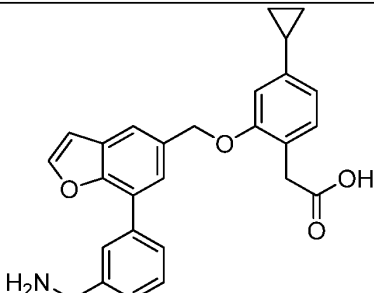
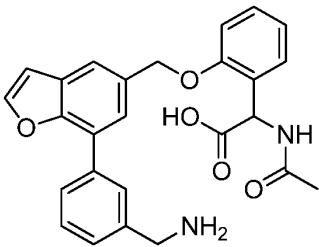
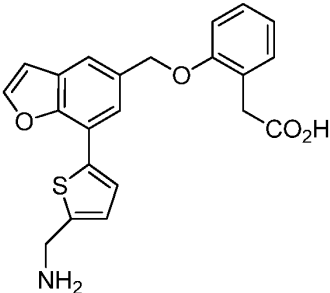
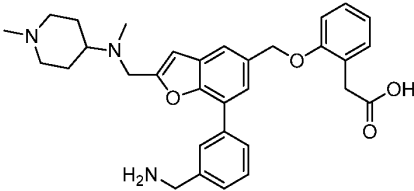
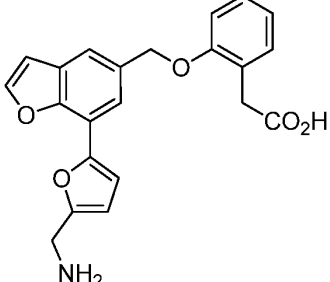
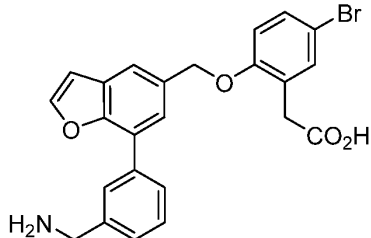
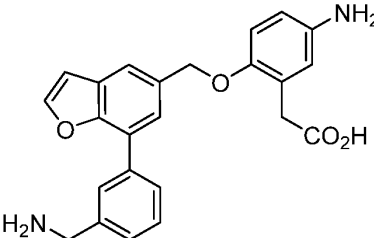
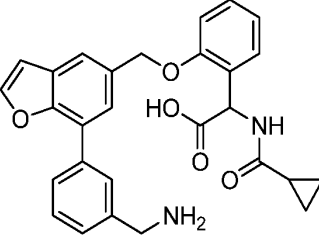
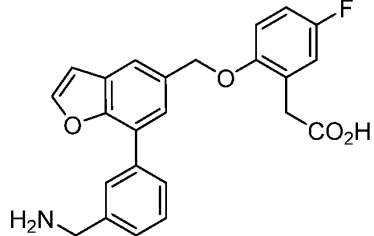
20

30

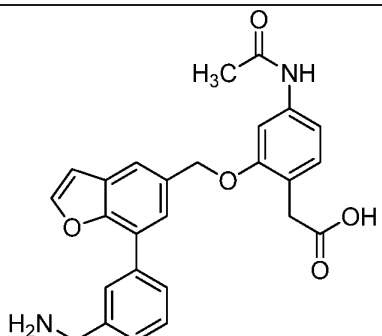
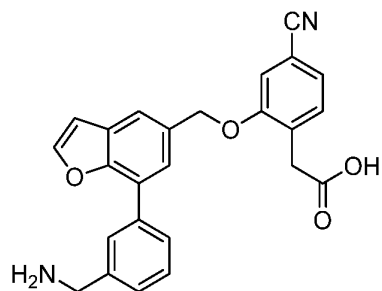
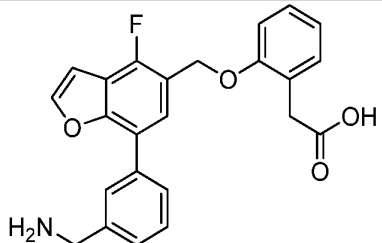
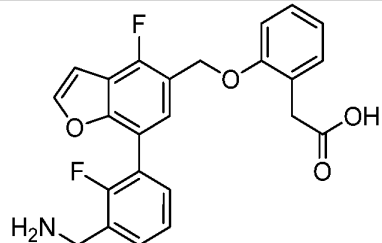
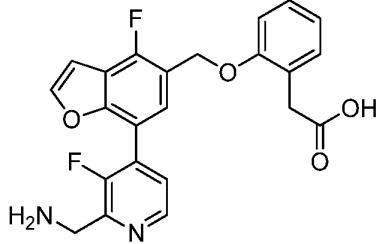
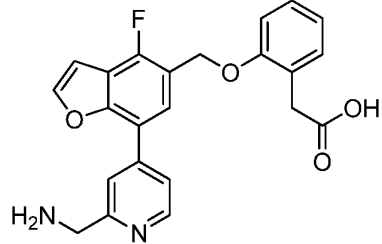
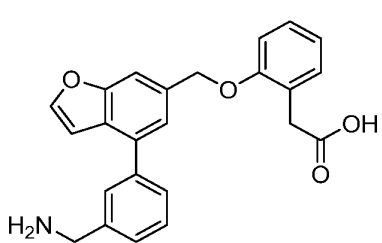
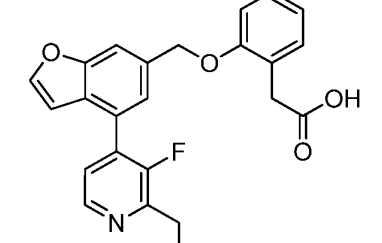
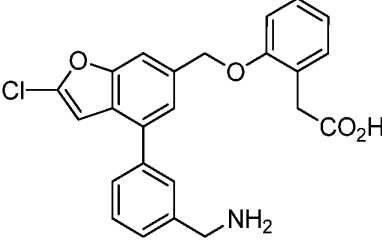
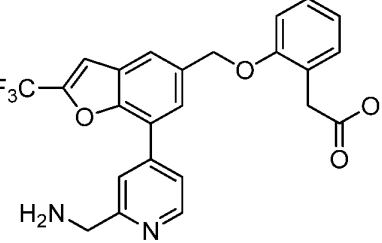
40

50

【化 8 - 9】

		10
		
		30
		
		50

【化 8 - 1 0】

10

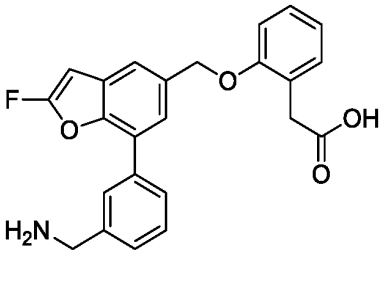
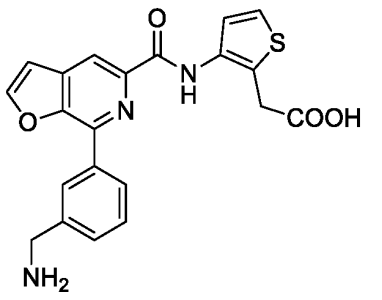
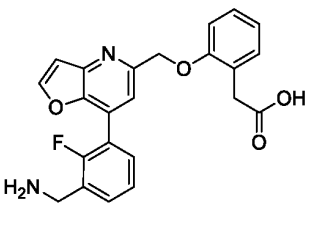
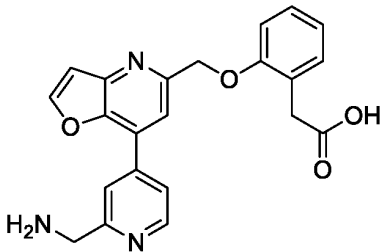
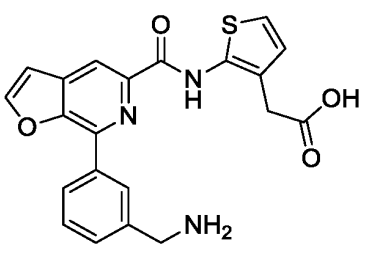
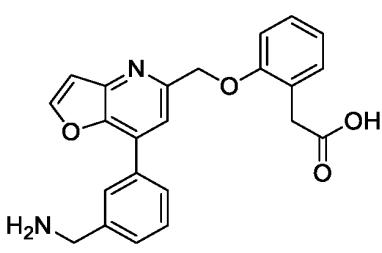
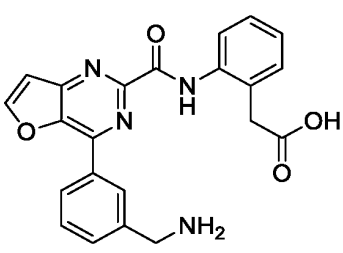
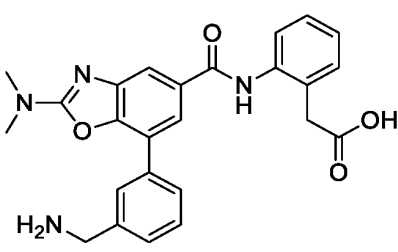
20

30

40

50

【化 8 - 1 1】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 8 - 1 2】

10

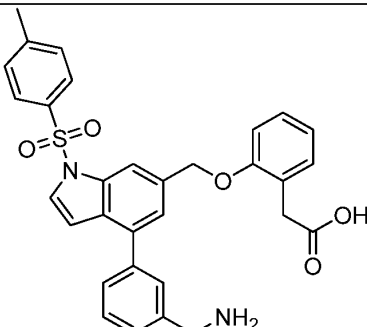
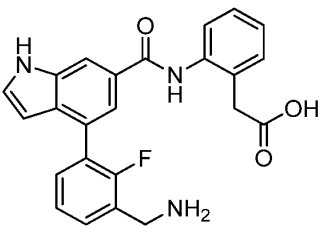
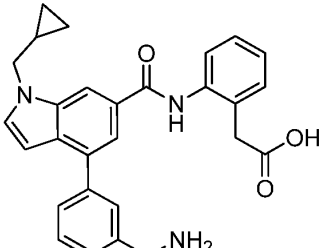
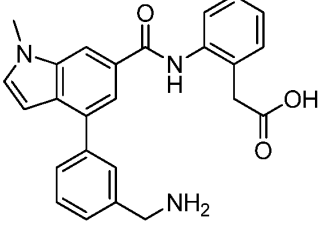
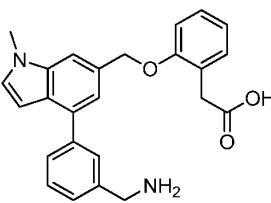
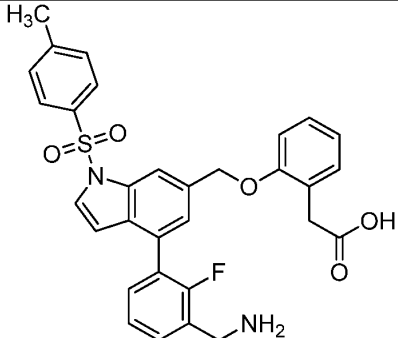
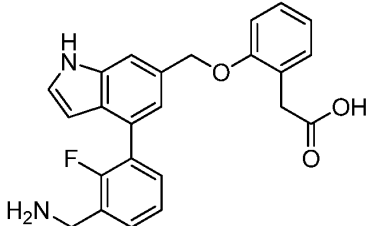
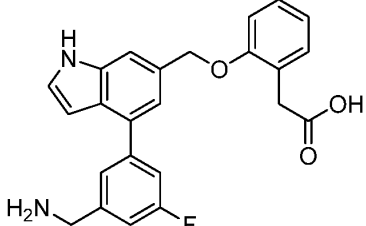
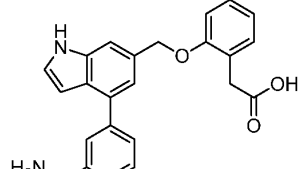
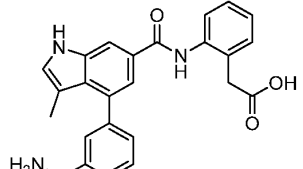
20

30

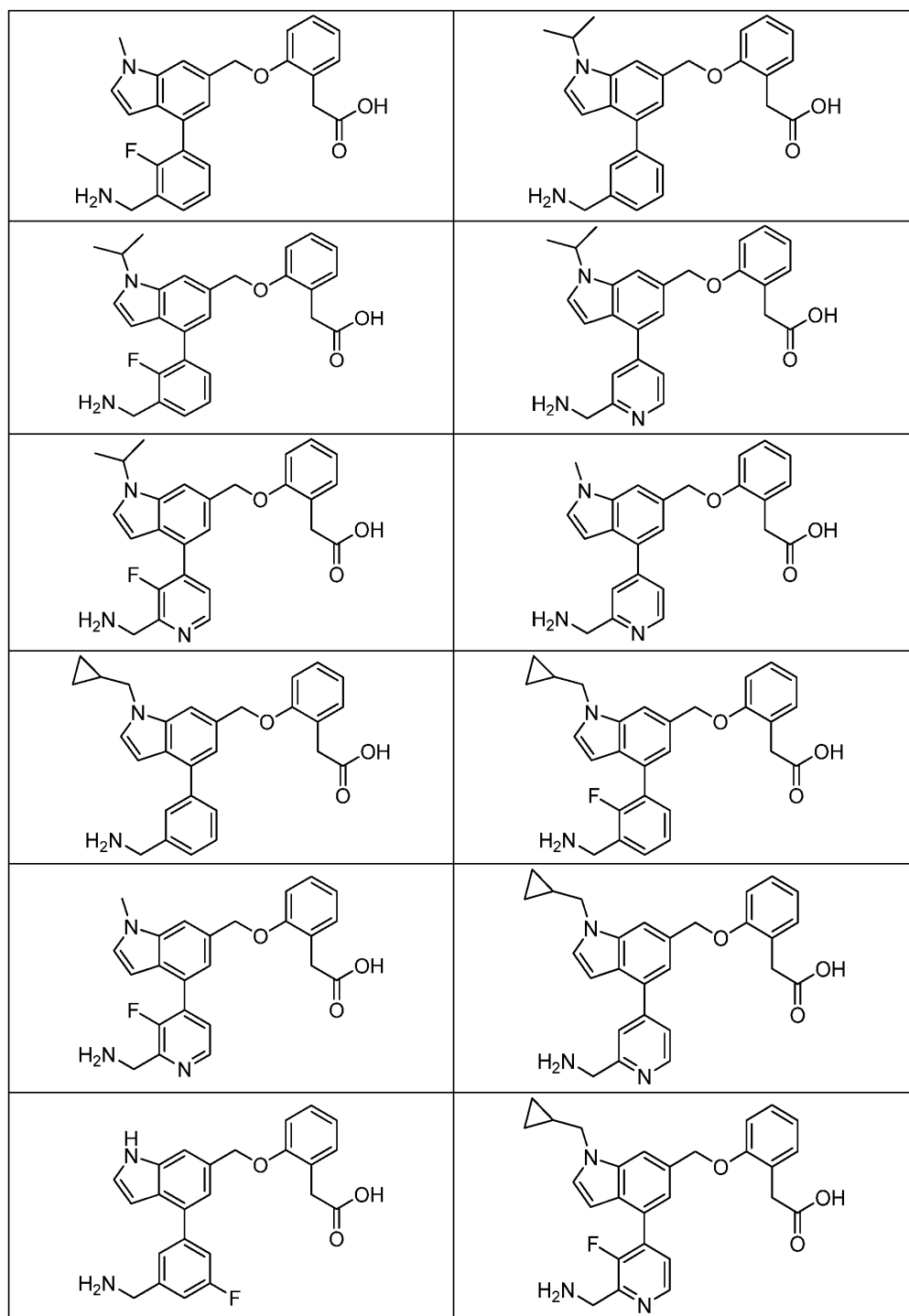
40

50

【化 8 - 1 3】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 8 - 1 4】



10

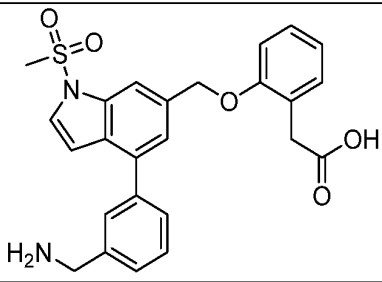
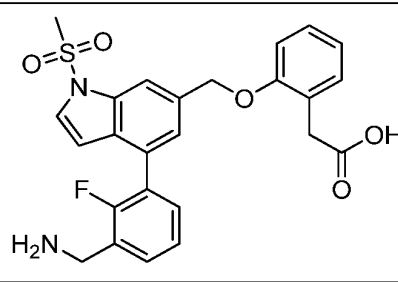
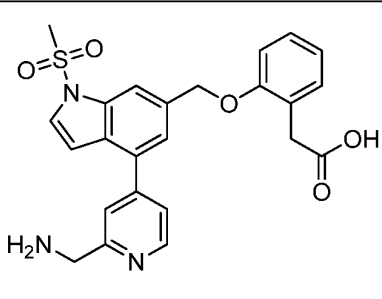
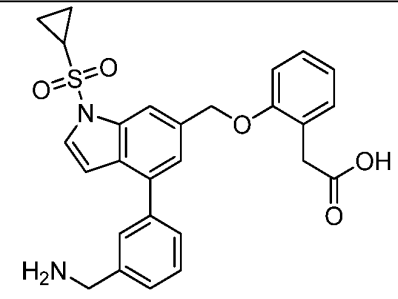
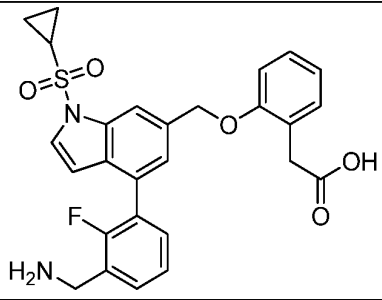
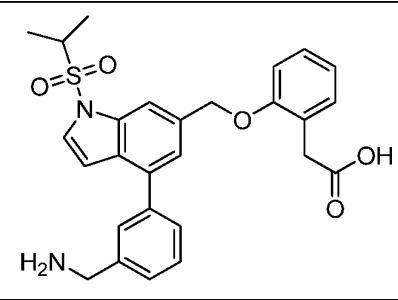
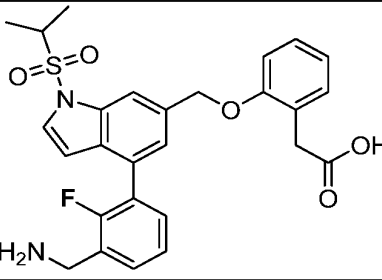
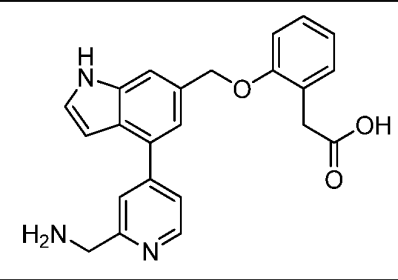
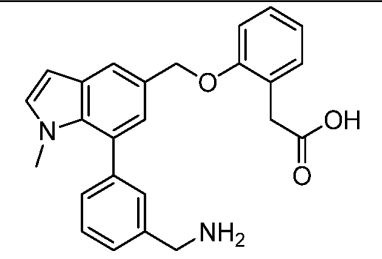
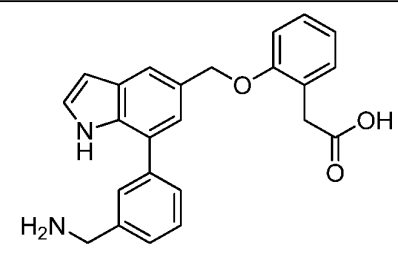
20

30

40

50

【化 8 - 1 5】

10

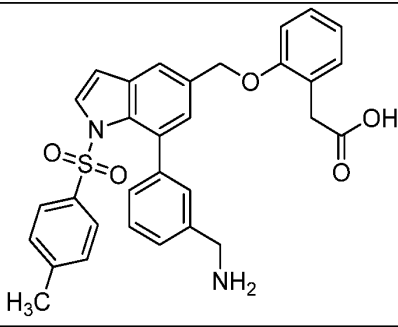
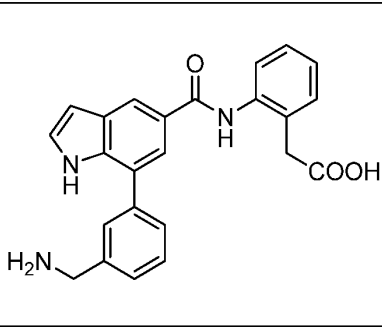
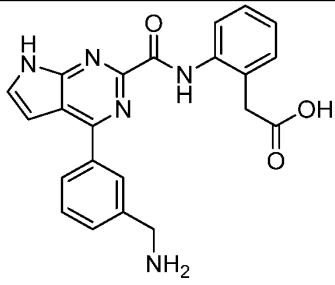
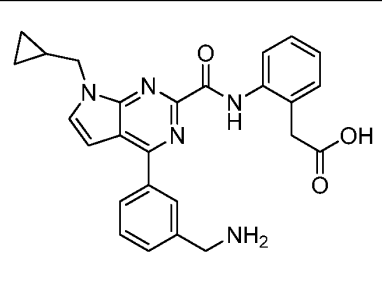
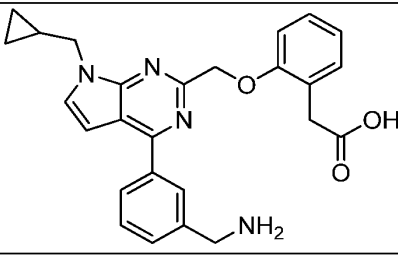
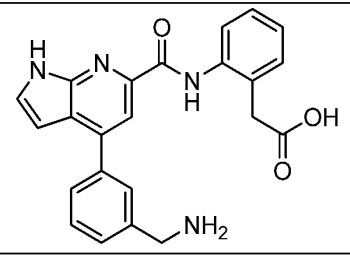
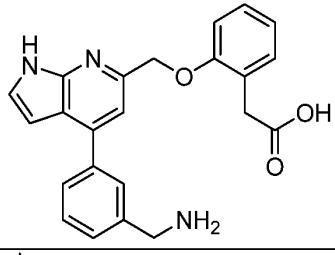
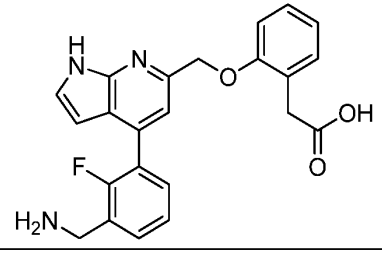
20

30

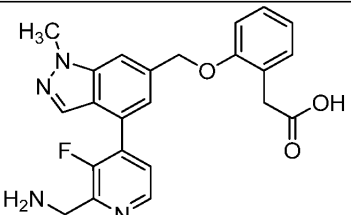
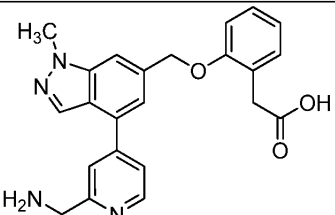
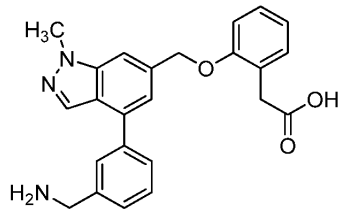
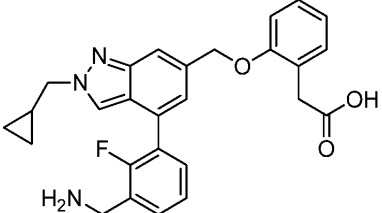
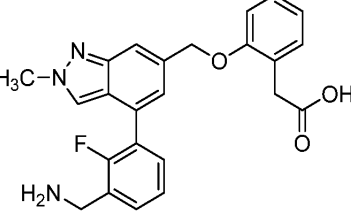
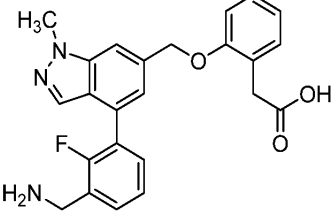
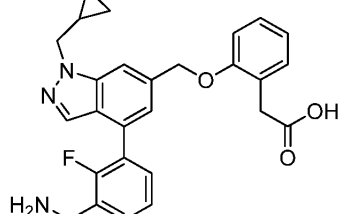
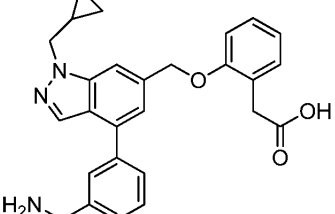
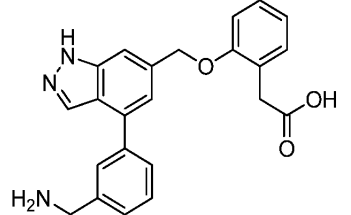
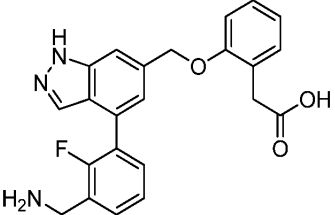
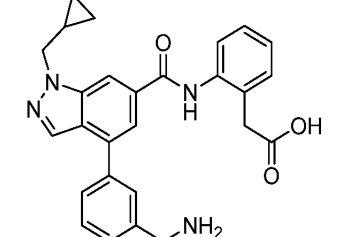
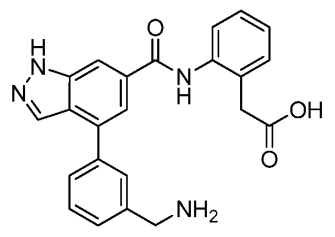
40

50

【化 8 - 1 6】

		10
		20
		30
		40

【化 8 - 1 7】

10

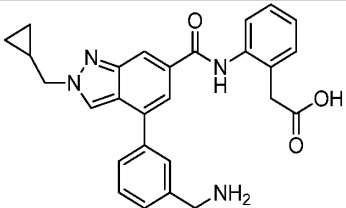
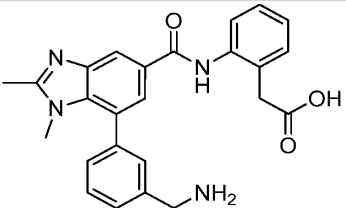
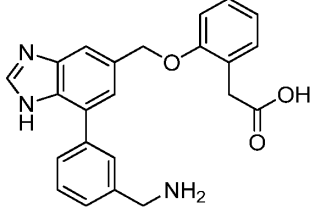
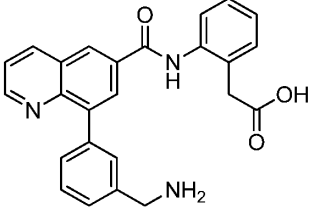
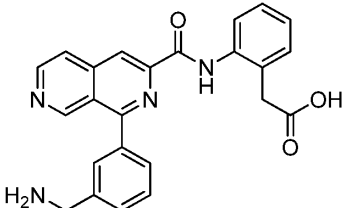
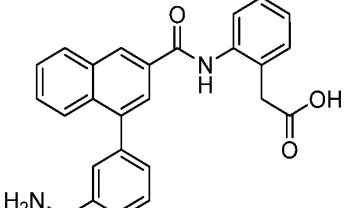
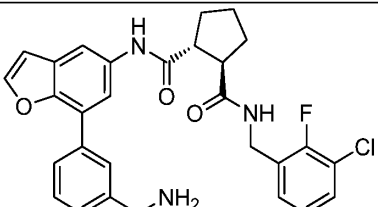
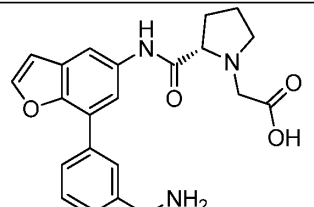
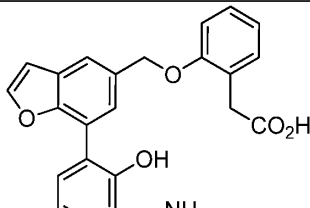
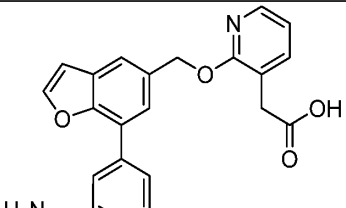
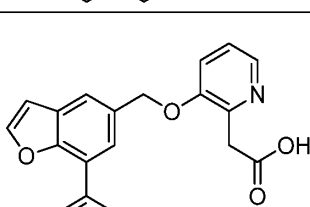
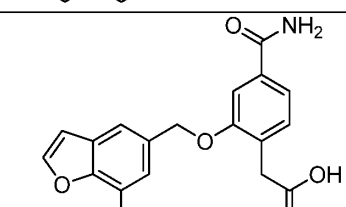
20

30

40

50

【化 8 - 1 8】

10

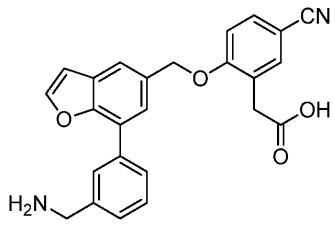
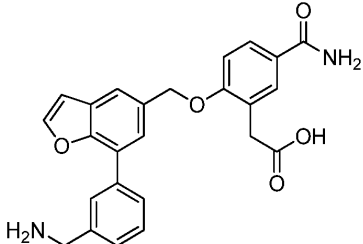
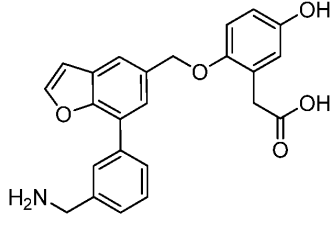
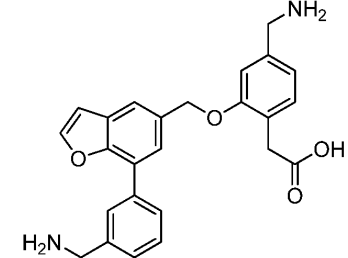
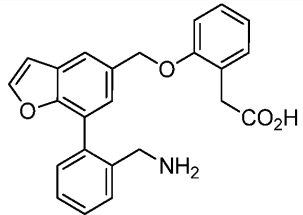
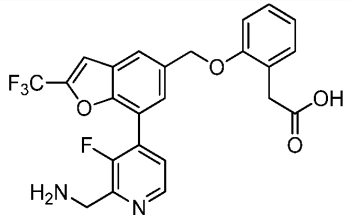
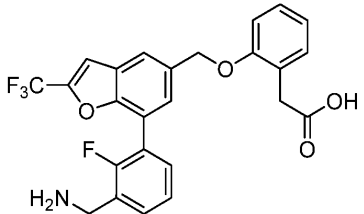
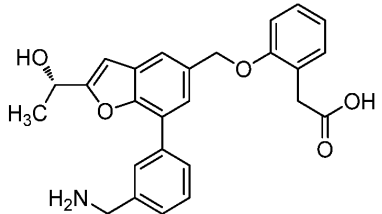
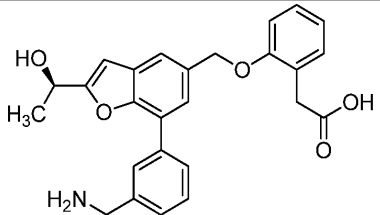
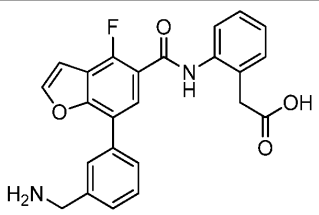
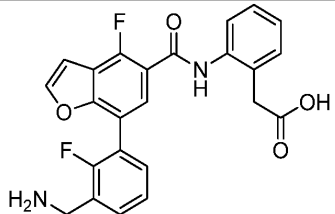
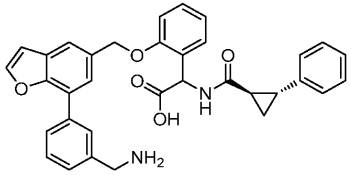
20

30

40

50

【化 8 - 1 9】

10

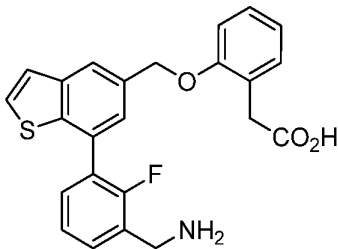
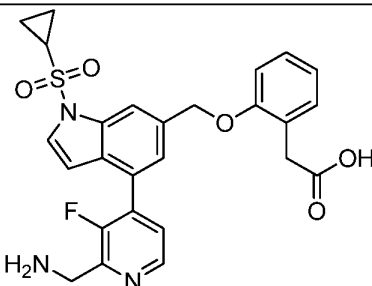
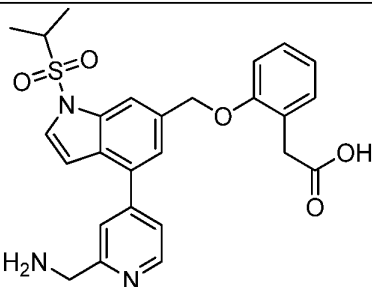
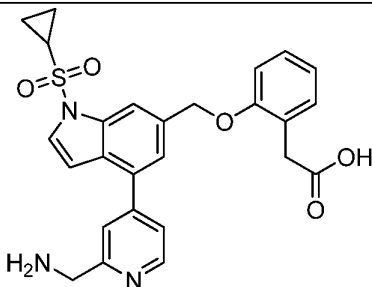
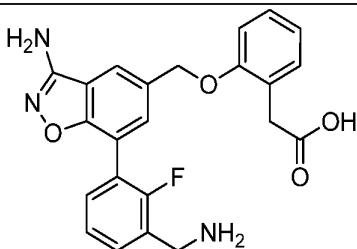
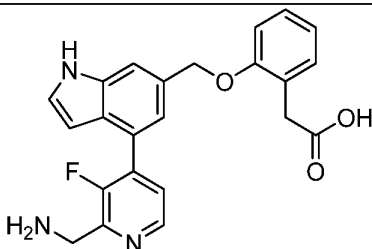
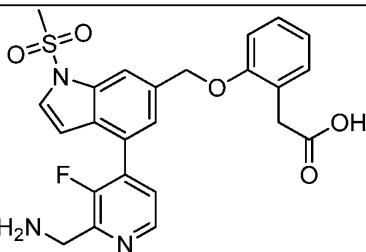
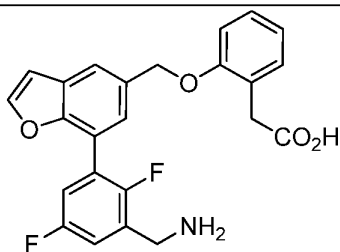
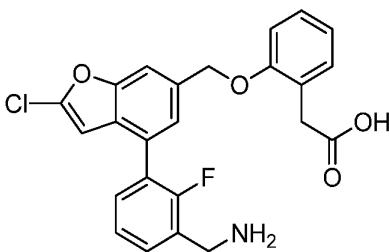
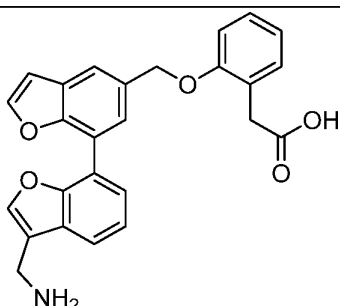
20

30

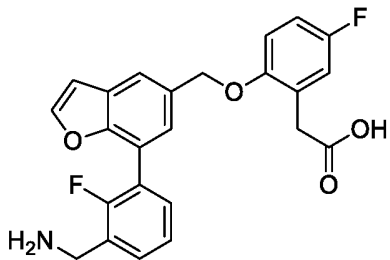
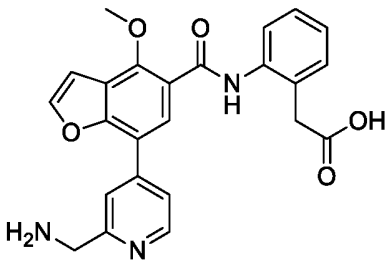
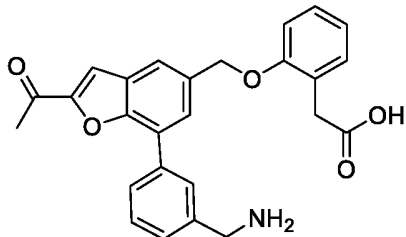
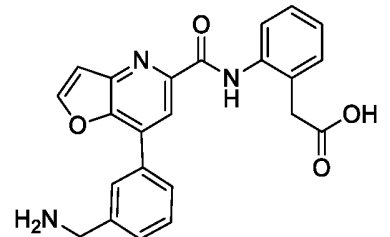
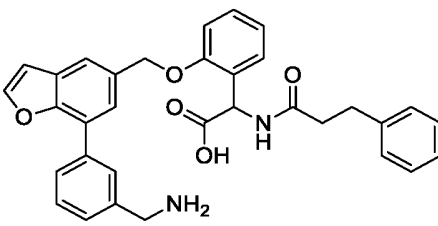
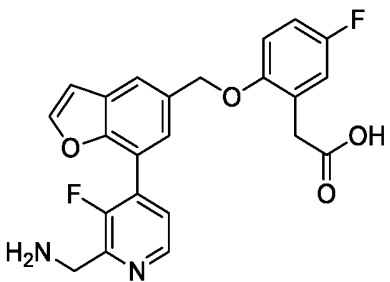
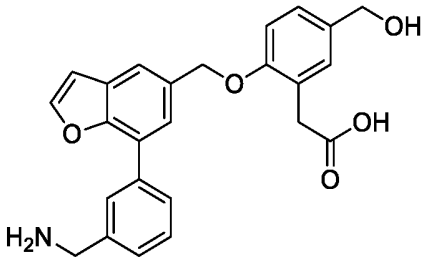
40

50

【化 8 - 2 0】

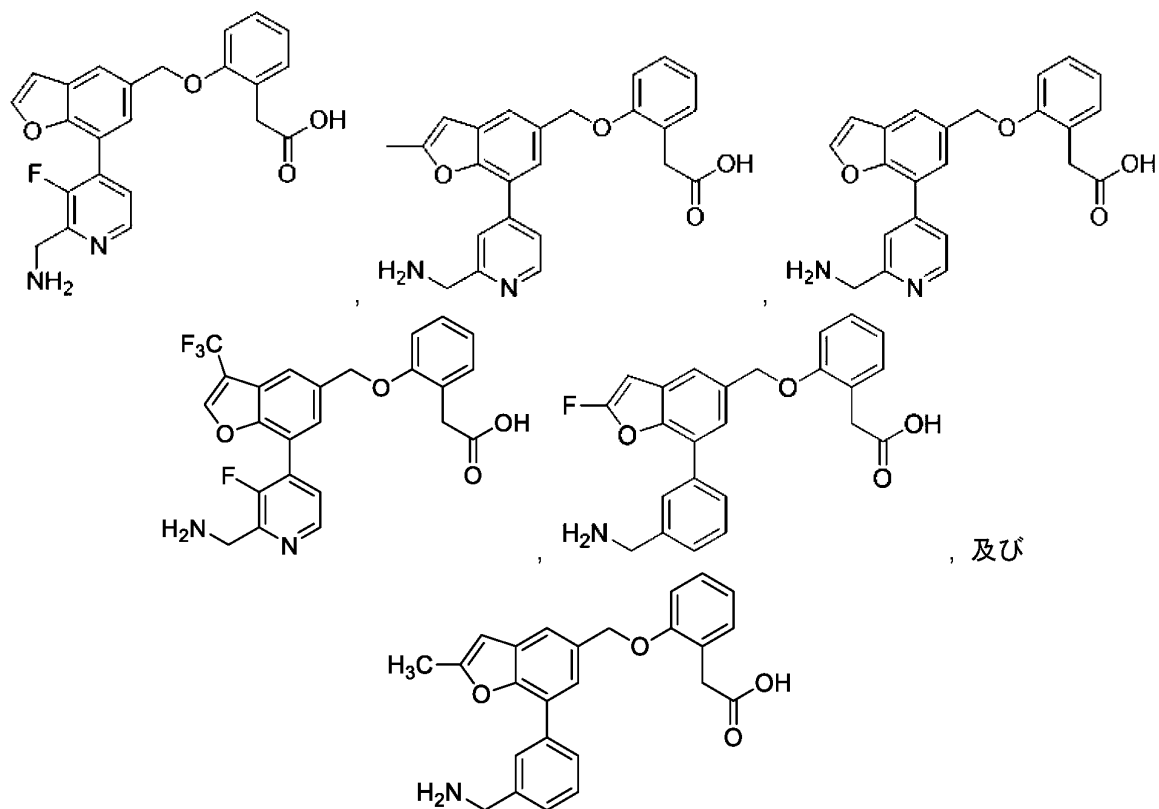
		10
		
		30
		
		50

【化 8 - 2 1】

		10
		
		30
		

【請求項 3 7】

【化 9】



10

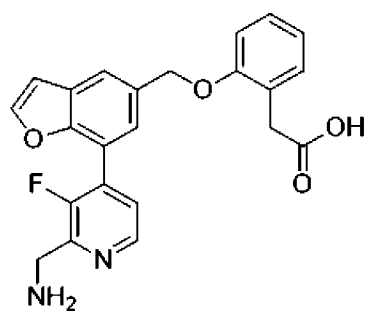
20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

以下の式を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 0】



30

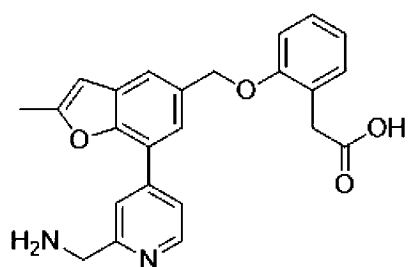
40

【請求項 3 9】

以下の式を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【化 1 1】

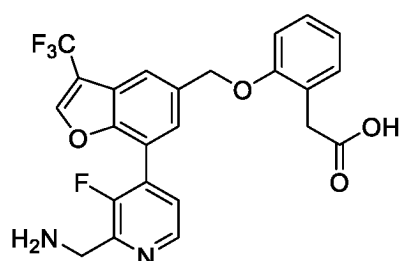


10

【請求項 4 0】

以下の式を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 2】

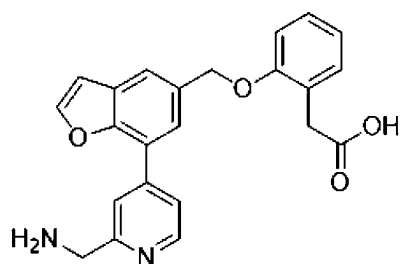


20

【請求項 4 1】

以下の式を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 3】

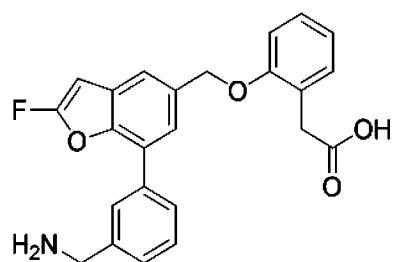


30

【請求項 4 2】

以下の式を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 4】

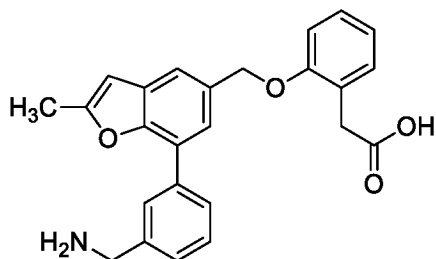


50

【請求項 4 3】

以下の式を有する、請求項 3 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 5】



10

【請求項 4 4】

請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 5】

異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態を治療または予防するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

【請求項 4 6】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、免疫学的障害である、請求項 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 7】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、中枢神経系の疾患である、請求項 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 8】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、神経変性疾患または神経学的疾患である、請求項 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 9】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、腎臓疾患である、請求項 4 5 に記載の使用。

30

【請求項 5 0】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、心血管疾患である、請求項 4 5 に記載の使用。

【請求項 5 1】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、臓器移植拒絶反応、重症筋無力症、視神経脊髄炎、膜性増殖性糸球体腎炎、デンスデポジット病、寒冷凝集素症、及び劇症型抗リン脂質抗体症候群からなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の使用。

40

【請求項 5 2】

異常な補体系活性を特徴とする前記疾患または状態が、発作性夜間ヘモグロビン尿症である、請求項 4 5 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2018年4月6日に出願された米国仮特許出願第62／654,108号の優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

50

補体系は、生体の免疫系の一部であり、抗体及び貪食細胞が生体内の異物（例えば、病原体）を破壊し、除去する能力を高めている。補体系は、相互作用して病原体の細胞外構造を攻撃し、感染に対抗する助けとなる一連の炎症反応を誘導する、血漿タンパク質の一群を含む。補体活性化は、いくつかの経路を介して生じ得る。例えば、補体活性化は、特定の病原体に応じて、または抗体が病原体に結合することによって、自然に生じ得る。補体タンパク質が活性化されると、ある1つの補体タンパク質が次のタンパク質の活性化を順に誘導することによって、カスケードが誘発される。経路の開始時には少数であった補体タンパク質の活性化が、その後続く各酵素反応によって莫大に増幅され、それにより、不釣り合いなほどに大きな補体反応が急速に生じることになる（非特許文献1）。健康な生物には、無秩序な補体活性化を防ぐための調節機構がある。

10

【0003】

補体タンパク質は、活性化されると、病原体に結合することができ、補体受容体を持つ食細胞による取り込みのために病原体をオプソニン化する。次いで、いくつかの補体タンパク質の薄片が化学誘引物質として働き、補体活性化部位により多くの貪食細胞を動員させ、更にこれらの貪食細胞を活性化する。次に、補体タンパク質は、侵入生物に穴または孔を形成し、それにより侵入生物の破壊をもたらす。補体は、異物から体を防御する上で重要な役割を果たすが、健康な細胞及び組織を破壊することもある。補体の不適切な活性化は、免疫系、腎臓系、心血管系、及び神経系に影響を与える多くの疾患状態に関係する（非特許文献2）。したがって、多くの障害の治療において治療上有効性のある更なる補体阻害剤の開発が必要とされている。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【文献】Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, Vol. 50, pages 59-88

【文献】Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Vol. 24, pages 219-228

【発明の概要】

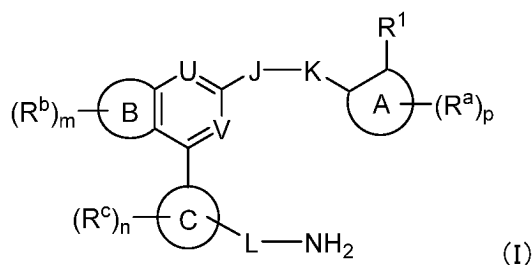
【課題を解決するための手段】

【0005】

特定の態様において、本発明は、式（I）の構造を有する化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグを提供する：

30

【化1】



40

（式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

50

環 $\textcircled{\text{B}}$

は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルであり、

環 $\textcircled{\text{C}}$

10

は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{Ac})$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{アリール})$ 、 $-\text{NH}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}(\text{アルキル})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{ヒドロキシアルキル})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{ハロアルキル})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{シクロアルキル})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{ヘテロシクロアルキル})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{アリール})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{ヘテロアリール})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{アリール})$ 、もしくは $-\text{SO}_2(\text{ヘテロアリール})$ であるか、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

20

R^b は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、 $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q\text{OCH}_3$ 、 $-\text{アルキレン-}$ (分岐もしくは非分岐のポリエチレングリコール)、 $-\text{アルキレン-O-}$ (分岐もしくは非分岐のポリエチレングリコール)、もしくは $-\text{NR}^j\text{R}^k$ であるか、または置換もしくは非置換のアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヒドロキシ)ハロアルキル、ヒドロキシ(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、(ヘテロアリールアルコキシ)アルキル、(アリールアルコキシ)アルキル、(アリールオキシ)アルキル、((シクロアルキル)アルコキシ)アルキル、((ヘテロシクロアルキル)アルコキシ)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{アルキレン-NR}^j\text{R}^k$ 、トシル、 $-\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{アリール})$ 、 $-\text{CO}(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-\text{CO}(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{アリールアルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{ヘテロアリールアルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{ヘテロシクロアルキル})$ 、及び $-\text{CONH}(\text{シクロアルキル})$ からなる群から選択され、

30

40

R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{アルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{シクロアルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{アリールアルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{ヘテロアリール置換シクロアルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{S}(\text{アルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}(\text{NH})\text{CH}_2$ (置換または非置換のアリール)、 $-\text{CO}(\text{NH})\text{CH}_2$ (置換または非置換のヘテロアリール)、 $-\text{CO}(\text{NH})$

50

(置換または非置換のアリール)、 $-\text{CO}(\text{NH})$ (置換または非置換のヘテロアリール)、及び $-\text{CH}_2$ (テトラゾリル) からなる群から選択され、

n は、0、1、2、3、または4であり、

m は、0、1、2、3、または4であり、

p は、0、1、2、3、または4であり、

q は、1～20の整数であり、

J は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{シクロアルキル})-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{O} \text{ アリールアルキル})-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{O} \text{ ヘテロアリールアルキル})-$ 、または $-\text{N}(\text{C}(\text{O}) \text{ アリールアルキル})-$ であり、

K は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{シクロアルキル})-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{O} \text{ アリールアルキル})-$ 、 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{O} \text{ ヘテロアリールアルキル})-$ 、または $-\text{N}(\text{C}(\text{O}) \text{ アリールアルキル})-$ であり、

ここで、 J 及び K のうちの少なくとも1つは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ であり、

L は、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CFR}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^L)-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^L)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、及び $-\text{S}(\text{O})-$ からなる群から選択され、

ここで、 R^L は、 H もしくはアルキルであるか、

または R^L 及び R^C の存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、

R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、

R^j 及び R^k は、それぞれ独立して、 H であるか、または置換もしくは非置換のアルキル、アミノアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{CO}(\text{アリール})$ 、 $-\text{CO}(\text{アリールアルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{ヘテロアリールアルキル})$ 、及び $-\text{CO}(\text{ヘテロシクロアルキル} \text{ アルキル})$ からなる群から選択され、

U は、 N または CR^3 であり、

R^3 は、 H 、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、チオアルキル、または $-\text{S}(\text{アルキル})$ であり、

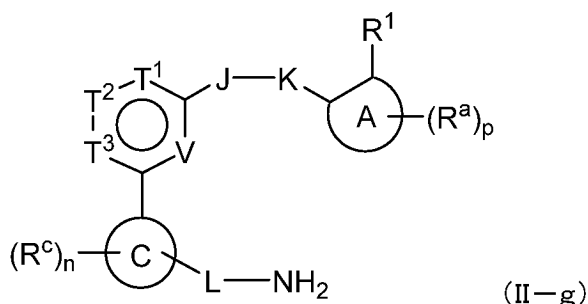
V は、 N 、 CH 、 $\text{C}(\text{ハロゲン})$ 、または $\text{C}(\text{アルキル})$ であり、

任意のキラル中心での立体化学的配置は、 R 、 S 、または R と S の混合である)。

【0006】

特定の態様において、本発明は、式 (II-g) の構造を有する化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグを提供する：

【化2】



10

20

30

40

50

(式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、



10

は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(Ac)$ 、 $-NH(アルキル)$ 、 $-NH(シクロアルキル)$ 、 $-NH(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-NH(アリール)$ 、 $-NH(ヘテロアリール)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(アルキル)$ 、 $-CH(アルキル)NH_2$ 、 $-CH(ヒドロキシアルキル)NH_2$ 、 $-CH(ハロアルキル)NH_2$ 、 $-CH(シクロアルキル)NH_2$ 、 $-CH(ヘテロシクロアルキル)NH_2$ 、 $-CH(アリール)NH_2$ 、 $-CH(ヘテロアリール)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)(アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)(アルキル)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2(シクロアルキル)$ 、 $-SO_2(ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-SO_2(アルキル)$ 、 $-SO_2(アリール)$ 、もしくは $-SO_2(ヘテロアリール)$ であるか、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

20

T^1 は、N、CH、 NR^{T1} 、または CR^{T1} であり、

T^2 は、 NR^{T2} または CR^{T2} であり、

T^3 は、N、CH、 NR^{T3} 、または CR^{T3} であり、

30

ここで、

(a) T^1 は、 CR^{T1} もしくは NR^{T1} であり、 R^{T1} 及び R^{T2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環を形成し、

T^3 は、NもしくはCHであるか、または

(b) T^3 は、 CR^{T3} もしくは NR^{T3} であり、 R^{T3} 及び R^{T2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるヘテロアリール環を形成し、

T^1 は、NもしくはCHであり、

(a) T^2 が、 NR^{T2} であること、(b) T^3 が、Nであること、または(c) T^1 が、 NR^{T1} であることが少なくとも1つあり、

40

R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アリールアルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(シクロアルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アリール置換シクロアルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(ヘテロアリール置換シクロアルキル))COOH$ 、 $-CH(S(アルキル))COOH$ 、 $-CO(NH)CH_2$ (置換または非置換のアリール)、 $-CO(NH)CH_2$ (置換または非置換のヘテロアリール)、 $-CO(NH)$ (置換または非置換のヘテロアリール)、及び $-CH_2$ (テトラゾリル)からなる群から選択され、

n は、0、1、2、3、または4であり、

p は、0、1、2、3、または4であり、

50

Jは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{シクロアルキル})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}(\text{O})\text{O})\text{アリールアルキル})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}(\text{O})\text{O})\text{ヘテロアリールアルキル})-$ 、または $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{アリールアルキル})-$ であり、

Kは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}(\text{シクロアルキル})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}(\text{O})\text{O})\text{アリールアルキル})-$ 、 $-\text{N}((\text{C}(\text{O})\text{O})\text{ヘテロアリールアルキル})-$ 、または $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{アリールアルキル})-$ であり、

R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

Lは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CFR}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^l)-$ 、 $-\text{C}(=\text{CHR}^l)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、及び $-\text{S}(\text{O})-$ からなる群から選択され、

ここで、 R^l は、Hもしくはアルキルであるか、

または R^l 及び R^c の存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、

R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、

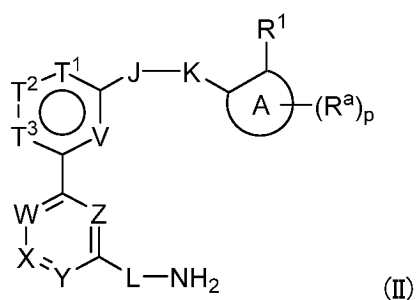
Vは、NまたはCHであり、

任意のキラル中心での立体化学的配置は、R、S、またはRとSの混合である)。

【0007】

更なる態様において、本発明は、式(II)の構造を有する化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグを提供する：

【化3】



(式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、 R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{Ac})$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

T^1 は、N、CH、 $\text{NR}^{\text{T}1}$ 、または $\text{CR}^{\text{T}1}$ であり、

T^2 は、 $\text{NR}^{\text{T}2}$ または $\text{CR}^{\text{T}2}$ であり、

T^3 は、N、CH、 $\text{NR}^{\text{T}3}$ 、または $\text{CR}^{\text{T}3}$ であり、

ここで、

(a) T^1 は、 CR^{T^1} もしくは NR^{T^1} であり、 R^{T^1} 及び R^{T^2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環を形成し、

T^3 は、NもしくはCHであるか、または

(b) T^3 は、 CR^{T^3} もしくは NR^{T^3} であり、 R^{T^3} 及び R^{T^2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるヘテロアリール環を形成し、

T^1 は、NもしくはCHであり、

(a) T^2 が、 NR^{T^2} であること、(b) T^3 が、Nであること、または(c) T^1 が、 NR^{T^1} であることが少なくとも1つあり、

R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(アルキル))COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(シクロアルキル))COOH$ 、 $-CO(NH)CH_2$ アリール、 $-CO(NH)CH_2$ ヘテロアリール、 $-CO(NH)$ アリール、及び $-CO(NH)$ ヘテロアリールからなる群から選択され、

pは、0、1、または2であり、

Jは、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、または $-CH(アルキル)-$ であり、

Kは、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、または $-CH(アルキル)-$ であり、

ここで、J及びKのうちの少なくとも1つは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CH(アルキル)-$ であり、

Wは、N、CH、または CR^c であり、

Xは、N、CH、または CR^c であり、

Yは、N、CH、または CR^c であり、

Zは、N、CH、または CR^c であり、

R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^jR^k$ 、アルコキシ、及びアルキルからなる群から選択され、

Lは、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHR^2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CFR^2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、及び $-C(=CHR^L)-$ からなる群から選択され、

ここで、 R^L は、Hもしくはアルキルであるか、

または R^L 及び R^c の存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、

R^2 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、

Vは、NまたはCHであり、

任意のキラル中心での立体化学的配置は、R、S、またはRとSの混合である)。

【0008】

特定の態様において、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0009】

特定の態様において、本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の本発明の化合物、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投与することを含む、方法に関する。特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、免疫学的障害である。特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、中枢神経系の疾患である。特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、神経変性疾患または神経学的疾患である。特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、腎臓疾患である。特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、心血管疾患である。特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、臓器移植拒絶反応、重症筋無力症、視神経脊髄炎、膜性

10

20

30

40

50

増殖性糸球体腎炎、デンスデポジット病、寒冷凝集素症、及び劇症型抗リン脂質抗体症候群からなる群から選択される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

免疫系、腎臓系、心血管系、及び神経系の障害の治療に使用するのに好適な治療方法及び組成物に、補体系の阻害剤は有用である。本明細書で提供されるのは、補体系の異常活性を特徴とする疾患または状態を治療または予防するのに有用な式（I）及び式（II）の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグである。

【0011】

定義

冠詞「a」及び「an」は、本明細書において、当該冠詞の文法上の目的語が1つまたは1つより多いこと（すなわち、少なくとも1つであること）を指す。例として、「要素（an element）」は、1つの要素または1つより多い要素を意味する。

【0012】

「ヘテロ原子」という用語は、当該技術分野で認知されており、炭素または水素以外の任意の元素の原子を指す。例示的なヘテロ原子には、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレンが挙げられ、あるいは、酸素、窒素または硫黄である。

【0013】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、技術用語であり、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を指す。特定の実施形態において、直鎖アルキルまたは分岐鎖アルキルは、その主鎖中に約30個以下の炭素原子（例えば、直鎖の場合は $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐鎖の場合は $C_3 \sim C_{30}$ ）を有し、あるいは、約20個以下、または10個以下の炭素原子を有する。特定の実施形態において、「アルキル」という用語は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を指す。特定の実施形態において、「アルキル」という用語は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、例えば、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキル基を指す。特定の実施形態において、「アルキル」という用語は、 $C_3 \sim C_{12}$ 分岐鎖アルキル基を指す。特定の実施形態において、「アルキル」という用語は、 $C_3 \sim C_8$ 分岐鎖アルキル基を指す。アルキルの代表的な例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及び*n*-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0014】

「シクロアルキル」という用語は、それぞれ3～12個の炭素原子を有する、単環式または二環式または架橋環式の飽和炭素環を意味する。いくつかのシクロアルキルは、環構造中に5～12個の炭素原子を有し、環構造中に6～10個の炭素を有し得る。好ましくは、シクロアルキルは、（ $C_3 \sim C_7$ ）シクロアルキルであり、これは、3～7個の炭素原子を有する単環式飽和炭素環を表す。単環式シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチル、及びシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキル環系は、架橋単環式環及び縮合二環式環を含む。架橋単環式環は、単環式環の隣接していない2つの炭素原子が、1～3個の更なる炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態-（ CH_2 ）_w-（式中、*w*は、1、2、または3である）の架橋基）によって連結されている、単環式シクロアルキル環を含有する。二環式系の代表的な例には、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナン、ビスクロ[3.3.1]ノナン、及びビスクロ[4.2.1]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリル、または単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した、単環式シクロアルキル環を含有する。架橋または縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含有される任意の炭素原子を介して親分子部分に結合される。シクロアルキル基は、任意に置換される。特定の

10

20

30

40

50

実施形態において、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、5員もしくは6員の単環式シクロアルキル、5員もしくは6員の単環式シクロアルケニル、5員もしくは6員の単環式ヘテロシクリル、または5員もしくは6員の単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した、5員または6員の単環式シクロアルキル環であり、ここで、縮合二環式シクロアルキルは、任意に置換される。

【0015】

本明細書で使用される「(シクロアルキル)アルキル」という用語は、1つ以上のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルの例は、シクロヘキシルメチル基である。

【0016】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、酸素、または硫黄などの少なくとも1つのヘテロ原子を含む3～12個の原子を有し、完全に飽和でもよいし、または1つ以上の不飽和単位を含有してもよい（誤解を避けるために記すと、不飽和度は芳香環系をもたらない）単環式、二環式、及び三環式環を含むがこれらに限定されない、非芳香族環系のラジカルを指す。例示を目的として、複素環の例を次に示すが、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない：アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシラニル、ジアジリニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエチル、ジオキサラニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、トリチアニル、及び2-アゾビシクロ[3.1.0]ヘキサン。ヘテロシクロアルキル基は、以下に記載される1つ以上の置換基によって任意に置換される。

【0017】

本明細書で使用される「(ヘテロシクロアルキル)アルキル」という用語は、1つ以上のヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクリル）基によって置換されたアルキル基を指す。

【0018】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素を含有し、2個の水素を除去することによって形成される少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルの代表的な例には、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニル、及び3-デセニルが挙げられるが、これらに限定されない。アルケニル基の不飽和結合（複数可）は、その部分の任意の位置にあってよく、二重結合（複数可）を中心に（Z）配置または（E）配置のいずれかを有し得る。

【0019】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子を含有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルの代表的な例には、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、及び1-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0020】

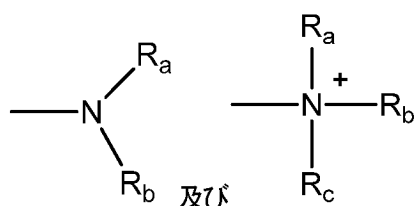
「アルキレン」という用語は、当該技術分野で認知されており、本明細書で使用される
とき、上で定義されているアルキル基の2個の水素原子を除去することによって得られる
ジラジカルに関する。一実施形態において、アルキレンは、二置換アルカン、すなわち、
2つの位置がハロゲン、アジド、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル
、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イ
ミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エ
ーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、
ヘテロシクリル、芳香族または複素環式芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオメチ
ルなど）、シアノなどの置換基で置換されたアルカンを指す。すなわち、一実施形態にお
いて、「置換アルキル」は、「アルキレン」である。

10

【0021】

「アミノ」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、非置換アミン
及び置換アミンの両方を指し、例えば、一般式：

【化4】



20

（式中、 R_a 、 R_b 、及び R_c は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_x-R_d$ を表すか、または R_a 及び R_b は、それらが結合しているN原子と一緒に
なって環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させ、 R_d は、アリール、シクロ
アルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルまたはポリシクリルを表し、 x は、ゼロま
たは1～8の範囲の整数である）によって表すことができる部分を指す。特定の実施形態
において、 R_a または R_b の一方のみがカルボニルであり得、例えば、 R_a 、 R_b 、及び窒
素は、一緒にイミドを形成しない。他の実施形態において、 R_a 及び R_b （及び任意選択
により R_c ）は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_x$
 $-R_d$ を表す。特定の実施形態において、「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

30

【0022】

特定の実施形態において、「アルキルアミノ」という用語は、 $-NH$ （アルキル）を指
す。

【0023】

特定の実施形態において、「ジアルキルアミノ」という用語は、 $-N$ （アルキル）₂を
指す。

【0024】

「アミド」という用語は、本明細書で使用されるとき、 $-NH-C(=O)-$ を意味し、
ここで、アミド基は、窒素を介して親分子部分に結合される。アミドの例には、 $CH_3C(=O)N(H)-$ 及び
 $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$ などのアルキルアミドが挙げられる。

40

【0025】

「アシル」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、形態 $RCO-$
の任意の基またはラジカルを指し、ここで、 R は、任意の有機基、例えば、アルキル、ア
リール、ヘテロアリール、アリールアルキル、及びヘテロアリールアルキルである。代表
的なアシル基には、アセチル、ベンゾイル、及びマロニルが挙げられる。

【0026】

50

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、1つ以上のあるアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、「アミノアルキル」という用語は、アミノメチル基、すなわち、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ を指す。

【0027】

「アミノアシル」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、1つ以上のアミノ基で置換されたアシル基を指す。

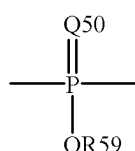
【0028】

本明細書で使用される「アミノチオニル」という用語は、 $\text{RC}(\text{O})-$ のOが硫黄によって置き換えられたアミノアシルの類似体を指し、したがって、形態 $\text{RC}(\text{S})-$ である。

【0029】

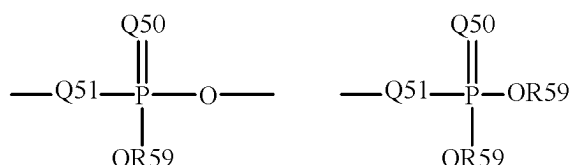
「ホスホリル」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、一般に、次式：

【化5】



(式中、Q50は、SまたはOを表し、R59は、水素、低級アルキルまたはアリールを表す)によって表すことができ、例えば、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})-$ または $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である。例えば、アルキルを置換するために使用される場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、一般式：

【化6】



(式中、Q50及びR59は、それぞれ独立して、上に定義され、Q51は、O、SまたはNを表す)によって表すことができ、例えば、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OMe}$ または $-\text{NH}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である。Q50がSである場合、ホスホリル部分は、「ホスホロチオエート」である。

【0030】

本明細書で使用される「アミノホスホリル」という用語は、本明細書で定義される少なくとも1つのアミノ基で置換されたホスホリル基を指し、例えば、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NMe}_2$ である。

【0031】

「アジド(azide)」または「アジド(azido)」という用語は、本明細書で使用されるとき、 $-\text{N}_3$ 基を意味する。

【0032】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ を指す。

【0033】

本明細書で使用される「チオカルボニル」という用語は、 $-\text{C}(=\text{S})-$ を指す。

【0034】

本明細書で使用される「アルキルホスホリル」という用語は、本明細書で定義される少

10

20

30

40

50

なくとも1つのアルキル基で置換されたホスホリル基を指し、例えば、 $-P(O)(OH)Me$ である。

【0035】

本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、アルキル-S-を指す。「(アルキルチオ)アルキル」という用語は、アルキルチオ基で置換されたアルキル基を指す。

【0036】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用されるとき、 $-CO_2H$ 基を意味する。

【0037】

「アリール」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、単環式、二環式及び多環式の芳香族炭化水素基、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、及びピレンを含むことを指す。典型的に、アリール基は、6～10個の炭素環原子（すなわち、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール）を含有する。芳香環は、1つ以上の環位置が、ハロゲン、アジド、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族または複素環式芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオメチルなど）、シアノなどの1つ以上の置換基で置換され得る。「アリール」という用語はまた、2つ以上の環式環を有し、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通し（環は「縮合環」である）、環のうちの少なくとも1つは、芳香族炭化水素であり、他の環式環は、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る、多環式環系を含む。特定の実施形態において、「アリール」という用語は、フェニル基を指す。

【0038】

「ヘテロアリール」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、合計で3～12個の原子を有し、環構造中に窒素、酸素、または硫黄などの1個以上のヘテロ原子を含む、単環式、二環式、及び多環式の芳香族基を指す。例示的なヘテロアリール基には、アザインドリル、ベンゾ(b)チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロインドリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリルまたはトロパニルなどが挙げられる。「ヘテロアリール」は、1つ以上の環位置が、ハロゲン、アジド、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族または複素環式芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルオメチルなど）、シアノなどの1つ以上の置換基で置換され得る。「ヘテロアリール」という用語はまた、2つ以上の環式環を有し、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通し（環は「縮合環」である）、環のうちの少なくとも1つは、環構造中に1つ以上のヘテロ原子を有する芳香族基であり、他の環式環は、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び／またはヘテロシクリルであり得る、多環式環系を含む。

【0039】

「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、アリール基で置換されたアルキル基を指し、当該部分は、アルキル基

を介して親分子に付加される。

【0040】

「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルキル」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、アルキル基を介して親分子部分に付加された、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0041】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表的な例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0042】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0043】

「アルコシカルボニル」という用語は、 $-C(=O)-$ によって表される本明細書で定義されるカルボニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルコキシ基を意味する。アルコシカルボニルの代表的な例には、メトシカルボニル、エトシカルボニル、及びtert-ブトシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

「アルキルカルボニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、本明細書で定義されるカルボニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表的な例には、アセチル、1-オキソプロピル、2,2-ジメチル-1-オキソプロピル、1-オキソブチル、及び1-オキソペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0045】

「アリールカルボニル」という用語は、本明細書で使用されるとき、本明細書で定義されるカルボニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアリール基を意味する。アリールカルボニルの代表的な例には、ベンゾイル及び(2-ピリジニル)カルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

「アルキルカルボニルオキシ」及び「アリールカルボニルオキシ」という用語は、本明細書で使用されるとき、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキルカルボニル基またはアリールカルボニル基を意味する。アルキルカルボニルオキシの代表的な例には、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシ、及びtert-ブチルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。アリールカルボニルオキシの代表的な例には、フェニルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0047】

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

40

【0048】

本明細書で使用される「アリールオキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアリール基を意味する。

【0049】

本明細書で使用される「ヘテロアリールオキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるヘテロアリール基を意味する。

【0050】

本明細書で使用される「カルボシクリル」という用語は、3~12個の炭素原子を含有

50

し、完全に飽和であるか、または1つ以上の不飽和結合を有し、誤解を避けるために記すと、不飽和度は芳香環系（例えば、フェニル）をもたらない、単環式または多環式（例えば、二環式、三環式など）の炭化水素ラジカルを意味する。カルボシクリル基の例には、1-シクロプロピル、1-シクロブチル、2-シクロペンチル、1-シクロペンテニル、3-シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル及び2-シクロペンテニルメチルが挙げられる。

【0051】

「シアノ」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、 $-CN$ を指す。

【0052】

「ハロ」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ を指す。

【0053】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基であって、水素のいくつかまたは全てがハロゲン原子で置き換えられた基を指す。

【0054】

「ヒドロキシ」という用語は、技術用語であり、本明細書で使用されるとき、 $-OH$ を指す。

【0055】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用されるとき、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシアルキルの代表的な例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシペンチル、及び2-エチル-4-ヒドロキシヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

「シリル」という用語は、本明細書で使用されるとき、シリル(H_3Si-)基のヒドロカルビル誘導体（すなわち、 $(H_3Si-)_3Si-$)を含み、ここで、ヒドロカルビル基は、炭化水素から水素原子を除去することによって形成される一価基、例えば、エチル、フェニルである。ヒドロカルビル基は、トリメチルシリル(TMS)、 $tert$ -ブチルジフェニルシリル($TB DPS$)、 $tert$ -ブチルジメチルシリル($TBS/TB DMS$)、トリイソプロピルシリル($TIPS$)、及び[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)など、異なる基の組み合わせであってもよく、多数のシリル基をもたらすように変わり得る。

【0057】

「シリルオキシ」という用語は、本明細書で使用されるとき、酸素原子を介して親分子に付加された、本明細書で定義されるシリル基を意味する。

【0058】

本発明の組成物中に含有される特定の化合物は、特定の幾何異性体または立体異性体の形態で存在し得る。加えて、本発明の化合物はまた、光学的に活性であり得る。本発明は、シス異性体及びトランス異性体、 (R) -エナンチオマー及び (S) -エナンチオマー、ジアステレオマー、 (D) -異性体、 (L) -異性体、そのラセミ混合物、ならびにその他の混合物を含む、そのような全ての化合物が本発明の範囲内であることを企図する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基中に存在し得る。そのような全ての異性体は、その混合物も同様に、本発明に含まれることが意図される。

【0059】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、不斉合成によって、またはキラル補助剤を用いた誘導によって、調製することができ、ここで、得られたジアステレオマー混合物は、分離され、補助基を切断し、純粋な所望のエナンチオマーを得る。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、適切な光学活性な酸または塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、続いて、そのようにして形成されたジアステレオマーを、当該技術分野においてよく知ら

10

20

30

40

50

れている分別結晶またはクロマトグラフィー手段によって分割し、その後、純粋なエナンチオマーを回収する。

【0060】

「置換」または「～で置換された」には、そのような置換が、置換された原子及び置換基に対して許容される原子価に従うものであり、また、その置換により、安定した化合物、例えば、転位、断片化、分解、環化、脱離、または他の反応によるものなどの変換を自発的に受けない化合物が生じるという、暗黙の条件が含まれることが理解される。

【0061】

「置換された」という用語はまた、有機化合物の許容される全ての置換基を含むことが意図される。大局的に、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。例示的な置換基には、例えば、本明細書に上記されるものが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、1つ以上であってもよく、同じでも異なってもよい。本発明の目的において、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、水素置換基及び／または本明細書に記載される有機化合物の許容される任意の置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基によって、何ら限定されることを意図するものではない。

【0062】

本明細書で使用されるとき、「置換または非置換」という用語は、当該用語が化学的部分の列挙の前に置かれる場合、その後に続く化学的部分の列挙がそれぞれ置換または非置換されることを意味する。例えば、「置換または非置換のアリール、ヘテロアリール、及びシクロアルキル」は、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、及び置換または非置換のシクロアルキルを意味する。

【0063】

「保護基」という文言は、本明細書で使用されるとき、反応する可能性のある官能基を望ましくない化学的変換から保護する、一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、及びそれぞれアルデヒドのアセタールとケトンのケタールが挙げられる。保護基の化学分野は、精査されている (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991)。本発明の化合物の保護形態は、本発明の範囲内に含まれる。

【0064】

本発明の目的において、化学元素は、CASバージョンの元素周期表 (*Handbook of Chemistry and Physics*, 67th Ed., 1986-87、表紙内側) に従って特定される。

【0065】

本明細書中の他の化学用語は、*The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco (参照により本明細書に援用される) によって例示されるように、当該技術分野における従来の使用法に従って使用される。別途の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0066】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン-2-スルホン酸、及び他の酸を含む、無機酸または有機酸から誘導される塩を含む。薬学的に許容される塩の形態は、塩を含む分子の比が1:1でない形態を含み得る。例えば、塩は、式Iの化合物分子1つあたり2つの塩酸分子などのように、塩基分子1つあたり2つ以上の無機酸分子または有機酸分子を含み得る。別の例として、塩は、酒石酸分子1つあたり

2つの式Ⅰの化合物分子などのように、塩基分子1つあたり1つ未満の無機酸分子または有機酸分子を含み得る。

【0067】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*で代謝されて、式Ⅰまたは式ⅠⅠの化合物をもたらすことができる化合物を指す。したがって、プロドラッグは、*in vivo*で代謝されて、式Ⅰまたは式ⅠⅠの化合物をもたらすことができる対応する化合物を与えるように、式Ⅰまたは式ⅠⅠの化合物中の1つ以上の官能基を修飾することによって調製され得る化合物を含む。そのような修飾は、当該技術分野において知られている。例えば、式Ⅰまたは式ⅠⅠの化合物中の1つ以上のヒドロキシル基またはアミン基をアルキル-C(=O)-基またはアミノ酸に由来する残基でアシル化することで、プロドラッグをもたらすことができる。

10

【0068】

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

- (a) -NHC(O)R_pで表されるカルボキサミド
- (b) -NHC(O)OR_pで表されるカルバメート
- (c) NHC(O)OROC(O)R_pで表される（アシルオキシ）アルキルカルバメート
- (d) -NHCR(=CHCO₂R_p)または-NHCR(=CHCONR_pR_p)で表されるエナミン
- (e) -N=CR_pR_pで表されるシッフ塩基
- (f) RCONHCH₂NR_pR_pで表されるマンニツヒ塩基（カルボキシミド化合物由来）

20

【0069】

そのようなプロドラッグ誘導体の調製は、様々な文献において考察されている（例は、Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin et al., PCT WO0041531, p. 30である）。

30

【0070】

カルボキシル含有化合物のプロドラッグ形態は、エステル(-CO₂R_m)を含み、ここで、R_m基は、任意のアルコールに相当し、酵素または加水分解プロセスを介して体内に放出されるアルコールは、薬学的に許容されるレベルである。本開示のカルボン酸形態から誘導される別のプロドラッグは、Bodor et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 469によって記載されている四級塩型の構造であり得る。

【0071】

本明細書で使用される「担体」及び「薬学的に許容される担体」という用語は、化合物とともに投与されるまたは投与のために一緒に配合される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。そのような薬学的に許容される担体の非限定的な例には、水、生理食塩水、及び油などの液体、ならびにアラビアゴム、ゼラチン、デンプン糊、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素などの固体が挙げられる。加えて、補助剤、安定化剤、粘稠化剤、滑沢化剤、矯味剤、及び着色剤も使用され得る。好適な薬学的な担体の他の例は、E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。

40

【0072】

本明細書で使用される「治療する」という用語は、対象の疾患または状態を予防すること、その進行を停止することもしくは遅延させること、または排除することを意味する。一実施形態において、「治療する」とは、対象の疾患または状態の進行を停止することも

50

しくは遅延させること、または排除することを意味する。一実施形態において、「治療する」とは、対象の疾患または状態の少なくとも1つの客観的な発現が減少することを意味する。

【0073】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、所望の生物学的効果をもたらすのに十分な量を指す。

【0074】

本明細書で使用される「治療上有効な量」という用語は、所望の治療効果をもたらすのに十分な量を指す。

【0075】

本明細書で使用される「阻害する」という用語は、客観的に測定可能な量または程度での減少を意味する。種々の実施形態において、「阻害する」とは、関連する対照と比較して、少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、または95パーセント減少することを意味する。一実施形態において、「阻害する」とは、100パーセントの減少、すなわち、停止または排除を意味する。

【0076】

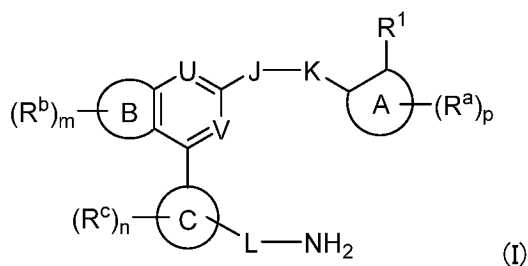
本明細書で使用される「対象」という用語は、哺乳動物を指す。種々の実施形態において、対象は、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、または非ヒト霊長類である。一実施形態において、対象は、ヒトである。

【0077】

化合物

本発明は、式(I)の構造を有する化合物、及びその薬学的に許容される塩またはプロドラッグを提供する：

【化7】



(式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、



は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルであり、



は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (Ac)、 $-NH$ (アルキル)、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHC$ (O) (アルキル)、 $-CH$ (アルキル) NH_2 、 $-CH$ (ヒドロキシアルキル) NH_2 、 $-CH$ (ハロアルキル) NH_2 、 $-CH$ (シクロアルキル) NH_2 、 $-CH$ (ヘテロシクロアルキル) NH_2 、 $-CH$ (アリール) NH_2 、 $-CH$ (ヘテロアリール) NH_2 、 $-CH_2NHC$ (O) (アルキル)、 $-C$ (O) NH_2 、 $-C$ (O) (アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2$ (シクロアルキル)、 $-SO_2$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-SO_2$ (アルキル)、 $-SO_2$ (アリール)、もしくは $-SO_2$ (ヘテロアリール) であるか、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

R^b は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、 $-CH_2(OCH_2CH_2)_qOCH_3$ 、 $-$ アルキレン $-$ (分岐もしくは非分岐のポリエチレングリコール)、 $-$ アルキレン $-O-$ (分岐もしくは非分岐のポリエチレングリコール)、もしくは $-NR^jR^k$ であるか、または置換もしくは非置換のアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヒドロキシ) ハロアルキル、ヒドロキシ (シクロアルキル) アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、(ヘテロアリールアルコキシ) アルキル、(アリールアルコキシ) アルキル、(アリールオキシ) アルキル、((シクロアルキル) アルコキシ) アルキル、((ヘテロシクロアルキル) アルコキシ) アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-$ アルキレン $-NR^jR^k$ 、トシル、 $-SO_2$ (アルキル)、 $-SO_2$ (シクロアルキル)、 $-CO$ (アルキル)、 $-CO$ (アリール)、 $-CO$ (ヘテロアリール)、 $-CO$ (シクロアルキル)、 $-CO$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-CONH$ (アルキル)、 $-CONH$ (アリールアルキル)、 $-CONH$ (ヘテロアリールアルキル)、 $-CON$ (アルキル) $_2$ 、 $-CONH$ (ヘテロシクロアルキル)、及び $-CONH$ (シクロアルキル) からなる群から選択され、

R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^jR^k$ 、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (アルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (アリールアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (シクロアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (アリール置換シクロアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (ヘテロアリール置換シクロアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (S (アルキル)) $COOH$ 、 $-CO$ (NH) CH_2 (置換または非置換のアリール)、 $-CO$ (NH) CH_2 (置換または非置換のヘテロアリール)、 $-CO$ (NH) (置換または非置換のアリール)、 $-CO$ (NH) (置換または非置換のヘテロアリール)、及び $-CH_2$ (テトラゾリル) からなる群から選択され、

n は、0、1、2、3、または4であり、

m は、0、1、2、3、または4であり、

p は、0、1、2、3、または4であり、

q は、1～20の整数であり、

J は、 $-C$ (O) $-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S$ (O) $-$ 、 $-SO_2$

10

20

30

40

50

－、－N（アルキル）－、－CH（アルキル）－、－CH（シクロアルキル）－、－N（
（C（O）O）アリールアルキル）－、－N（（C（O）O）ヘテロアリールアルキル）
－、または－N（C（O）アリールアルキル）－であり、

Kは、－C（O）－、－NH－、－CH₂－、－O－、－S－、－S（O）－、－SO₂－、
－N（アルキル）－、－CH（アルキル）－、－CH（シクロアルキル）－、－N（
（C（O）O）アリールアルキル）－、－N（（C（O）O）ヘテロアリールアルキル）
－、または－N（C（O）アリールアルキル）－であり、

ここで、J及びKのうちの少なくとも1つは、－C（O）－、－CH₂－、または－C
H（アルキル）－であり、

Lは、結合、－CH₂－、－CH₂CH₂－、－CHR²－、－CF₂－、－CFR²－、
－C（O）－、－C（＝NR^L）－、－C（＝CHR^L）－、－S（O）₂－、及び－S（
O）－からなる群から選択され、

ここで、R^Lは、Hもしくはアルキルであるか、

またはR^L及びR^Cの存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘ
テロアリール環を形成し、

R²は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、

R^j及びR^kは、それぞれ独立して、Hであるか、または置換もしくは非置換のアルキル
、アミノアルキル、（ヘテロシクロアルキル）アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、－CO（アリール）
、－CO（アリールアルキル）、－CO（ヘテロアリールアルキル）、及び－CO（（ヘ
テロシクロアルキル）アルキル）からなる群から選択され、

Uは、NまたはCR³であり、

R³は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコ
キシ、ハロアルキル、－CN、－CONH₂、－CO₂H、－CH₂CO₂H、－NH₂、
ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、－OH、－NH（アルキル）、－N（アルキル）
₂、チオアルキル、または－S（アルキル）であり、

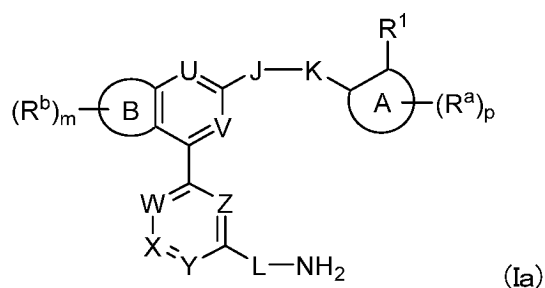
Vは、N、CH、C（ハロゲン）、またはC（アルキル）であり、

任意のキラル中心での立体化学的配置は、R、S、またはRとSの混合である）。

【0078】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、式（Ia）の構造を有する：

【化8】



（式中、

Wは、N、CH、またはCR^Cであり、

Xは、N、CH、またはCR^Cであり、

Yは、N、CH、またはCR^Cであり、

Zは、N、CH、またはCR^Cである）。

【0079】

特定の実施形態において、

10

20

30

40

50

環 $\textcircled{\text{A}}$

は、ナフチル、インデニル、シクロペンチル、ピロリジニル、フェニル、ベンゾフラニル、チオフェニル、またはピリジニルである。

【0080】

特定の実施形態において、

10

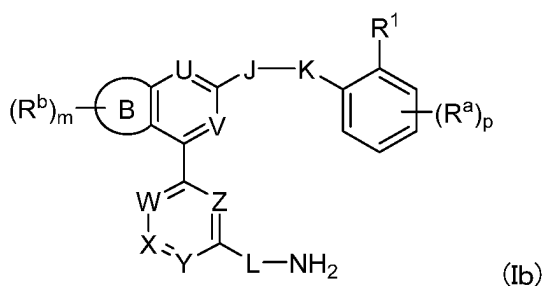
環 $\textcircled{\text{A}}$

は、フェニル、チオフェニル、またはピリジニルであり、好ましくは、フェニルである。

【0081】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ib) の構造を有する：

【化9】



20

【0082】

特定の実施形態において、 p は、1 である。

30

【0083】

特定のそのような実施形態において、 R^a は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{Ac})$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、もしくは $-\text{C}(\text{O})(\text{アルキル})$ であるか、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択される。

【0084】

他のそのような実施形態において、 R^a は、ハロゲン、シアノ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{Ac})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、ヒドロキシメチル、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、もしくはアミノアルキルである。

40

【0085】

他のそのような実施形態において、 R^a は、ハロゲン、 $-\text{NH}(\text{Ac})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、もしくはアミノアルキルである。更なるそのような実施形態において、 R^a は、アルキル、シクロアルキル、またはハロゲンである。

【0086】

あるいは、いくつかの実施形態において、 p は、0 である。

【0087】

50

特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2COOH$ である。

【0088】

あるいは、いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-CO(NH)CH_2$ (置換または非置換アリール) である。

【0089】

特定の実施形態において、

J は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-CH(アルキル)-$ 、または $-N(C(O)アリールアルキル)-$ であり、

K は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(アルキル)-$ 、 $-CH(アルキル)-$ 、または $-N(C(O)アリールアルキル)-$ である。

【0090】

いくつかの実施形態において、 $-J-K-$ は、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、及び $-CH_2O-$ からなる群から選択され、好ましくは、 $-CH_2O-$ である。

【0091】

特定の実施形態において、U は、N または CR^3 であり、 R^3 は、H、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、またはハロアルキルである。

【0092】

特定の実施形態において、U は、CH である。更なる実施形態において、V は、CH である。

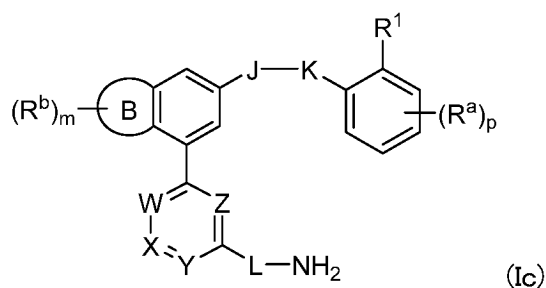
【0093】

あるいは、いくつかの実施形態において、U は、 CR^3 であり、 R^3 は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、またはハロアルキルである。

【0094】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ic) の構造を有する：

【化10】



【0095】

あるいは、いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Id) の構造を有する：

10

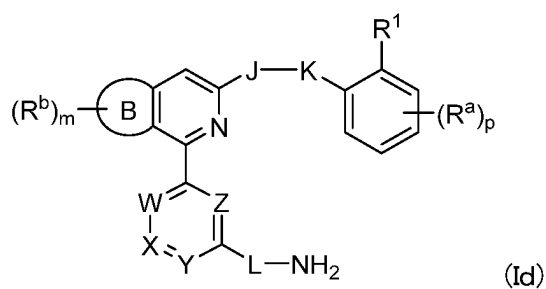
20

30

40

50

【化 1 1】

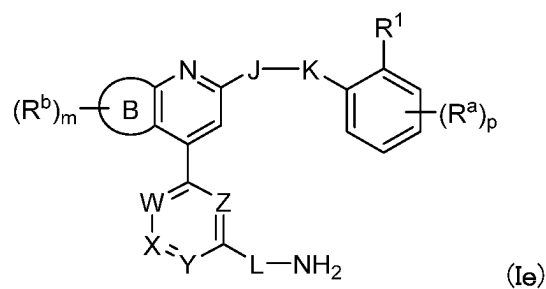


10

【 0 0 9 6】

また更なる実施形態において、式（I）の化合物は、式（I e）の構造を有する：

【化 1 2】

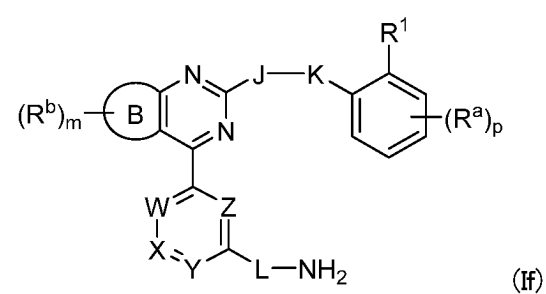


20

【 0 0 9 7】

なお更なる実施形態において、式（I）の化合物は、式（I f）の構造を有する：

【化 1 3】



30

【 0 0 9 8】

前述の実施形態のいずれかにおいて、



40

は、ヘテロアリアルであり得る。例えば、いくつかの実施形態において、

50



は、フリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、またはイミダゾリルである。更なる実施形態において、



10

は、フリル、チオフェニル、またはピロリルであり、好ましくは、フリルである。

【0099】

いくつかの実施形態において、 m は、0である。

【0100】

代替的な実施形態において、 m は、1である。特定のそのような実施形態において、 R^b は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、 $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_q\text{OCH}_3$ 、もしくは $-\text{NR}^j\text{R}^k$ であるか、または置換もしくは非置換のアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヒドロキシ)ハロアルキル、ヒドロキシ(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、(ヘテロアリールアルコキシ)アルキル、(アリールアルコキシ)アルキル、(アリールオキシ)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{アルキレン}-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、トシル、 $-\text{SO}_2$ (アルキル)、 $-\text{SO}_2$ (シクロアルキル)、 $-\text{CO}$ (アルキル)、 $-\text{CO}$ (シクロアルキル)、 $-\text{CONH}$ (アルキル)、 $-\text{CONH}$ (アリールアルキル)、 $-\text{CON}$ (アルキル)₂、及び $-\text{CONH}$ (シクロアルキル)からなる群から選択される。

20

【0101】

特定の実施形態において、 q は、1～5の整数である。

30

【0102】

他のそのような実施形態において、 R^b は、置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、及び(シクロアルキル)アルキルからなる群から選択される。代替的な実施形態において、 R^b は、置換または非置換の $-\text{アルキレン}-\text{NR}^j\text{R}^k$ である。

【0103】

他の代替的な実施形態において、 m は、2である。特定のそのような実施形態において、各 R^b は、アルキルである。

【0104】

特定の実施形態において、 W 、 X 、 Y 、及び Z のそれぞれは、 CH である。

40

【0105】

特定の実施形態において、 W 、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも1つは、 CR^c である。例えば、 Z は、 CR^c であり得、及び／または Y は、 CR^c であり得る。特定のそのような実施形態において、 R^c は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、アルコキシ、及びアルキルからなる群から選択される。特定の好ましい実施形態において、 R^c は、ハロゲン、例えば、フッ化物である。

【0106】

あるいは、 W 、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも1つは、 N である。例えば、 Z は、 N であり得る。あるいは、 Y は、 N であり得る。

50

【0107】

いくつかの実施形態において、Lは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CFR}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^L)-$ 、及び $-\text{C}(=\text{CHR}^L)-$ からなる群から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態において、Lは、 $-\text{CH}_2-$ である。

【0109】

式(I)の化合物の特定の実施形態において、



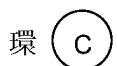
10

は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、



20

は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルであり、



は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{Ac})$ 、 $-\text{NH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{アルキル})$ 、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

30

R^b は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヒドロキシ)ハロアルキル、ヒドロキシ(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、 $-\text{アルキレン}-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、トシル、 $-\text{SO}_2(\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CO}(\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{CONH}(\text{アルキル})$ 、 $-\text{CON}(\text{アルキル})_2$ 、及び $-\text{CONH}(\text{シクロアルキル})$ からなる群から選択され、

40

R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^j\text{R}^k$ 、アルコキシ、及びアルキルからなる群から選択され、

R^1 は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{アルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{アリールアルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{シクロアルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{CO})(\text{アリール置換シクロアルキル}))\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}(\text{NH})\text{CH}_2\text{アリール}$ 、 $-\text{CO}(\text{NH})\text{CH}_2\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{CO}(\text{NH})\text{アリール}$ 、及び $-\text{CO}(\text{NH})\text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され、

nは、0、1、または2であり、

50

mは、0、1、または2であり、

pは、0、1、または2であり、

Jは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、または $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ であり、

Kは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{アルキル})-$ 、または $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ であり、

ここで、J及びKのうちの少なくとも1つは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}(\text{アルキル})-$ であり、

Lは、結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CFR}^2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^L)-$ 、及び $-\text{C}(=\text{CHR}^L)-$ からなる群から選択され、

ここで、 R^L は、Hもしくはアルキルであるか、

または R^L 及び R^C の存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、

R^2 は、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、

R^j 及び R^k は、それぞれ独立して、H、アルキル、アミノアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、

Uは、Nまたは CR^3 であり、

R^3 は、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、またはハロアルキルであり、

Vは、NまたはCHである。

【0110】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、以下の表の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグから選択される：

10

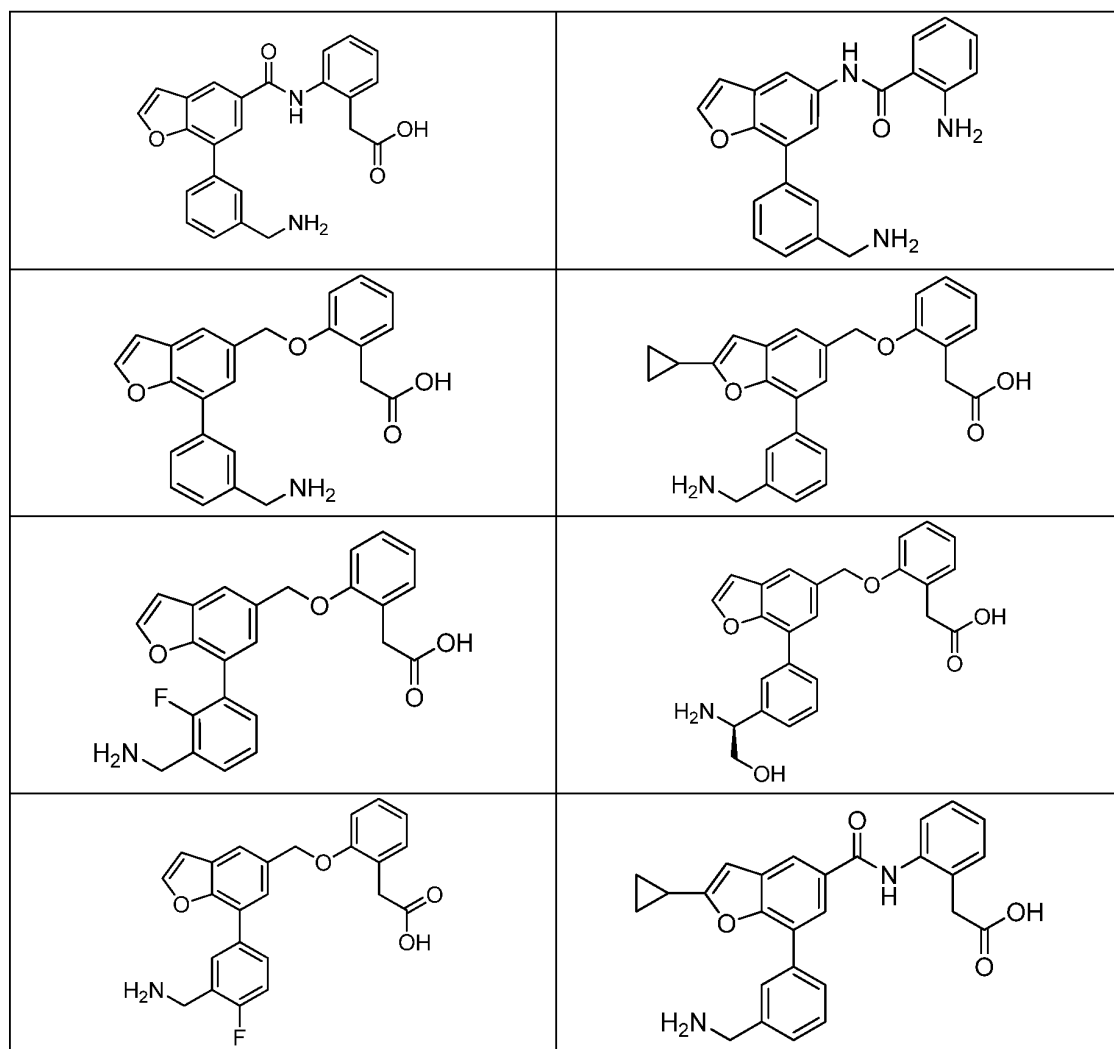
20

30

40

50

【化 1 4 - 1】



10

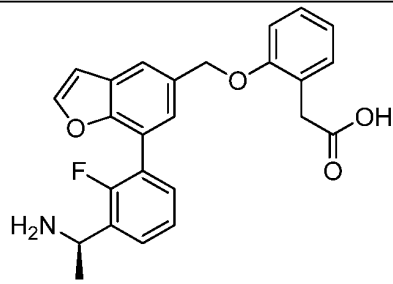
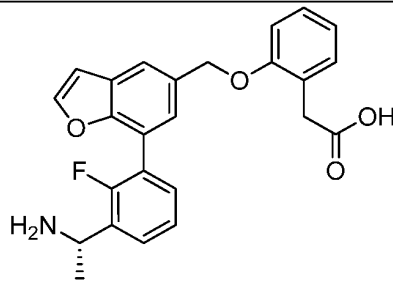
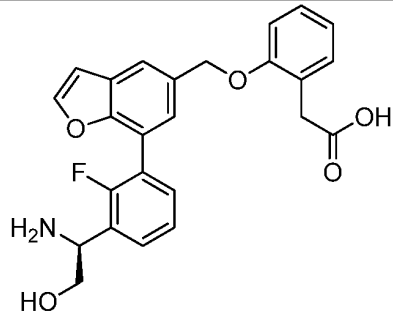
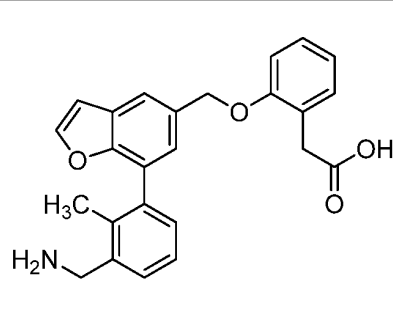
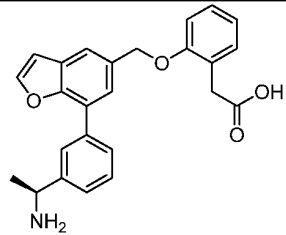
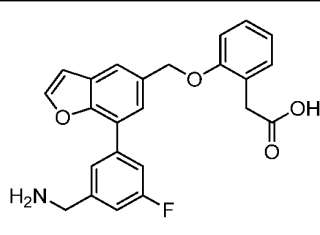
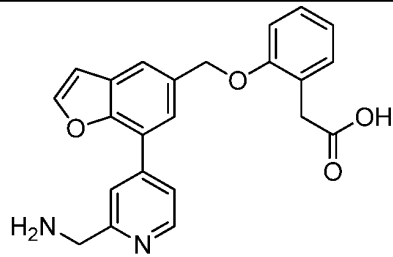
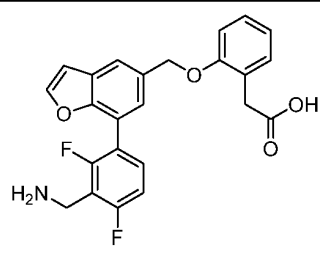
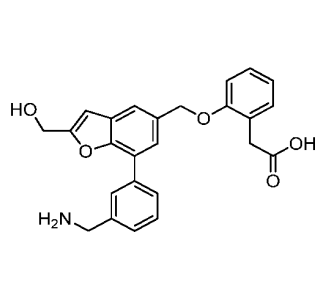
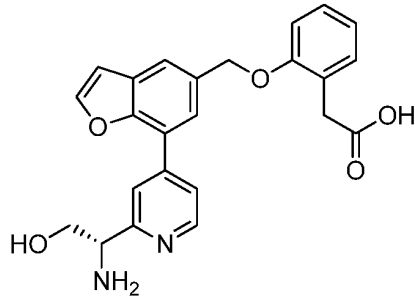
20

30

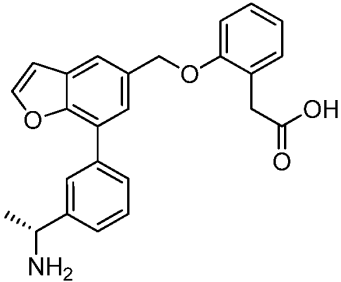
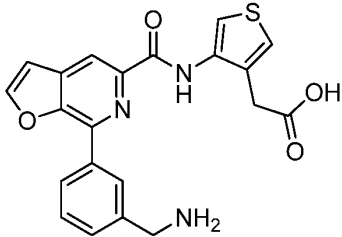
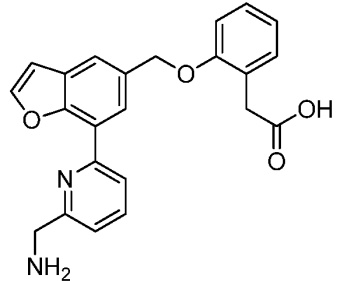
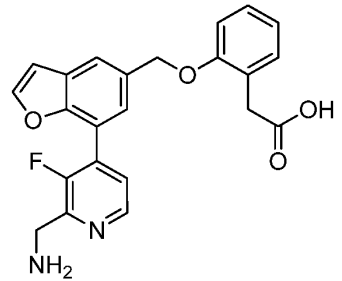
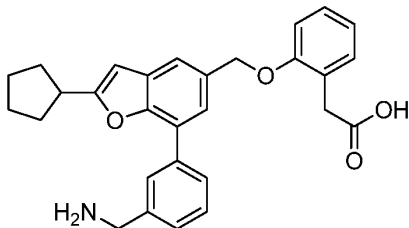
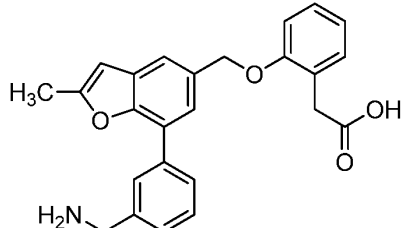
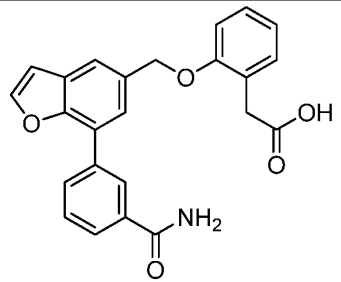
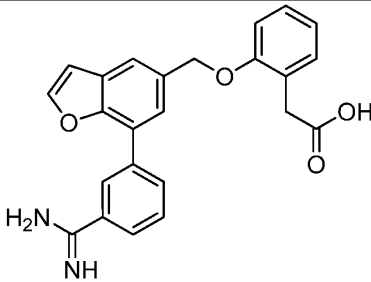
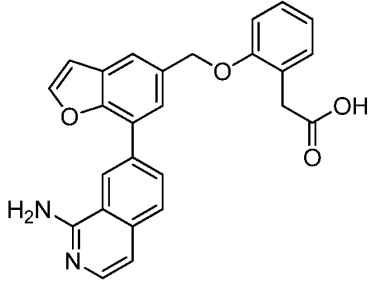
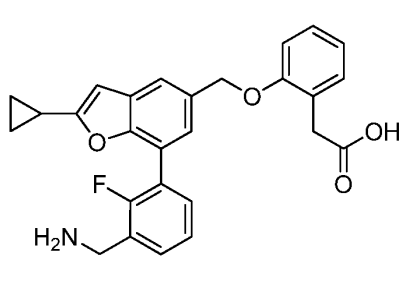
40

50

【化 1 4 - 2】

		10
		
		30
		
		

【化 1 4 - 3】

		10
		
		30
		
		50

【化 1 4 - 4】

10

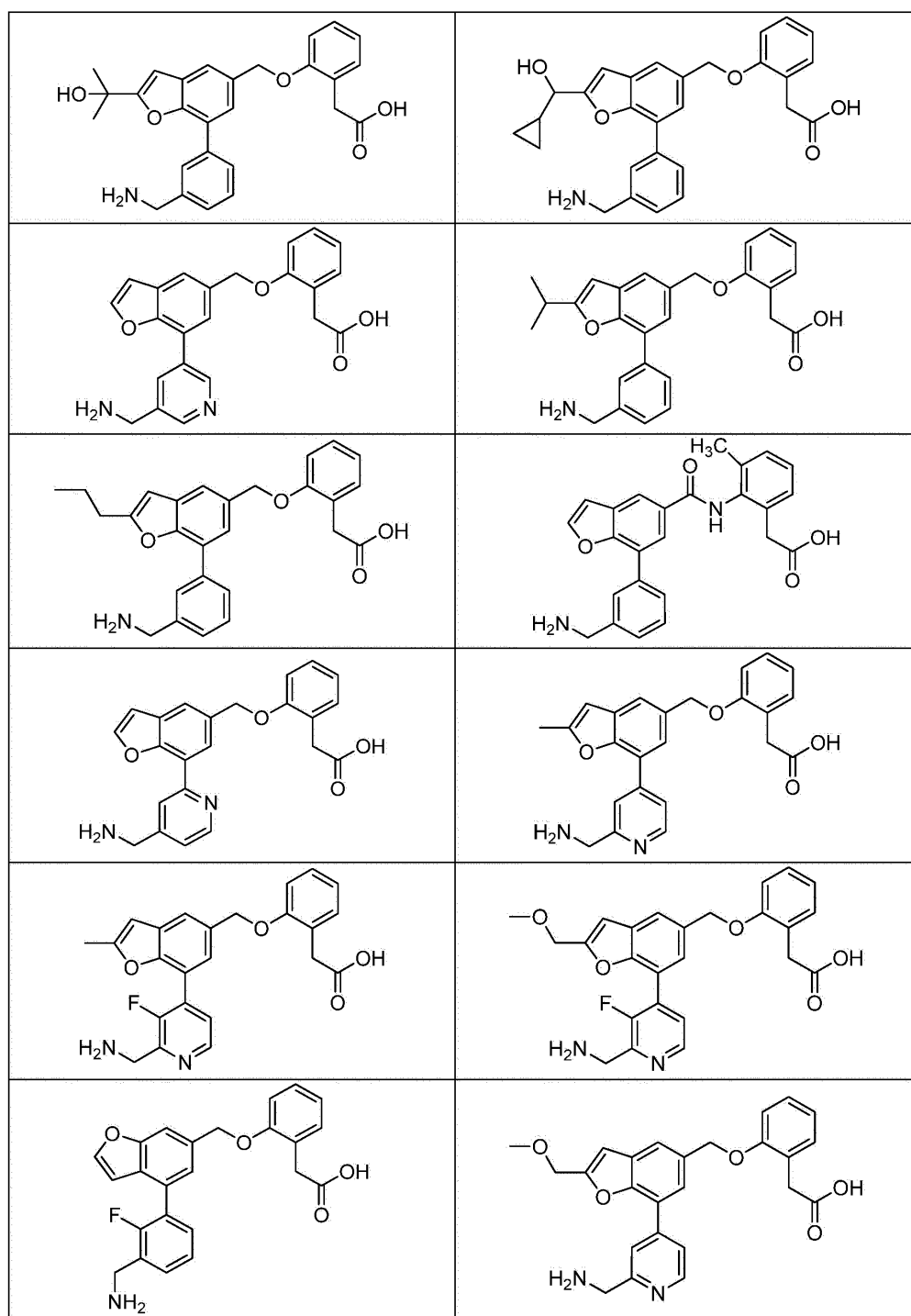
20

30

40

50

【化 1 4 - 5】



10

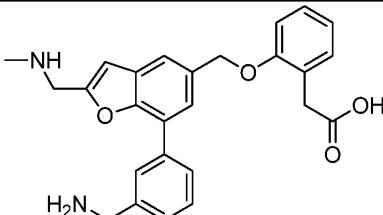
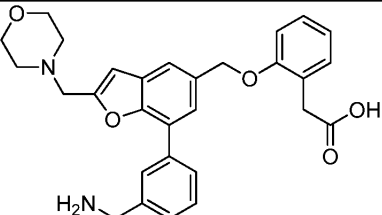
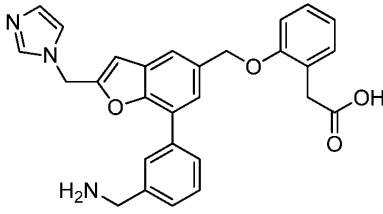
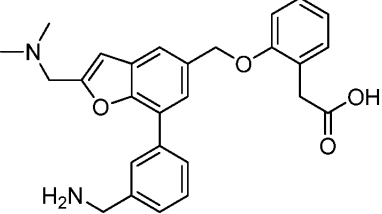
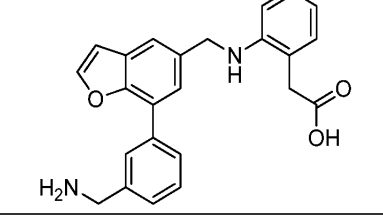
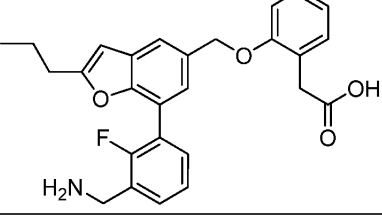
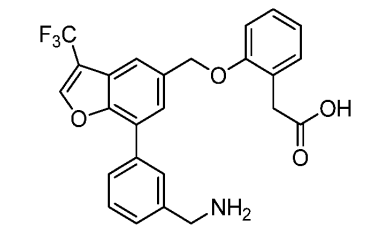
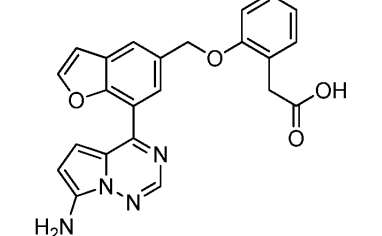
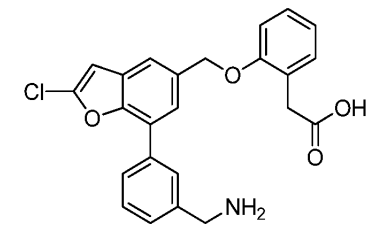
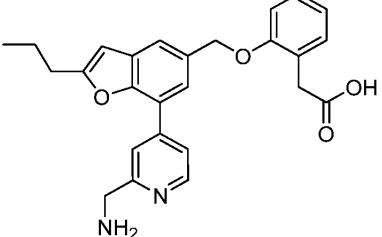
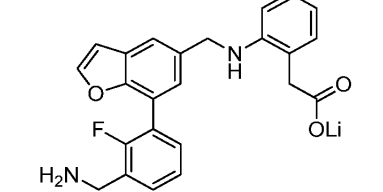
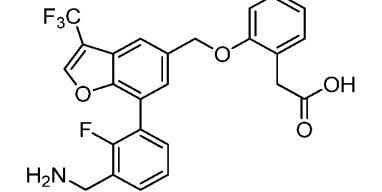
20

30

40

50

【化 1 4 - 6】

10

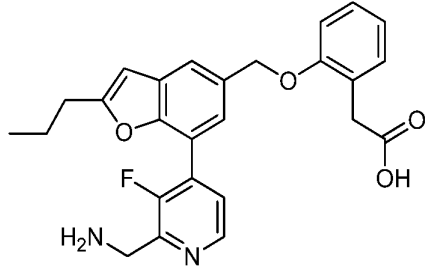
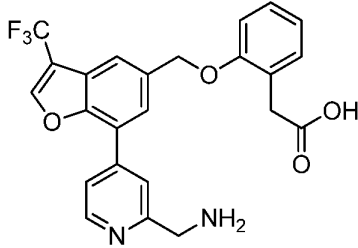
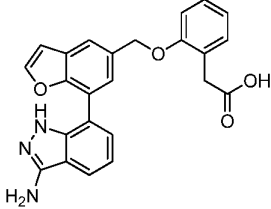
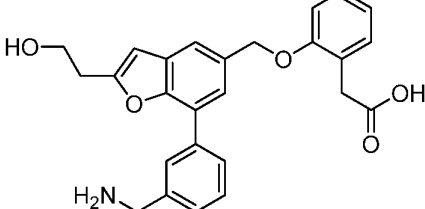
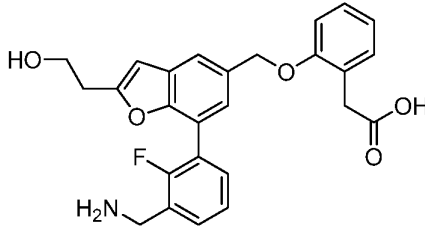
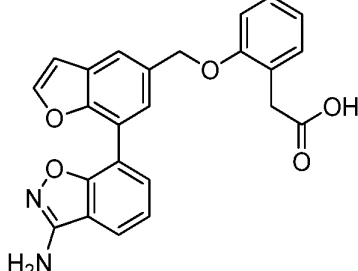
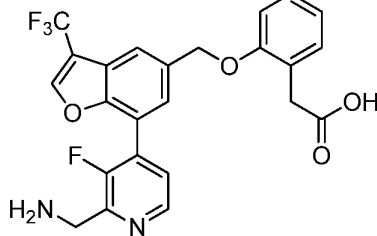
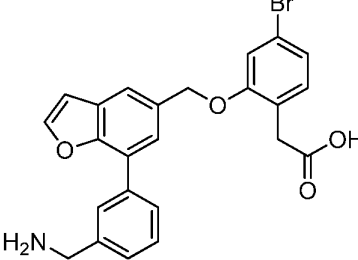
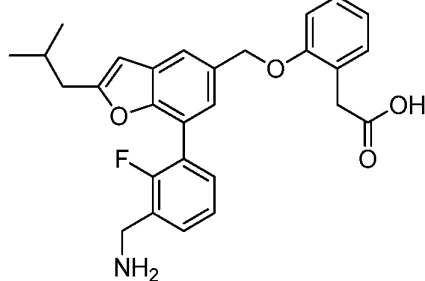
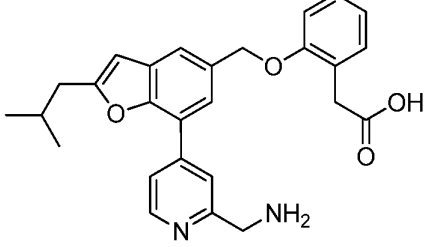
20

30

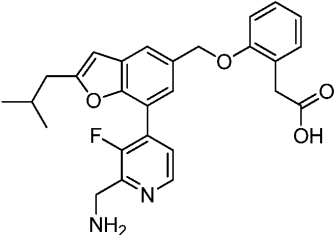
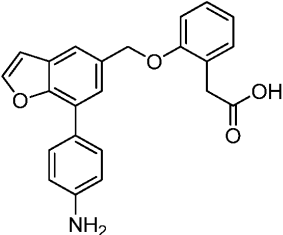
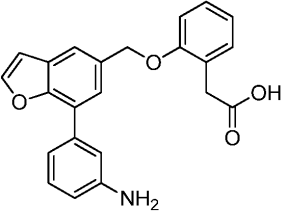
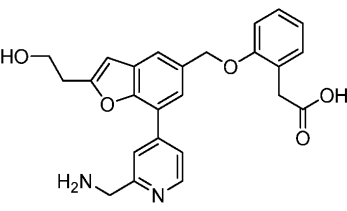
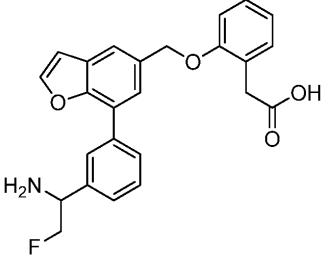
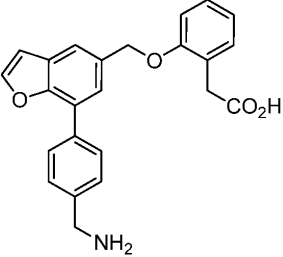
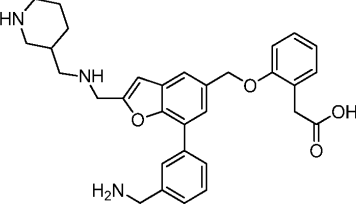
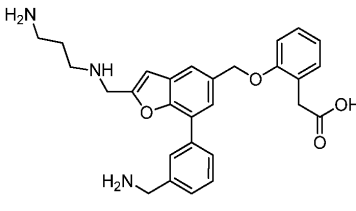
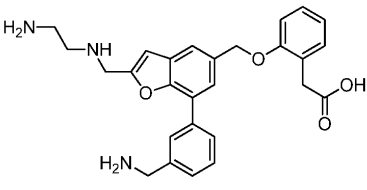
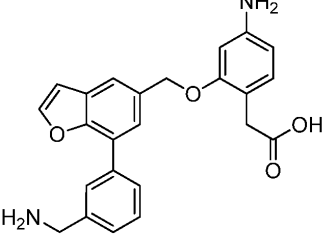
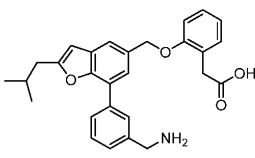
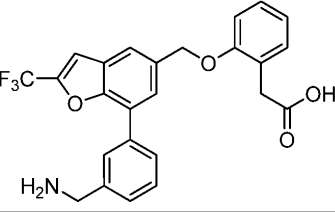
40

50

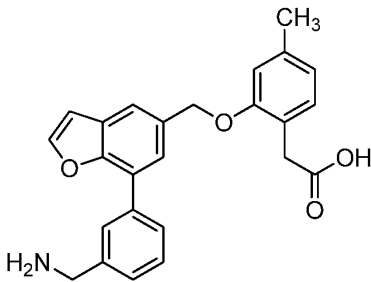
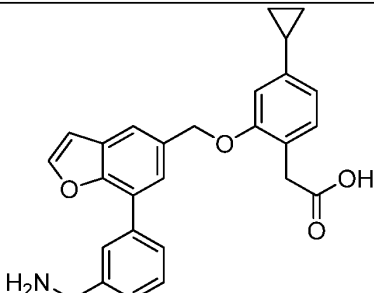
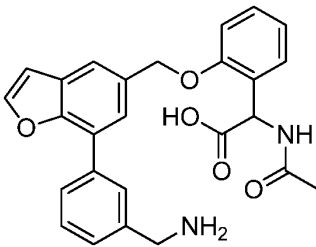
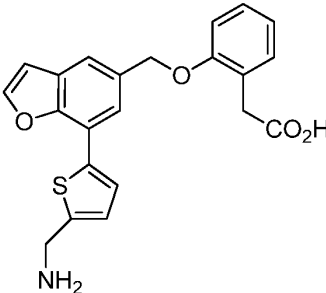
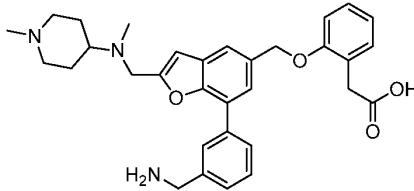
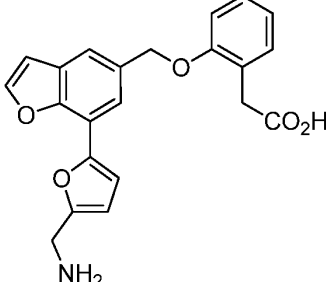
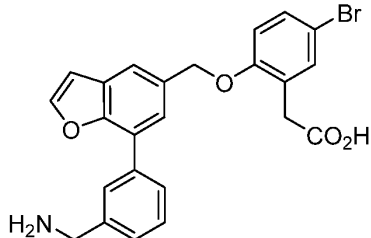
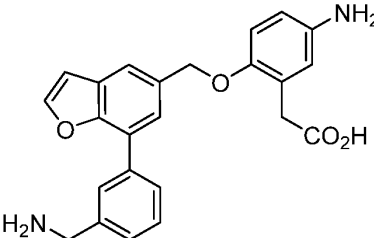
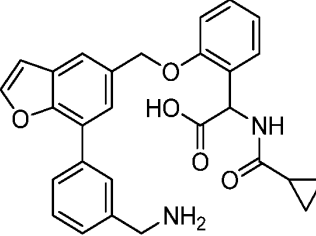
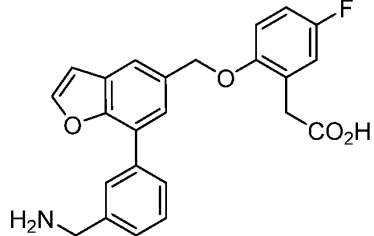
【化 1 4 - 7】

		10
		
		30
		
		50

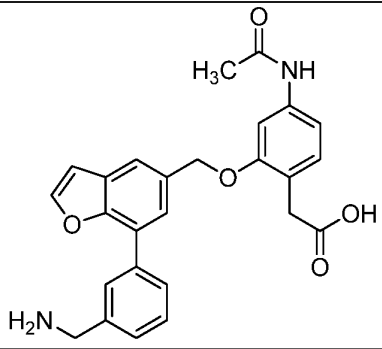
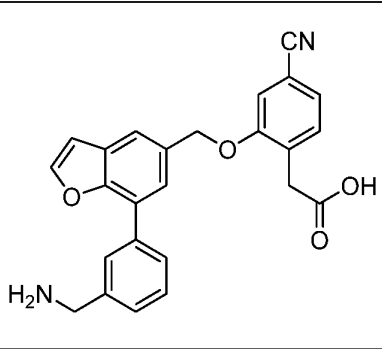
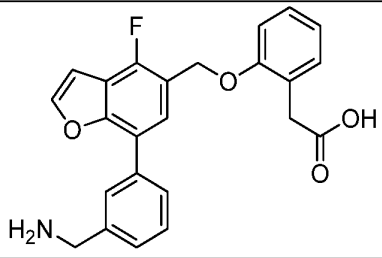
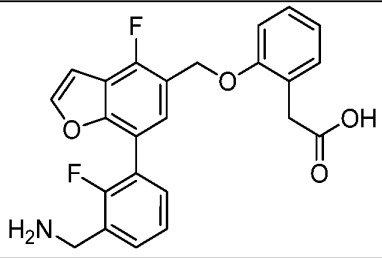
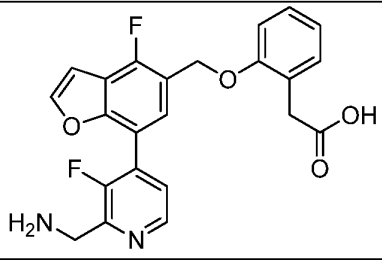
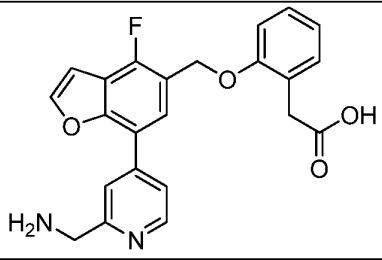
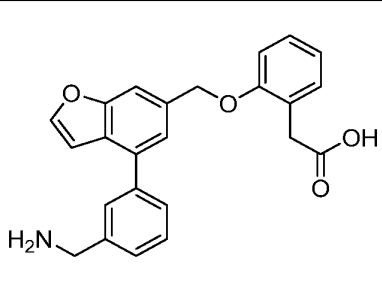
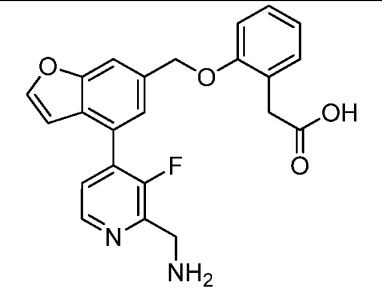
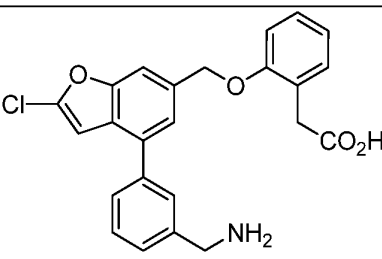
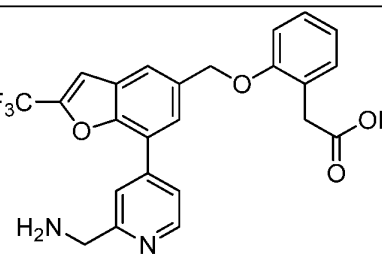
【化 1 4 - 8】

		
		10
		20
		
		30
		40

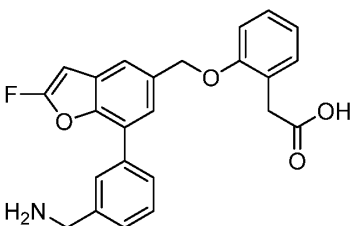
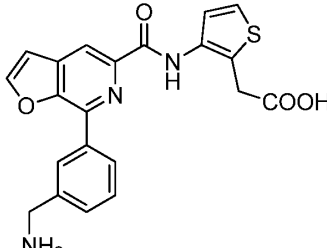
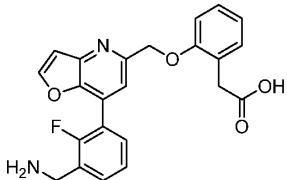
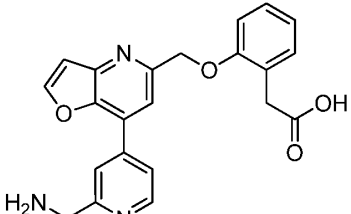
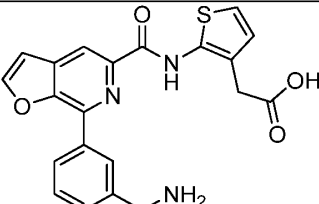
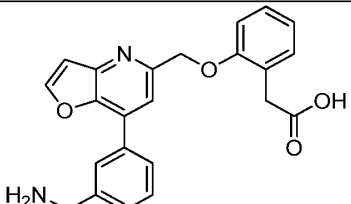
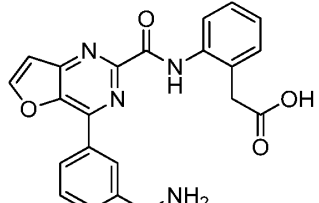
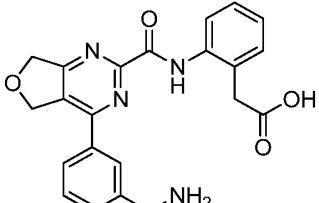
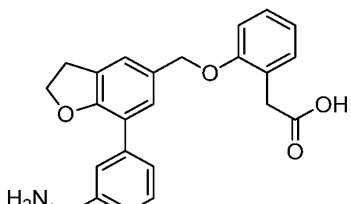
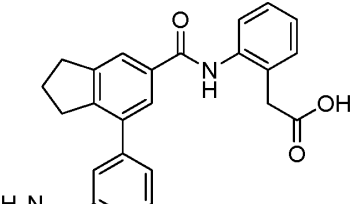
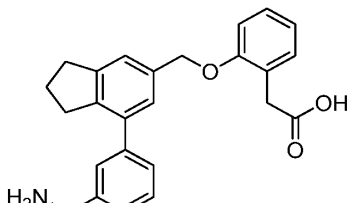
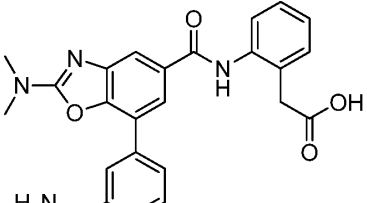
【化 1 4 - 9】

		10
		
		30
		
		50

【化 1 4 - 1 0】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 1 4 - 1 1】

10

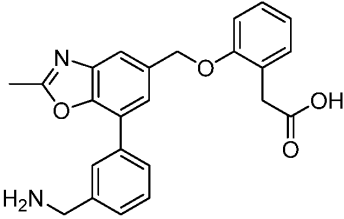
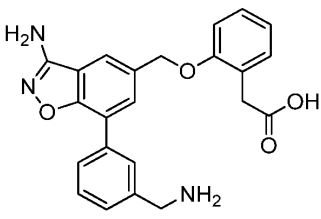
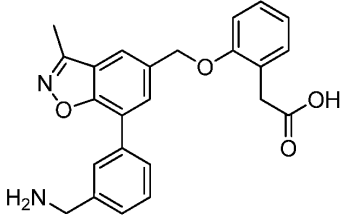
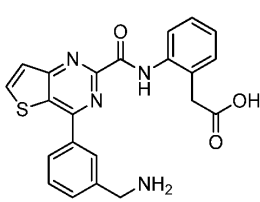
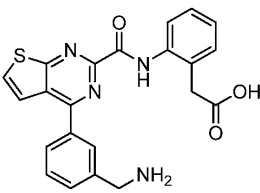
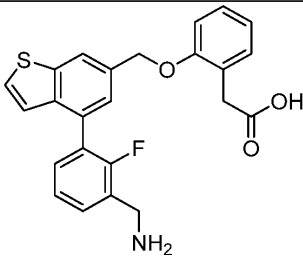
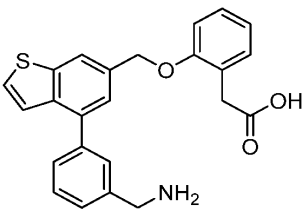
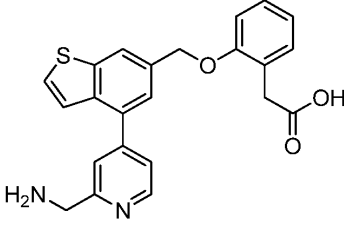
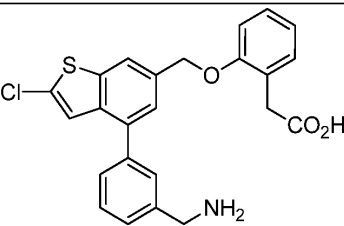
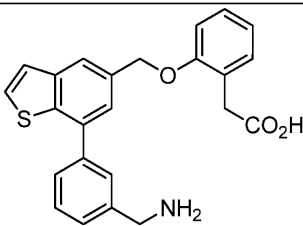
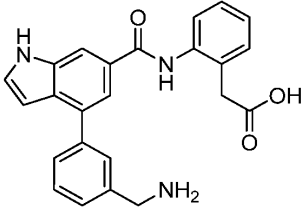
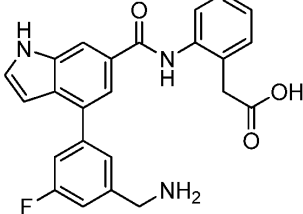
20

30

40

50

【化 1 4 - 1 2】

10

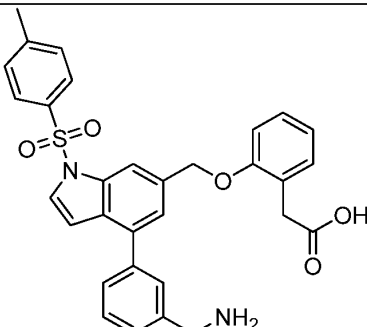
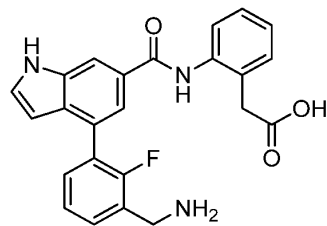
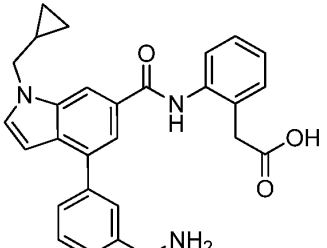
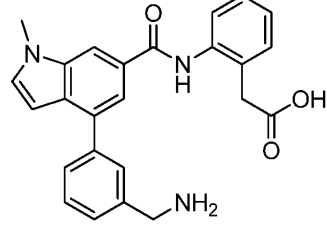
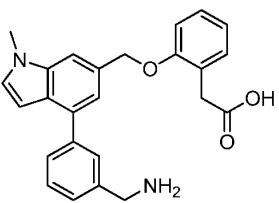
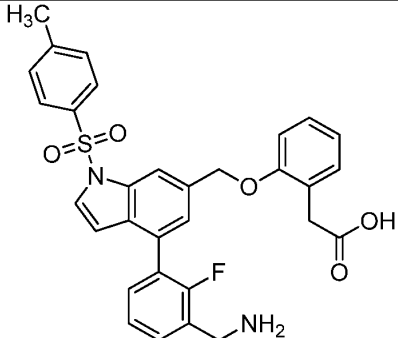
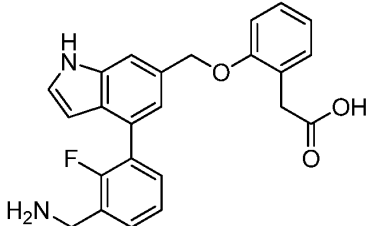
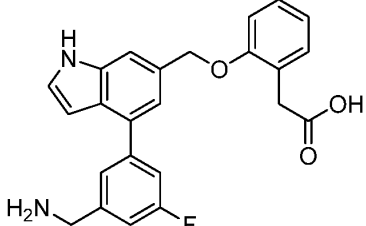
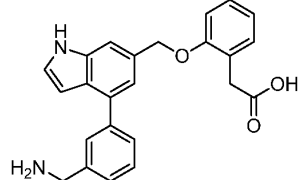
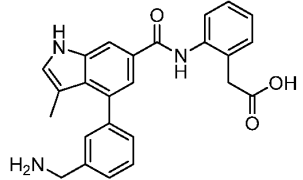
20

30

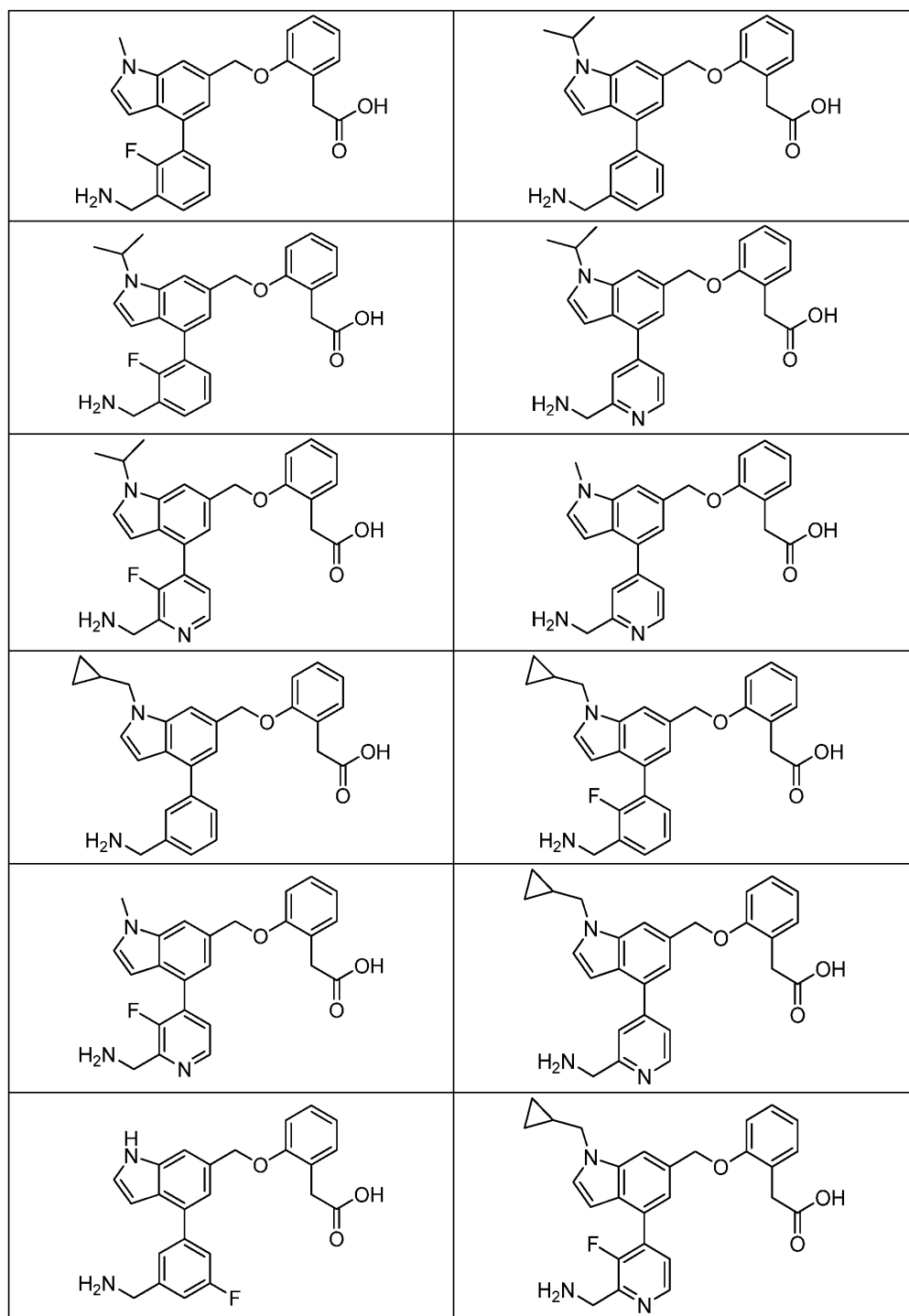
40

50

【化 1 4 - 1 3】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 1 4 - 1 4】



10

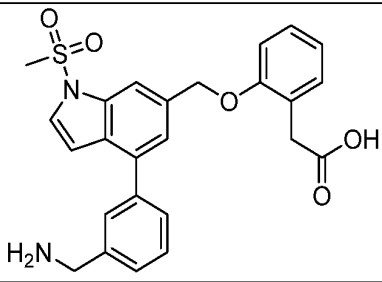
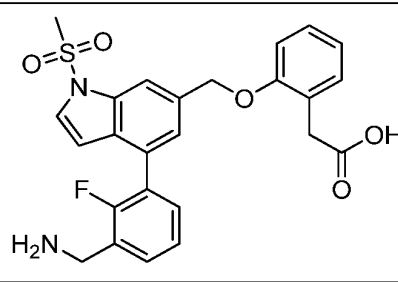
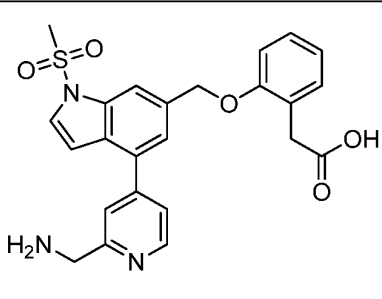
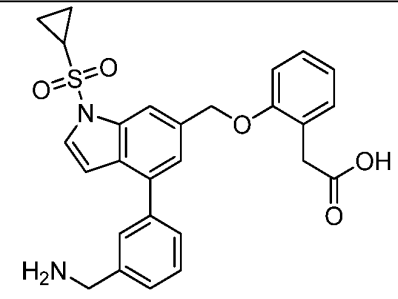
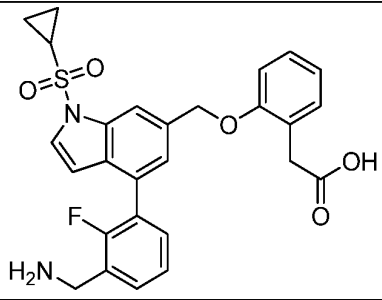
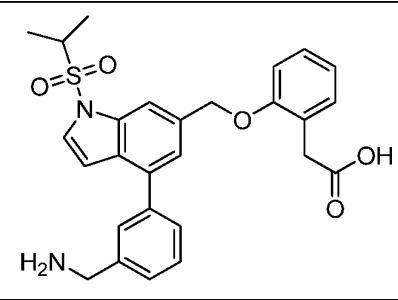
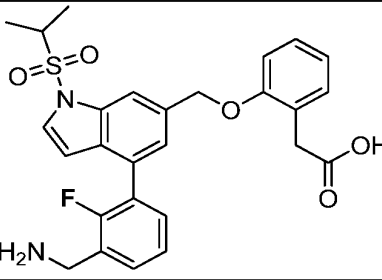
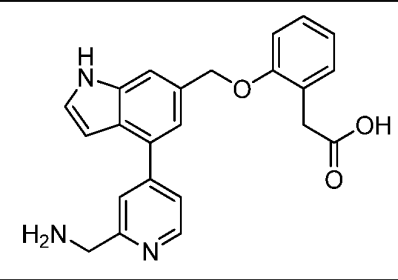
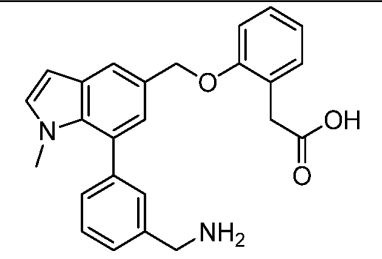
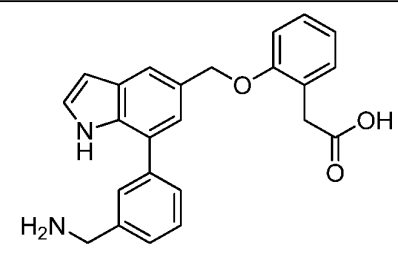
20

30

40

50

【化 1 4 - 1 5】

10

20

30

40

50

【化 1 4 - 1 6】

 <chem>Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)n2c3cc(ccc3c2)C(CN)C4=CC=C(C=C4)COC(=O)Cc5ccccc5C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	10
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	30
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2c3cc(ccc3c2)C(=O)NCC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	50

【化 1 4 - 1 7】

		10
		20
		30
		40

10

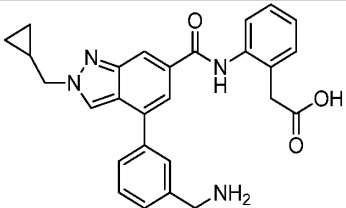
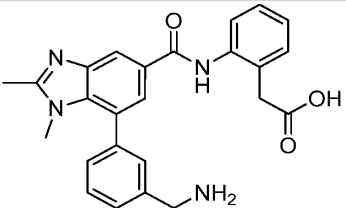
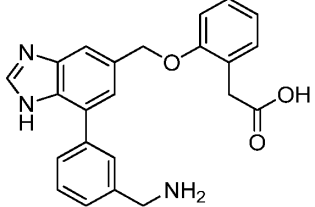
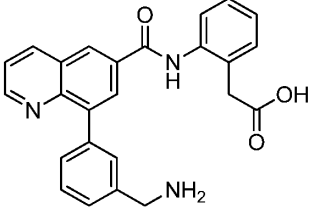
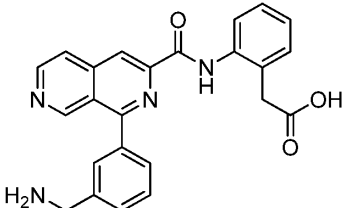
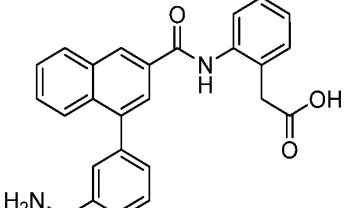
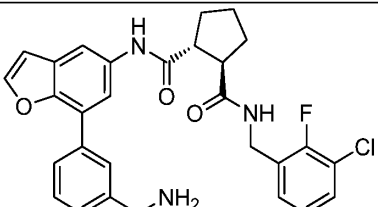
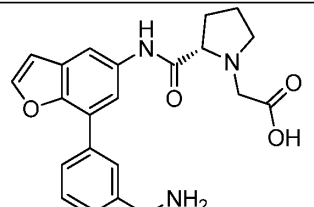
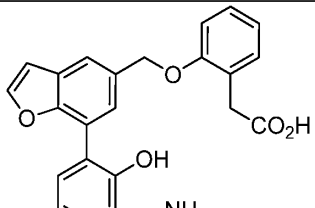
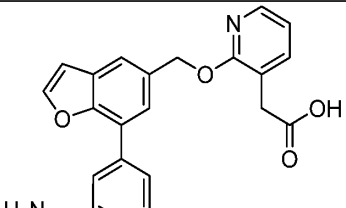
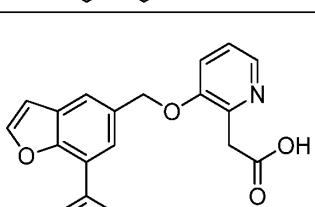
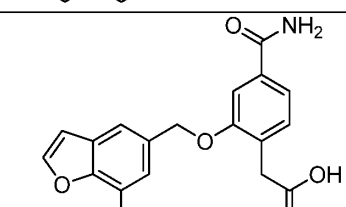
20

30

40

50

【化 14-18】

10

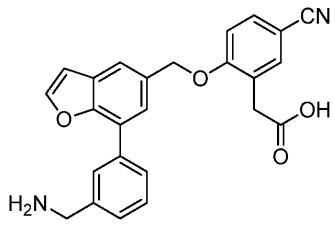
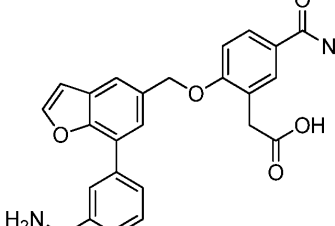
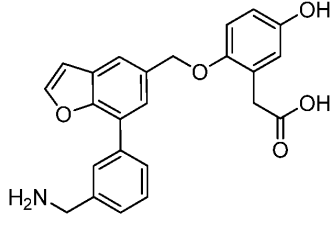
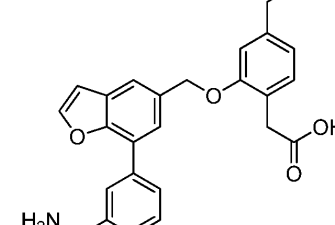
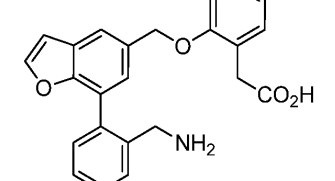
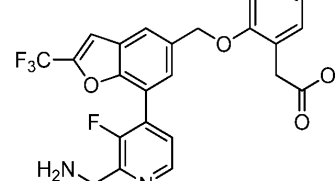
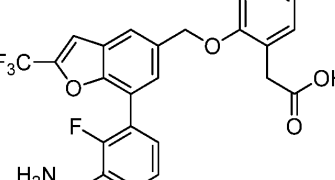
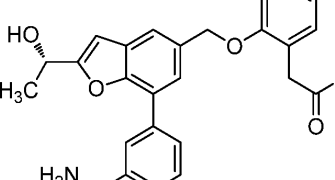
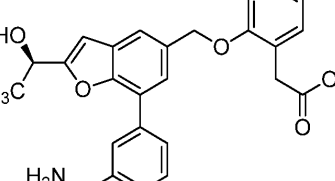
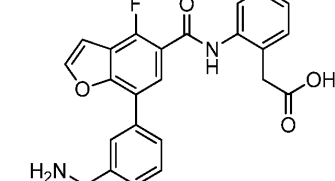
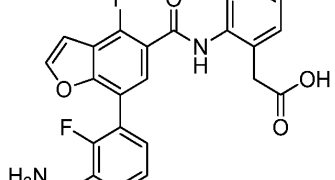
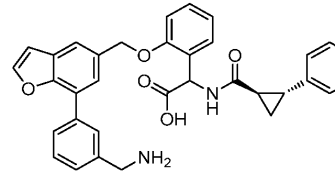
20

30

40

50

【化 1 4 - 1 9】

10

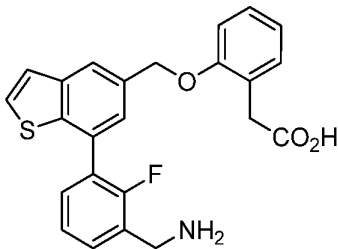
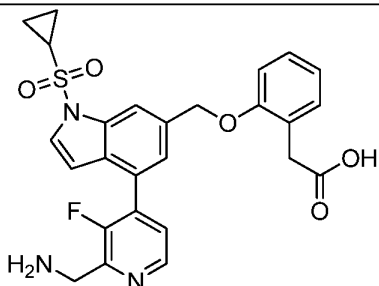
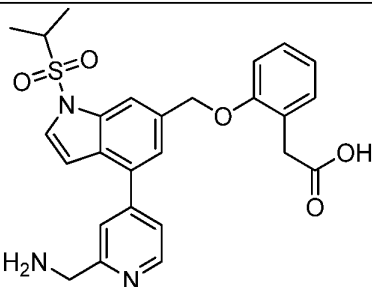
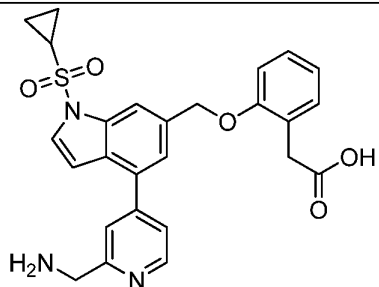
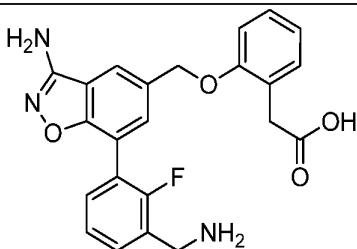
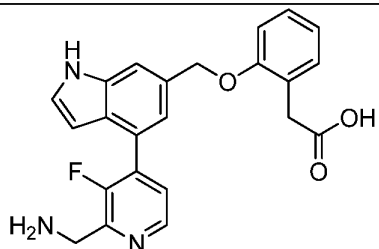
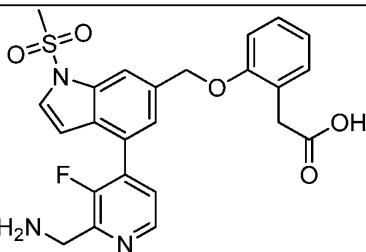
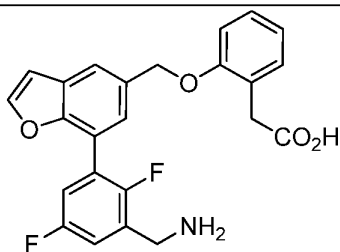
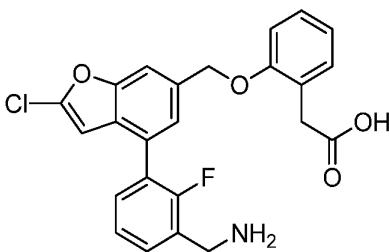
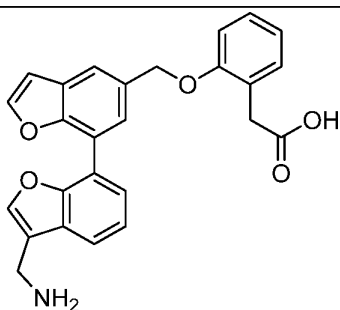
20

30

40

50

【化 1 4 - 2 0】

		10
		
		30
		
		50

【化 1 4 - 2 1】

10

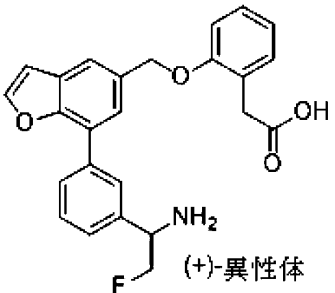
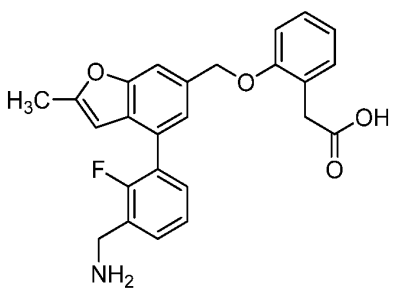
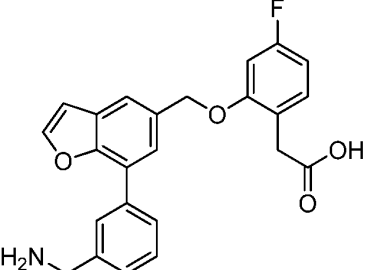
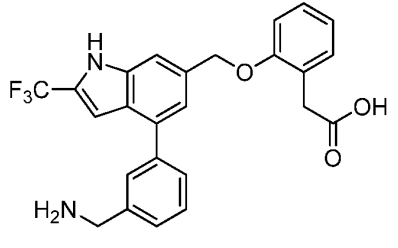
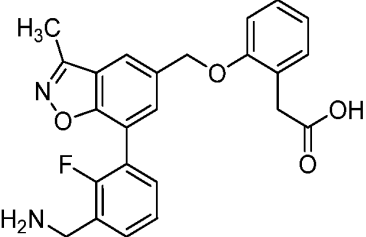
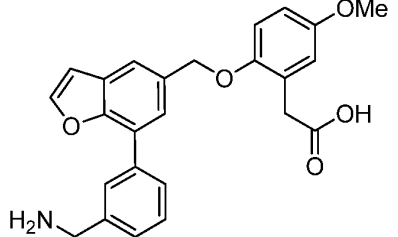
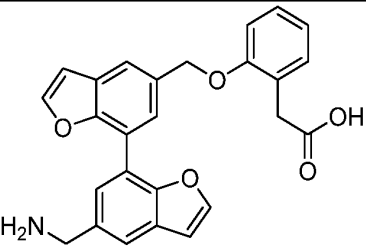
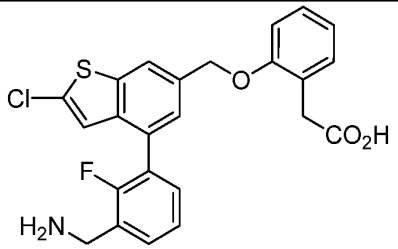
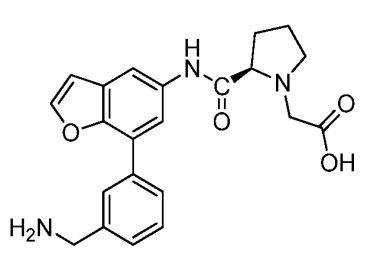
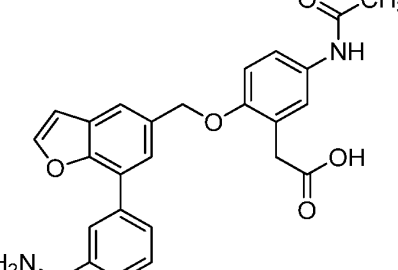
20

30

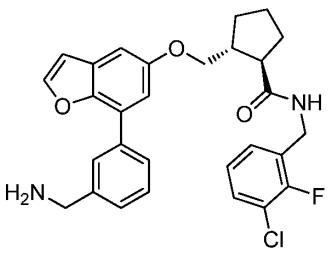
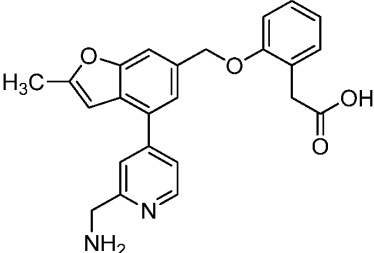
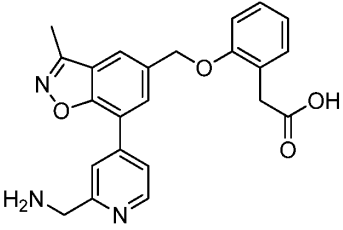
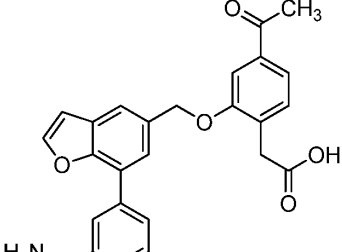
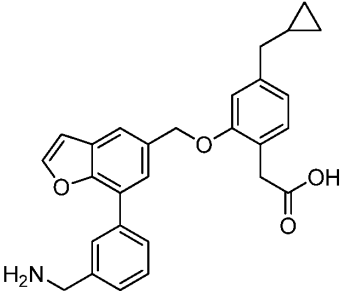
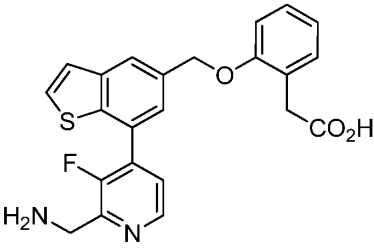
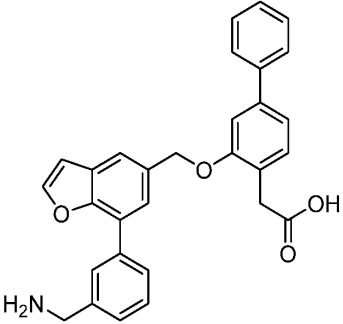
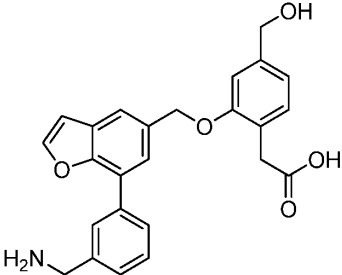
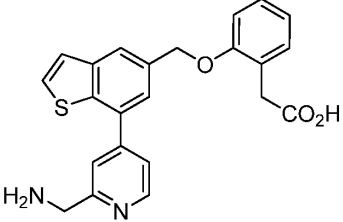
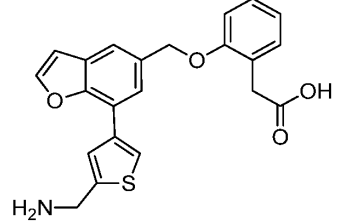
40

50

【化 1 4 - 2 2】

 (+)-異性体		10
		20
		30
		40
		

【化 1 4 - 2 3】

10

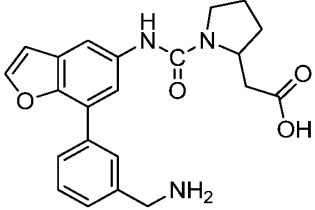
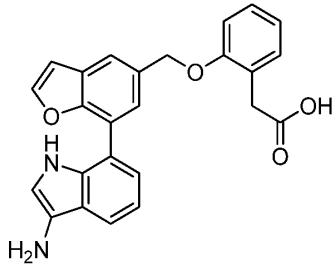
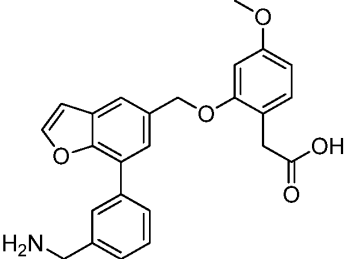
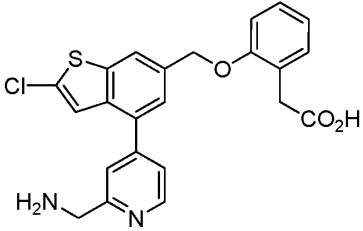
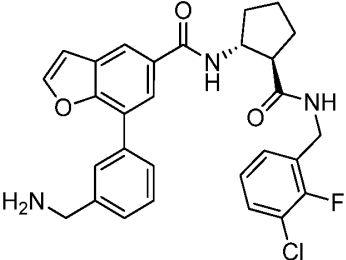
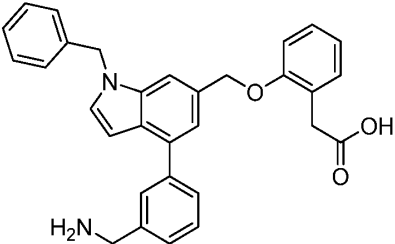
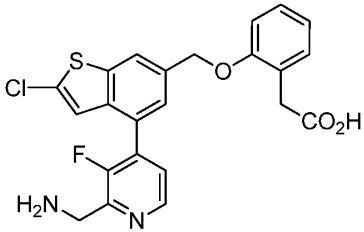
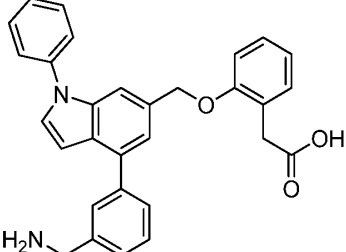
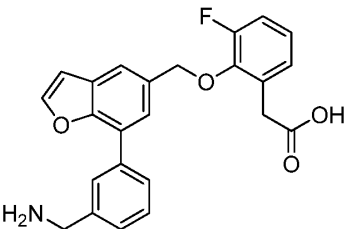
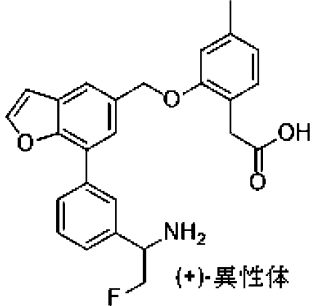
20

30

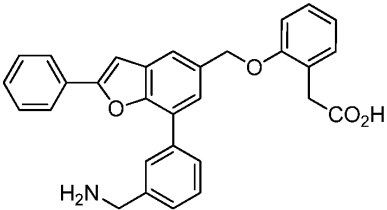
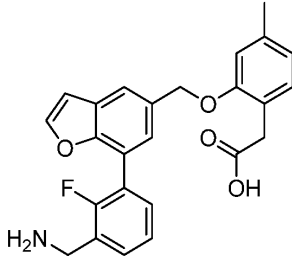
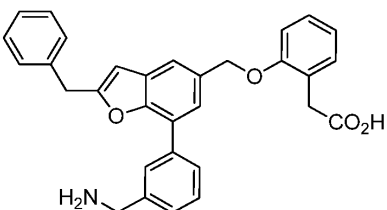
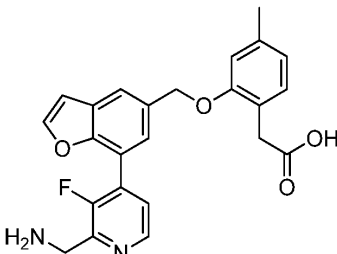
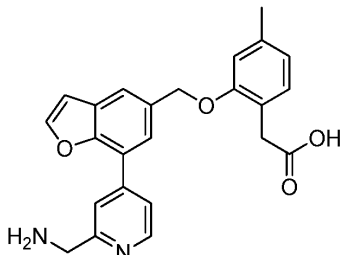
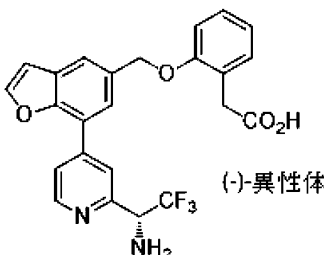
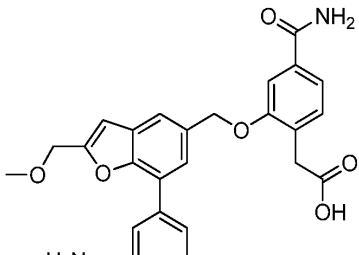
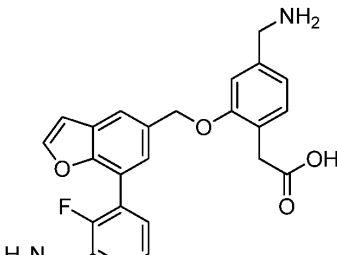
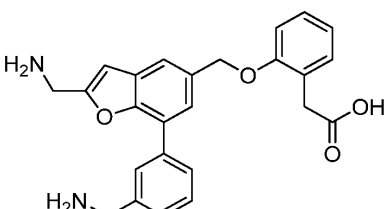
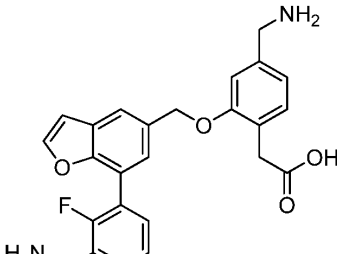
40

50

【化 1 4 - 2 4】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 1 4 - 2 5】

10

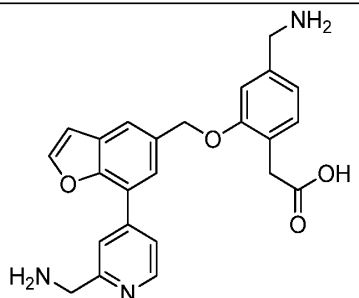
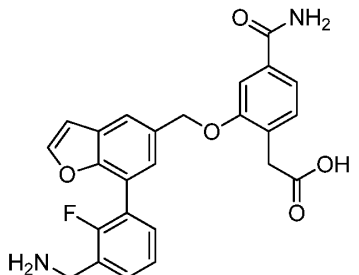
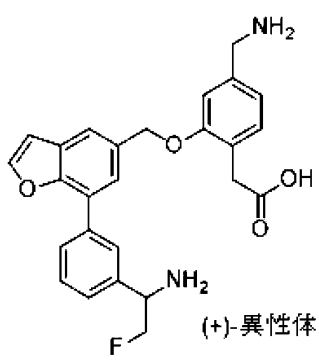
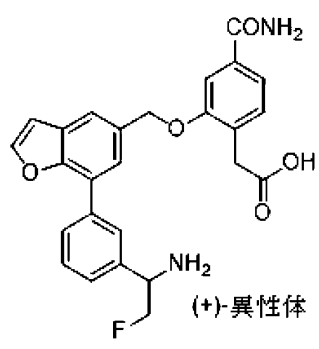
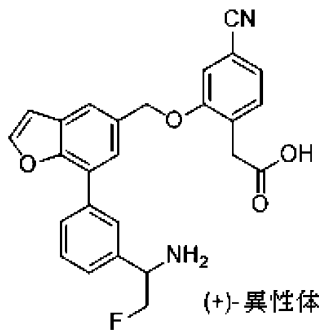
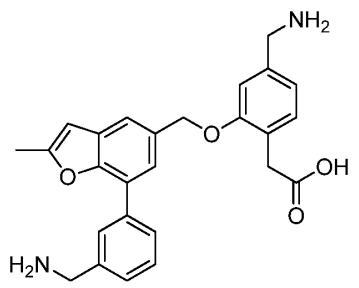
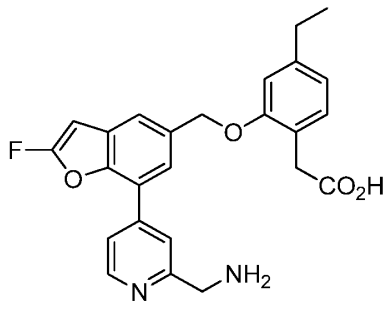
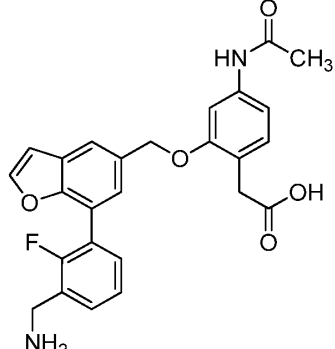
20

30

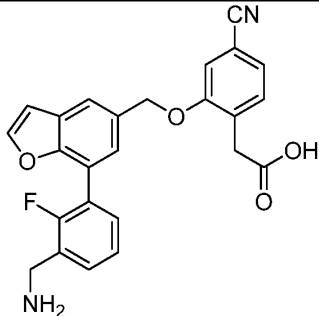
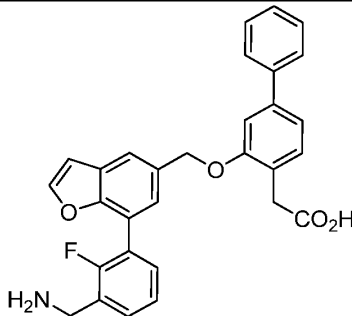
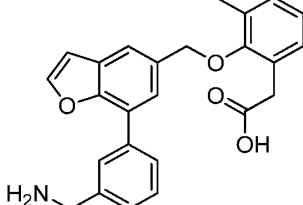
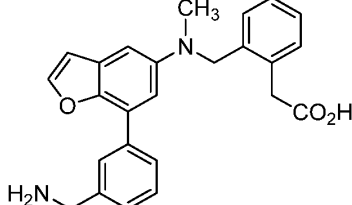
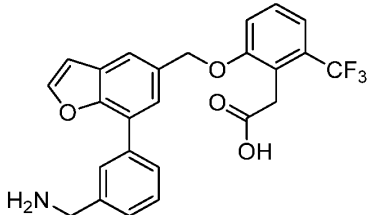
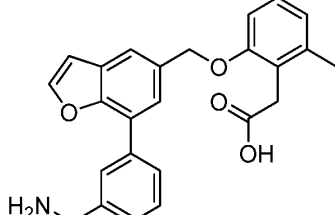
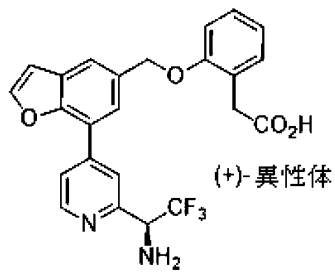
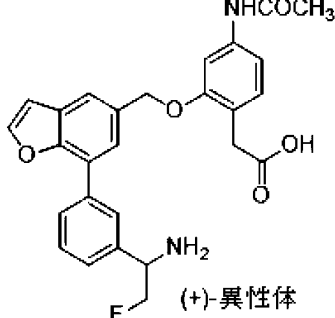
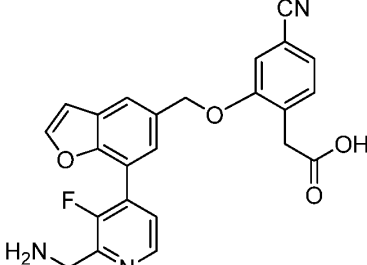
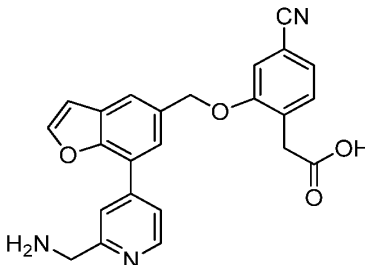
40

50

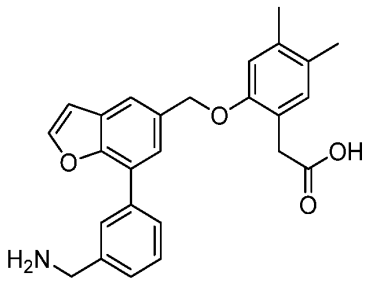
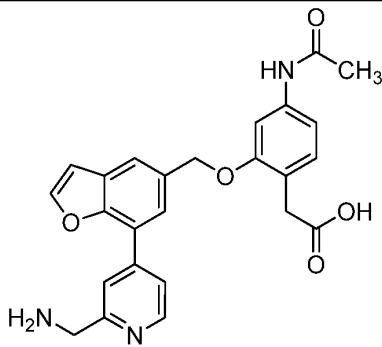
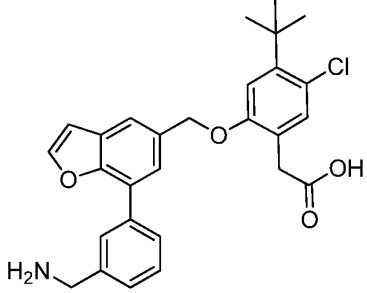
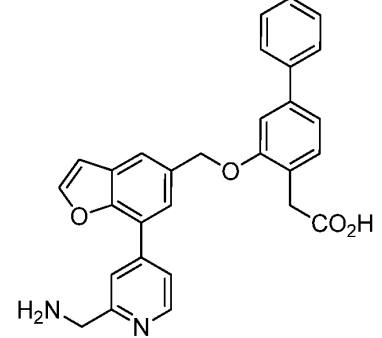
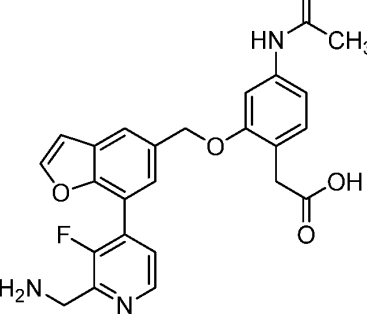
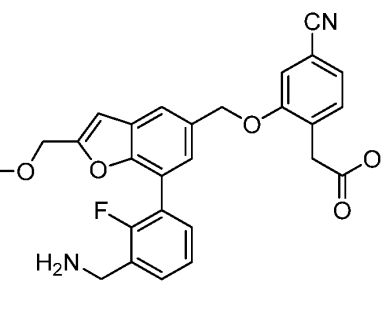
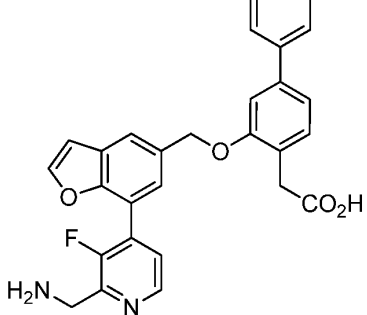
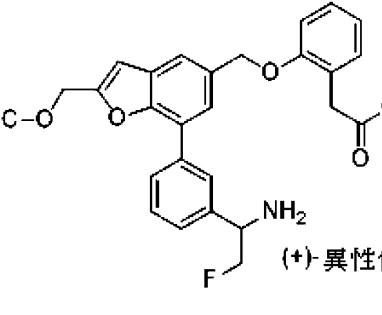
【化 1 4 - 2 6】

		10
 (+)-異性体	 (+)-異性体	20
 (+)-異性体		30
		40

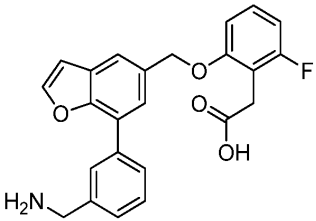
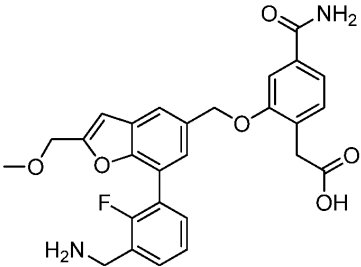
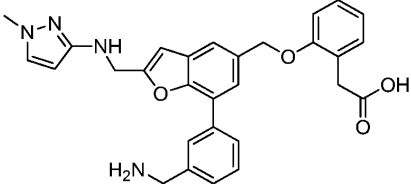
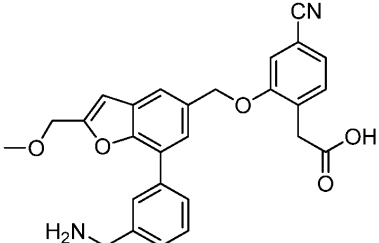
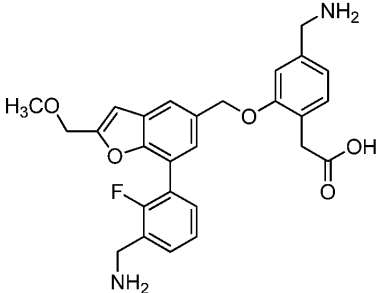
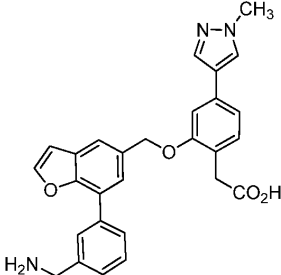
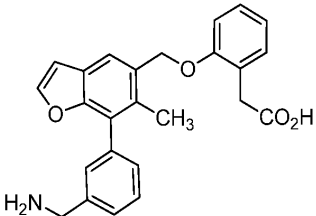
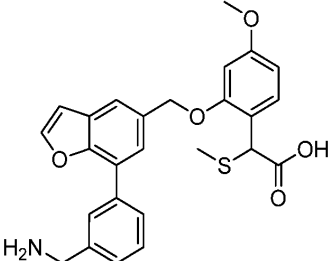
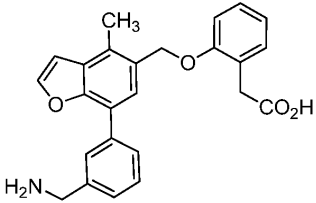
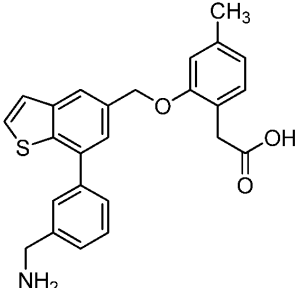
【化 1 4 - 2 7】

		10
		
		30
		
		

【化 1 4 - 2 8】

		10
		20
		30
	 (+)-異性体	40

【化 1 4 - 2 9】

10

20

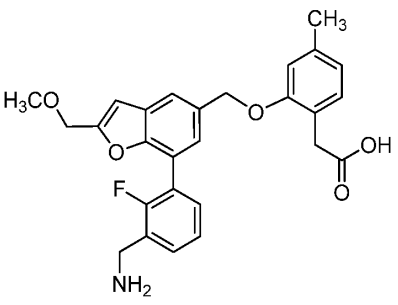
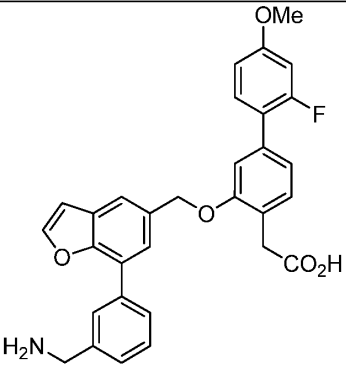
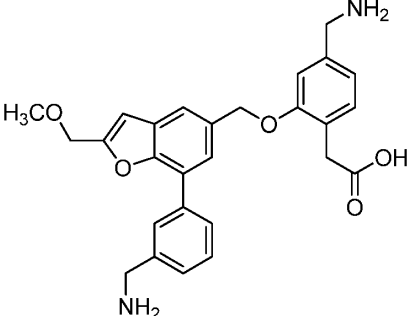
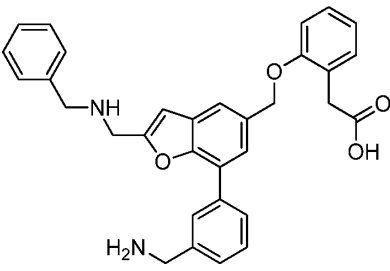
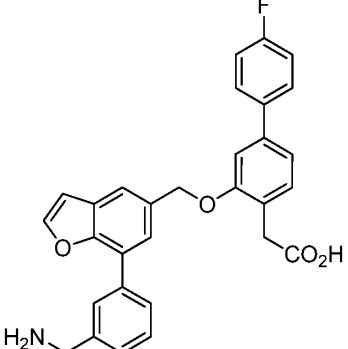
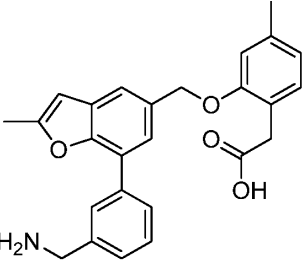
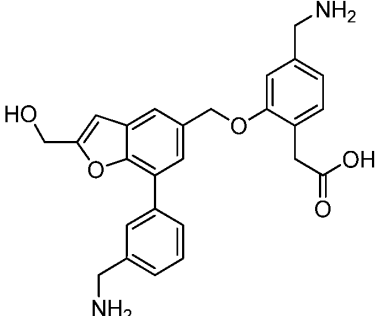
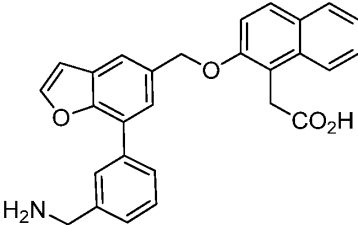
30

40

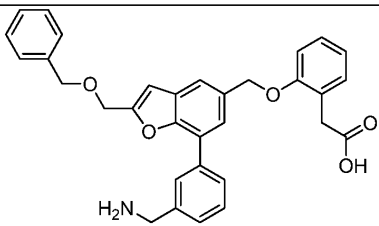
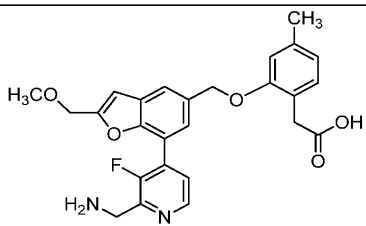
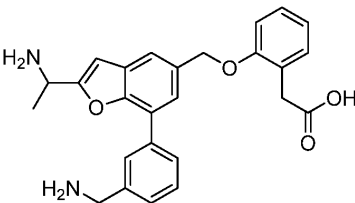
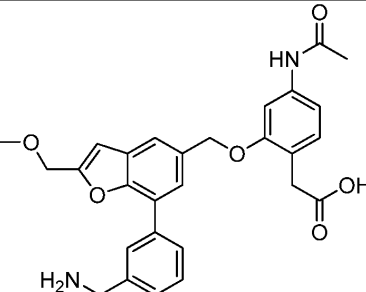
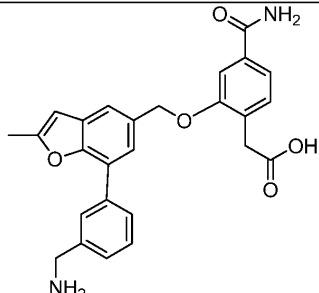
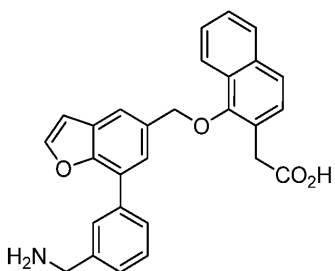
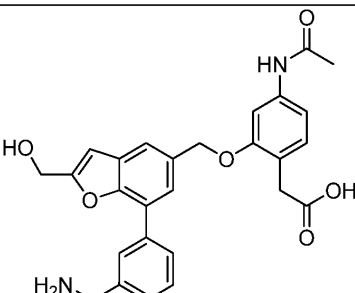
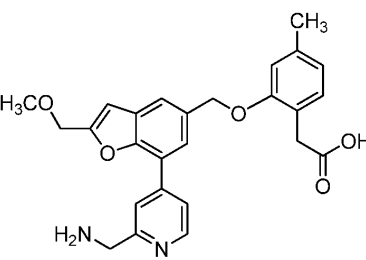
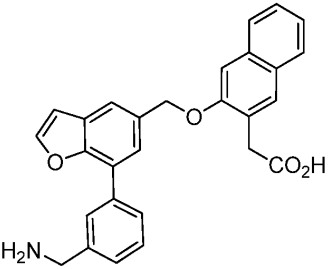
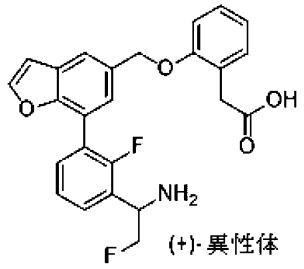
50

40

【化 1 4 - 3 1】

		10
		20
		30
		40

【化 1 4 - 3 2】

10

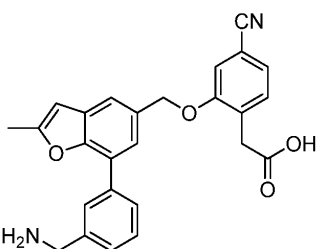
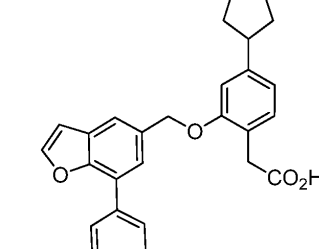
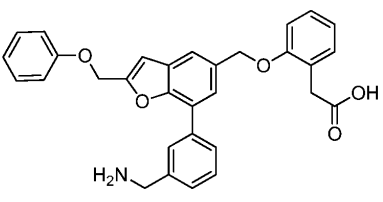
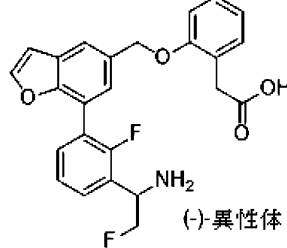
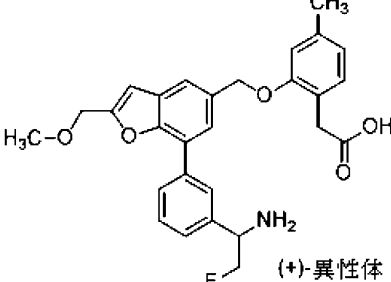
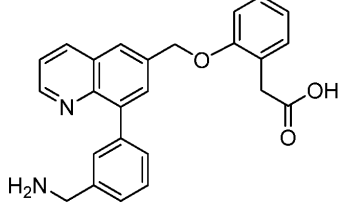
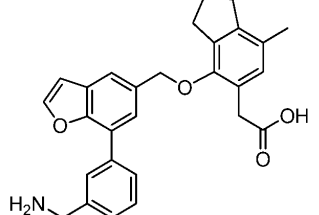
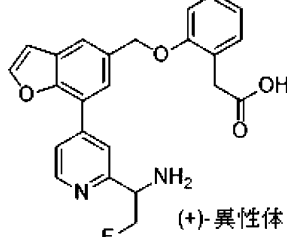
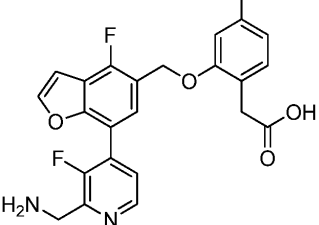
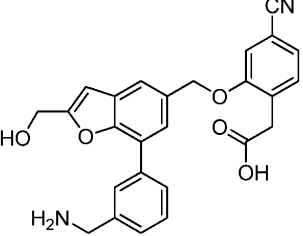
20

30

40

50

【化 1 4 - 3 3】

10

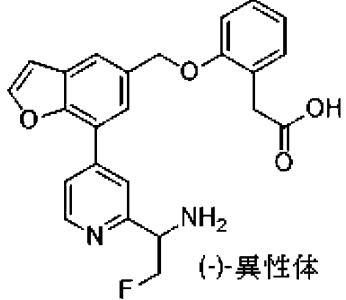
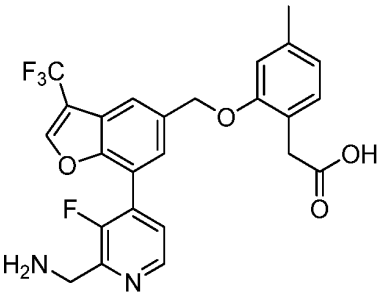
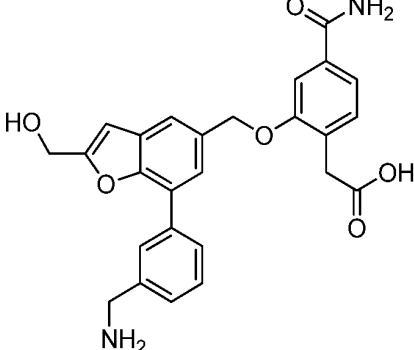
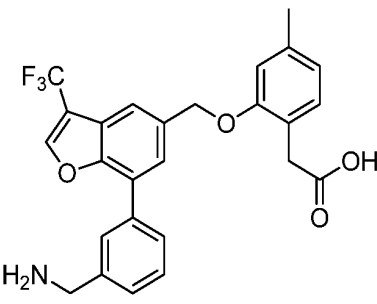
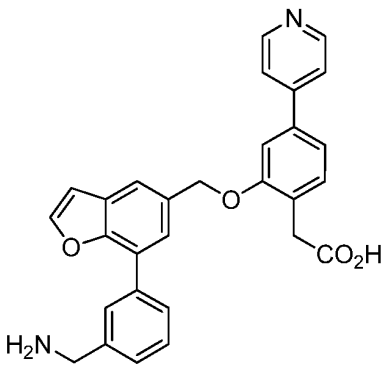
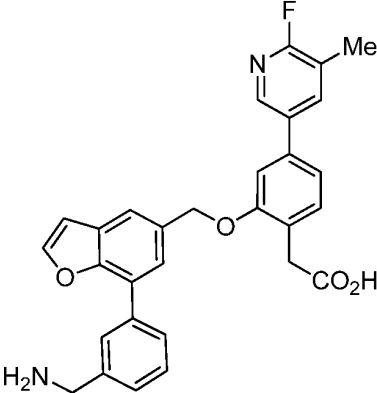
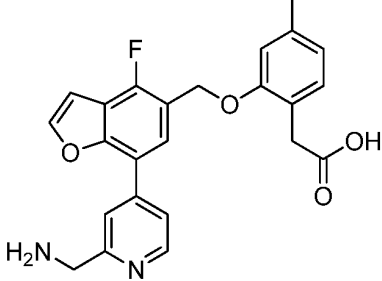
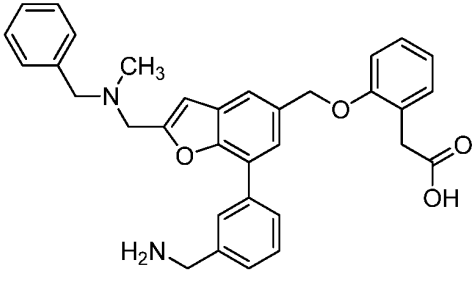
20

30

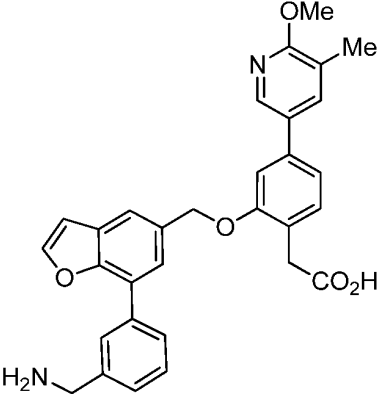
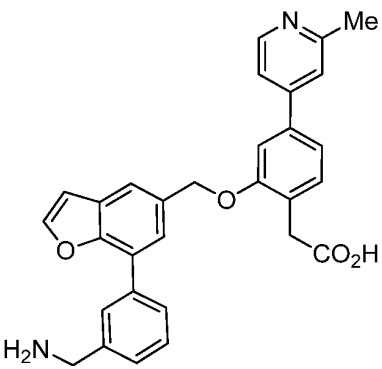
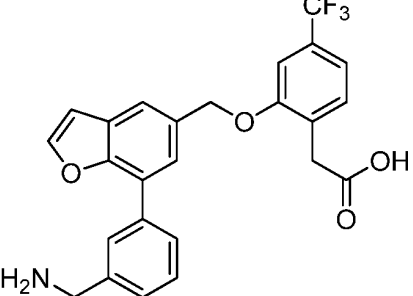
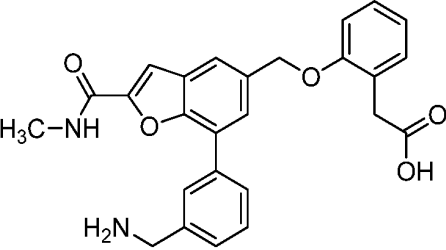
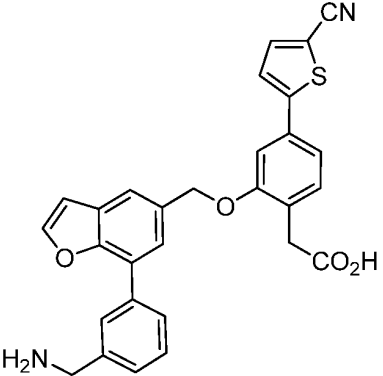
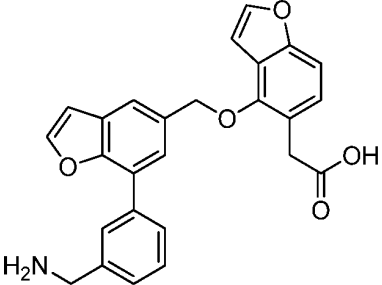
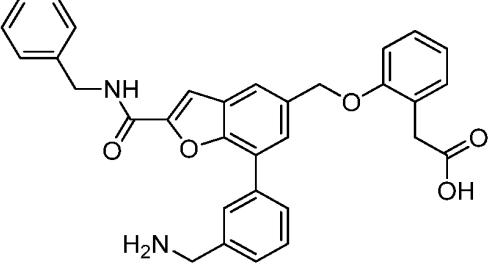
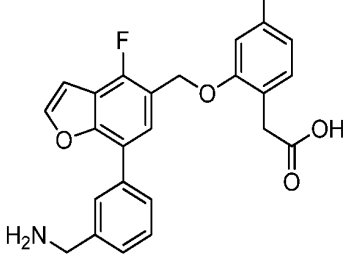
40

50

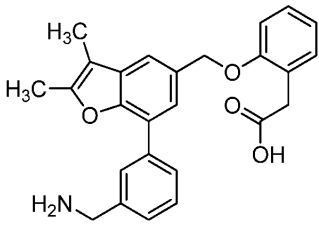
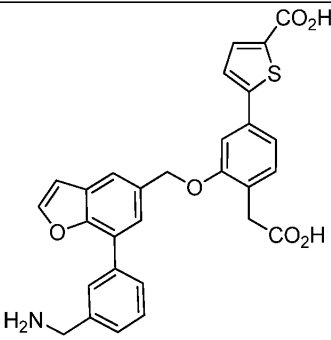
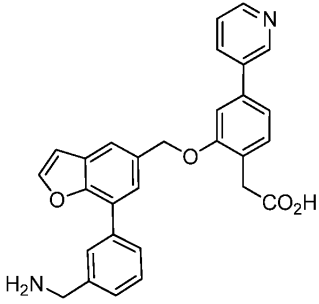
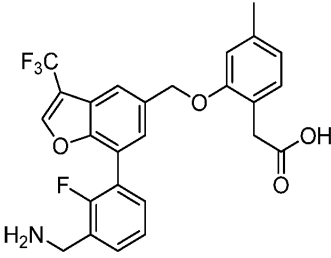
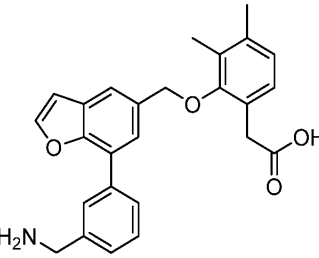
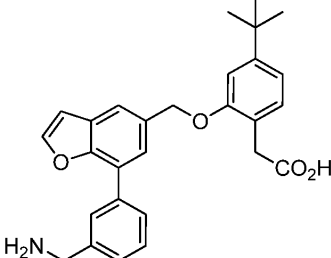
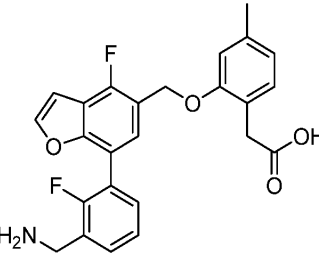
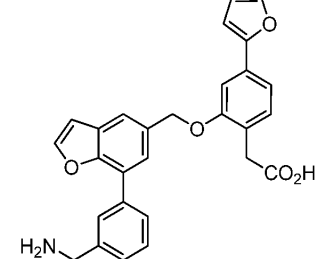
【化 1 4 - 3 4】

 (-)-異性体		10
		20
		30
		40

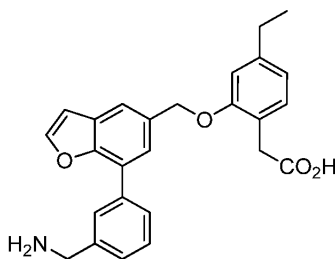
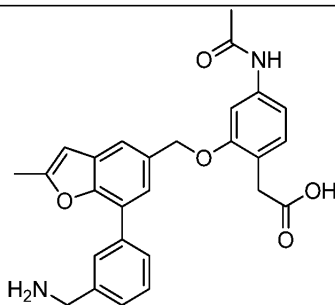
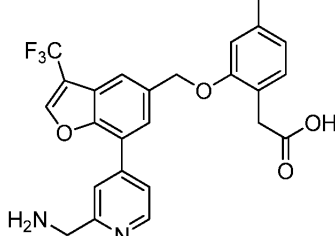
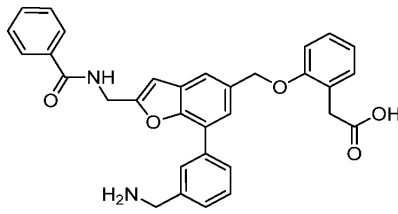
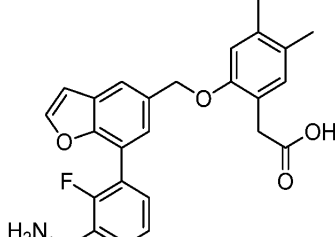
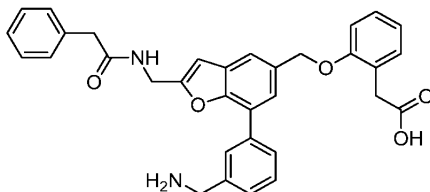
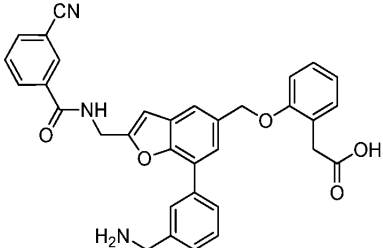
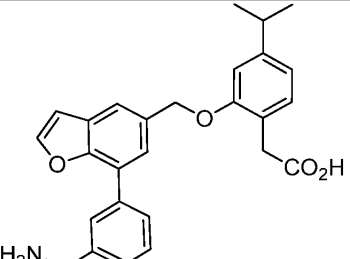
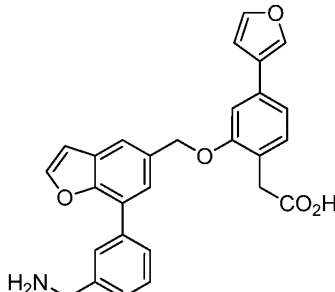
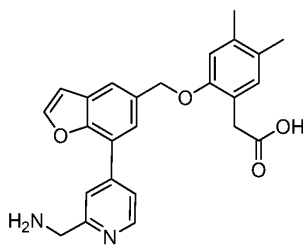
【化 1 4 - 3 5】

		10
		20
		30
		40

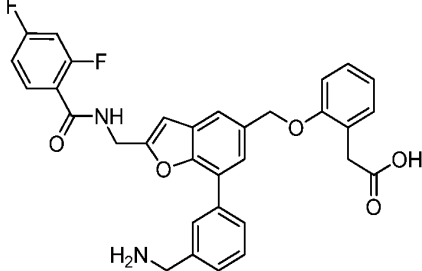
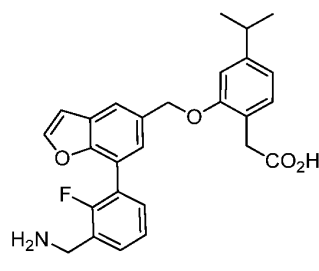
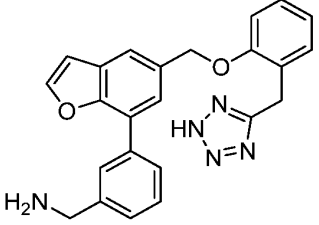
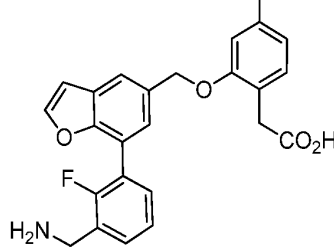
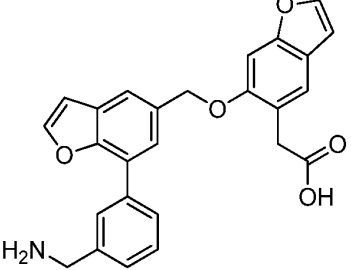
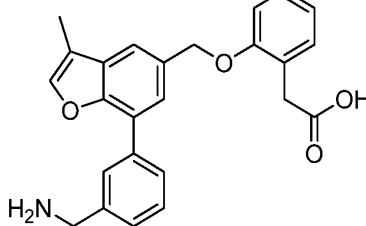
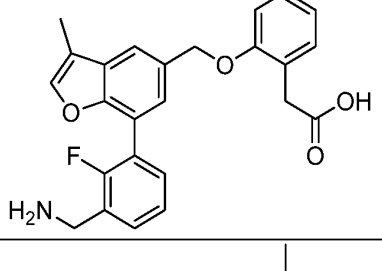
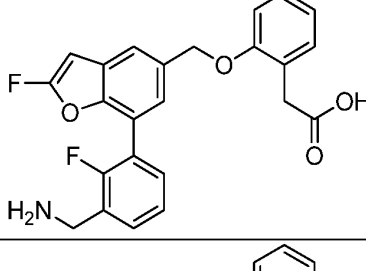
【化 1 4 - 3 6】

		10
		20
		30
		40

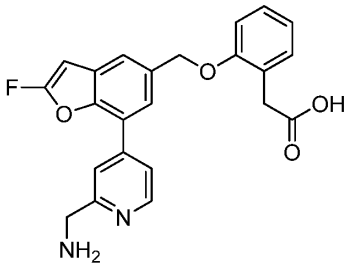
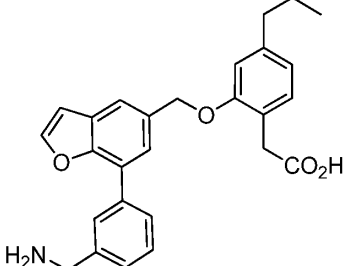
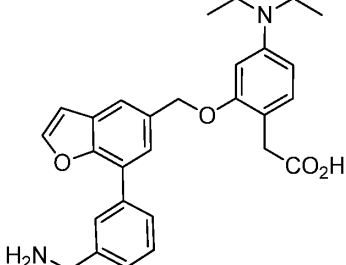
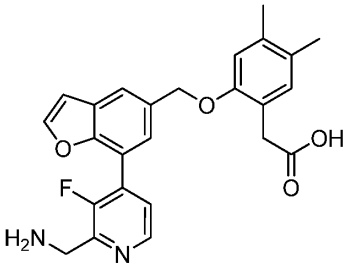
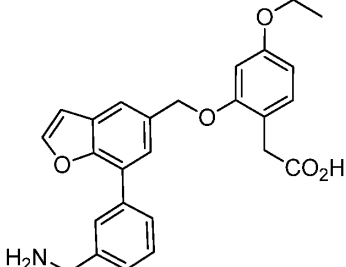
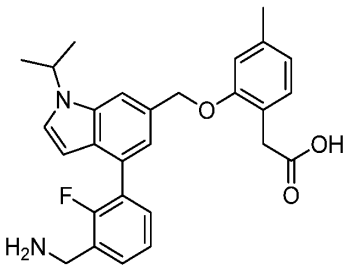
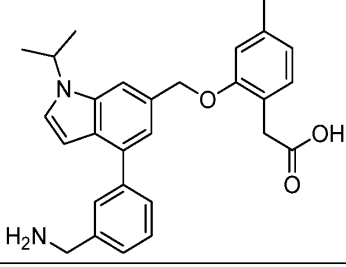
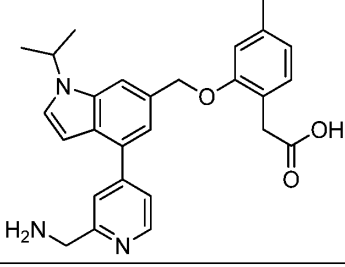
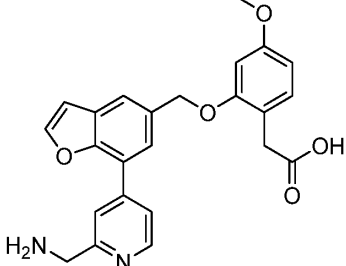
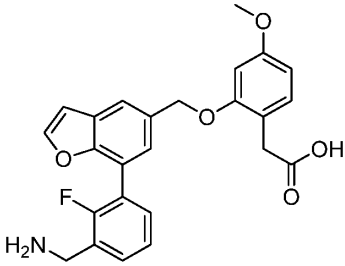
【化 1 4 - 3 7】

		10
		
		30
		
		50

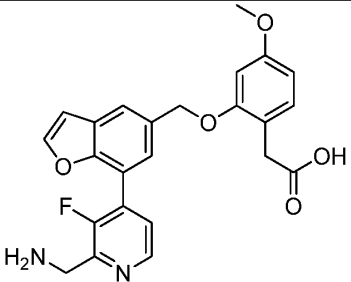
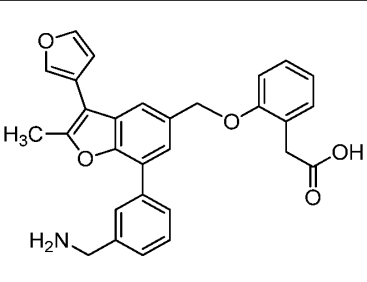
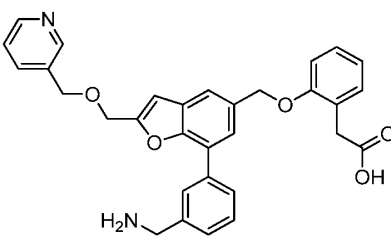
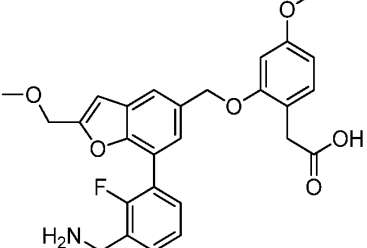
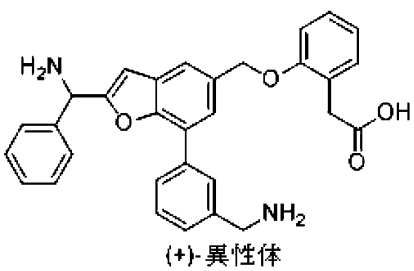
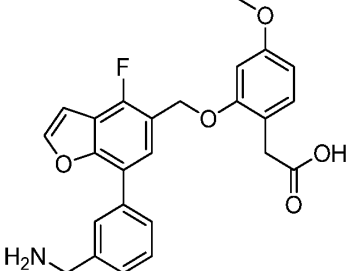
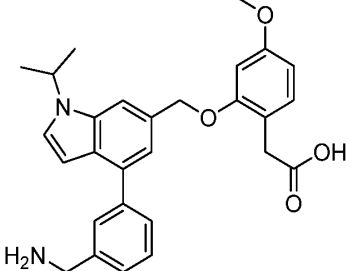
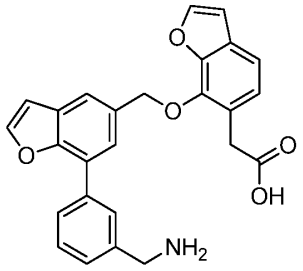
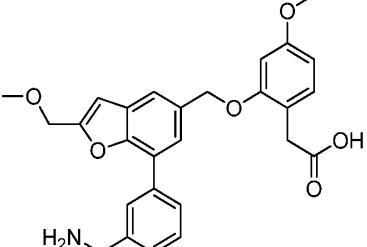
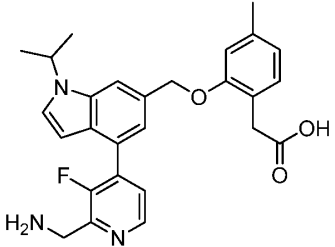
【化 1 4 - 3 8】

		10
		20
		30
		40

【化 1 4 - 3 9】

		10
		
		30
		
		50

【化 1 4 - 4 0】

	
	
 (+)-異性体	
	
	

10

20

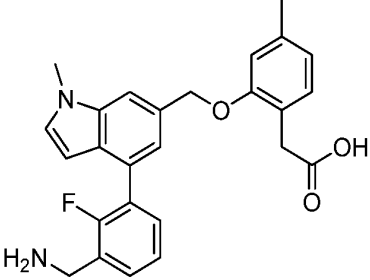
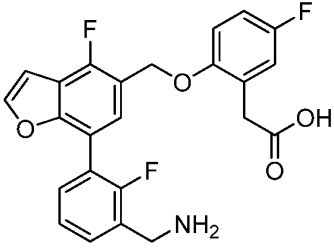
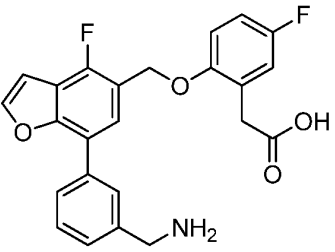
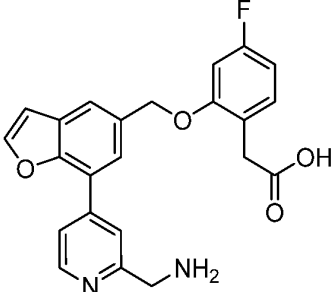
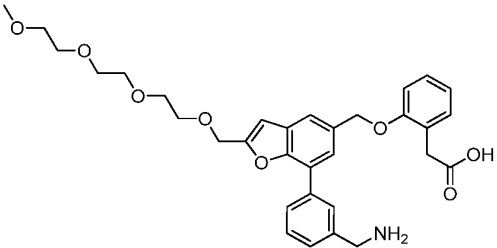
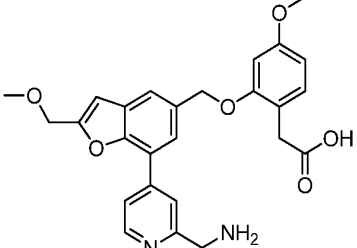
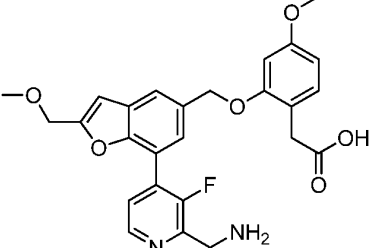
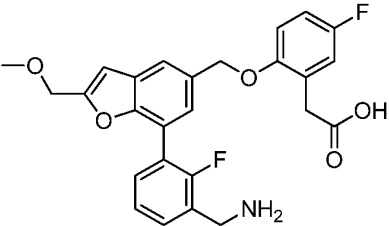
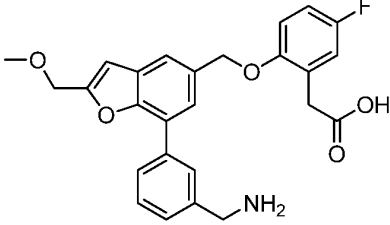
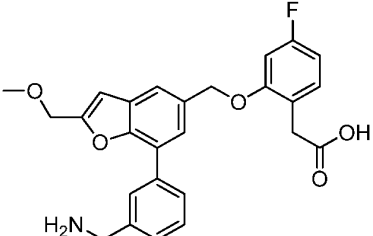
30

40

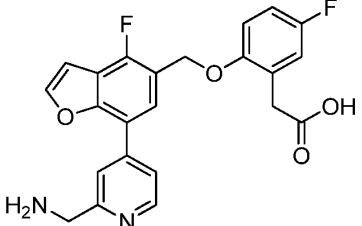
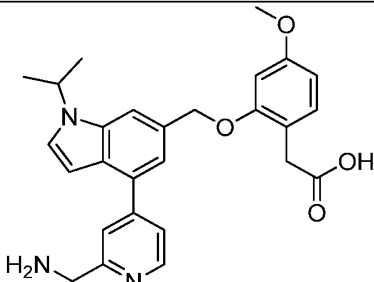
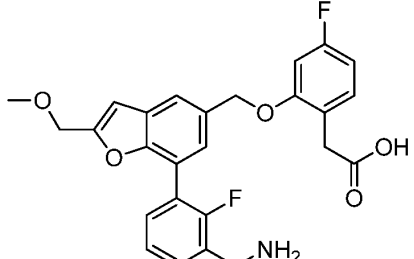
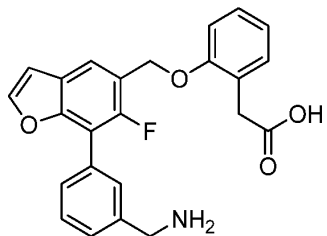
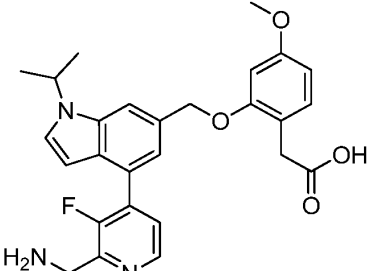
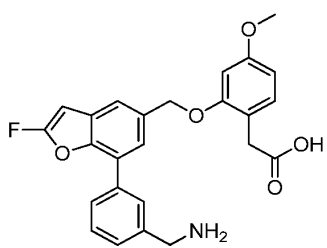
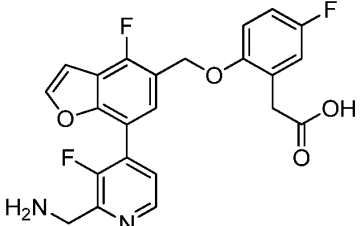
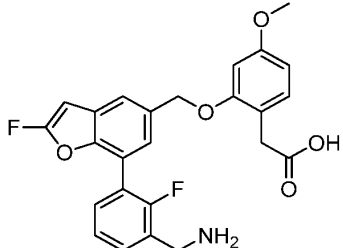
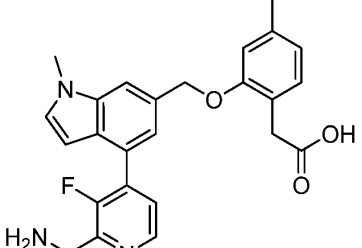
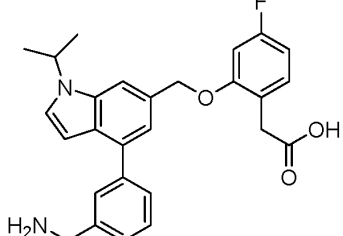
50

40

【化 1 4 - 4 2】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 1 4 - 4 3】

10

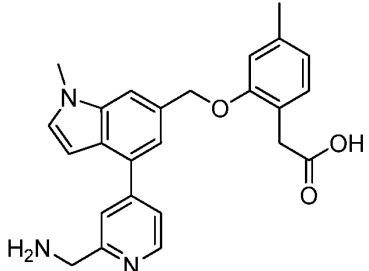
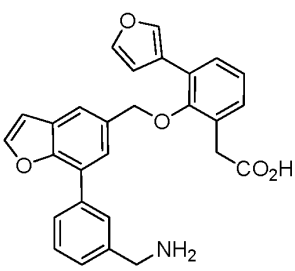
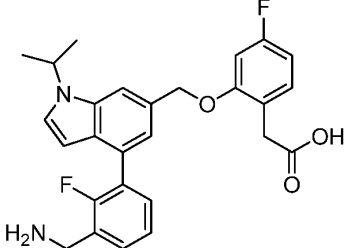
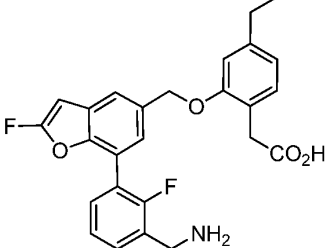
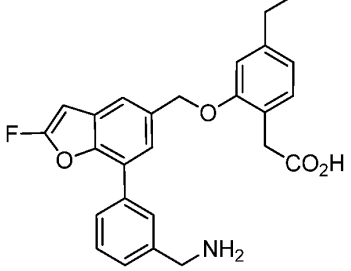
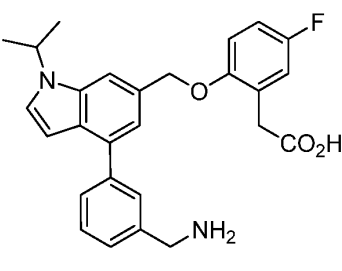
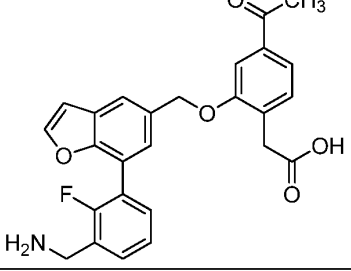
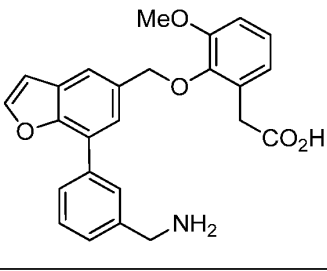
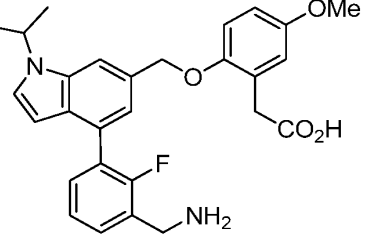
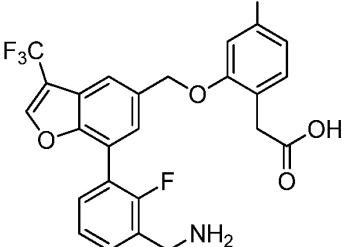
20

30

40

50

【化 1 4 - 4 4】

		10
		
		20
		
		30
		

10

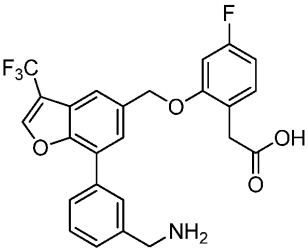
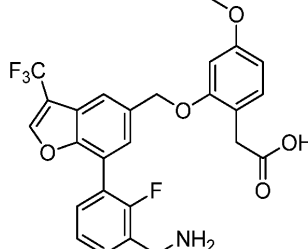
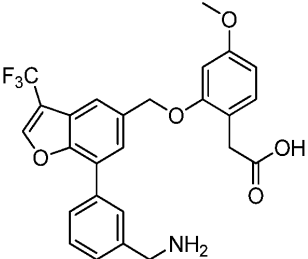
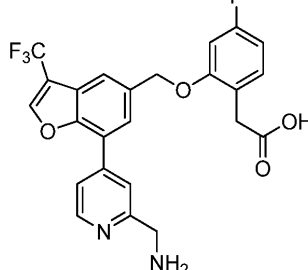
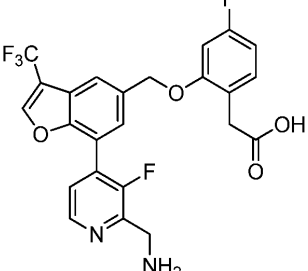
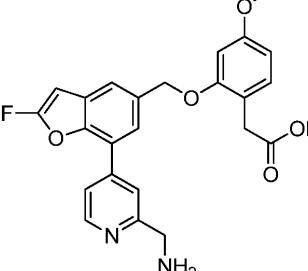
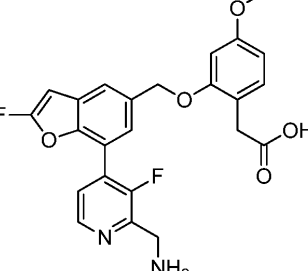
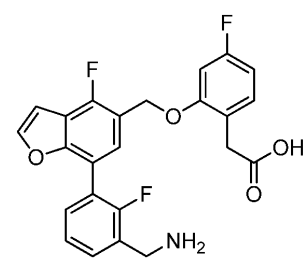
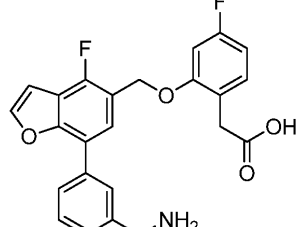
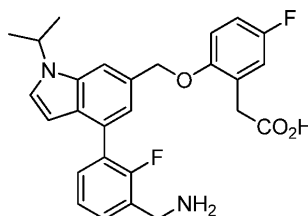
20

30

40

50

【化 1 4 - 4 5】

10

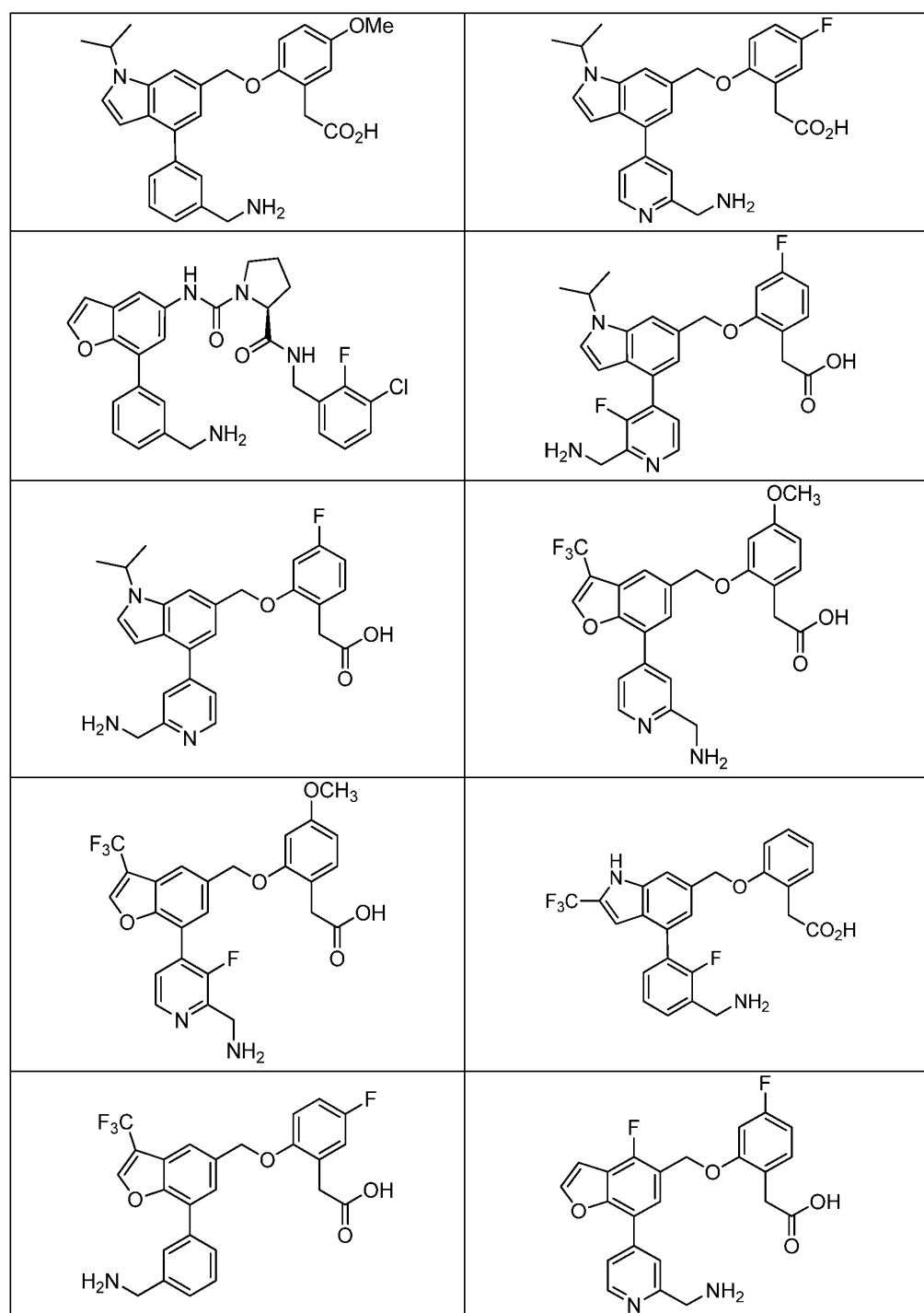
20

30

40

50

【化 1 4 - 4 6】



10

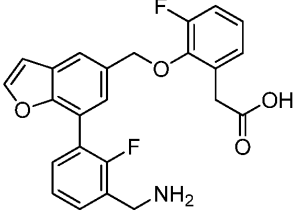
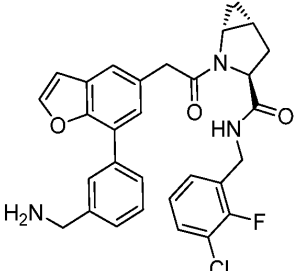
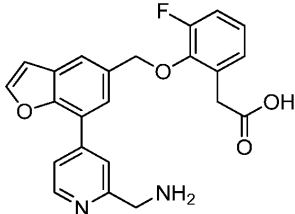
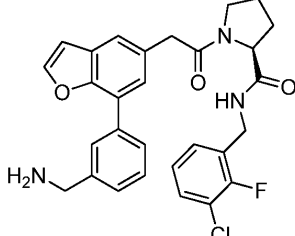
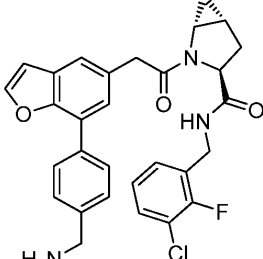
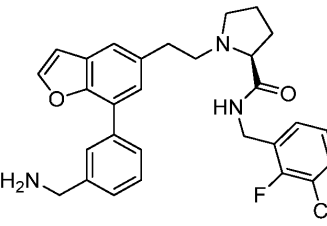
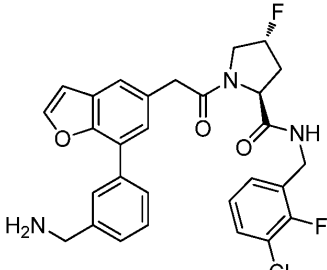
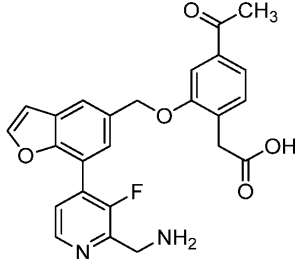
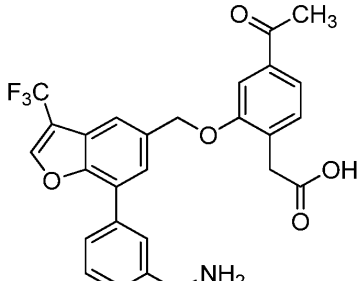
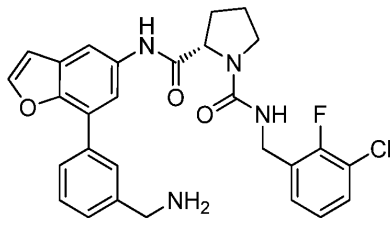
20

30

40

50

【化 1 4 - 4 7】

10

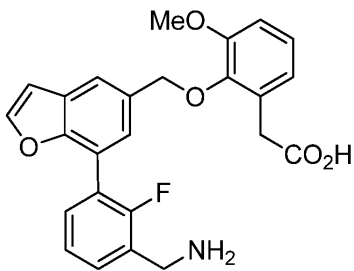
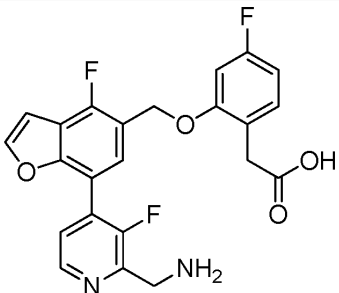
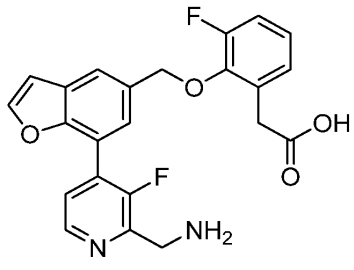
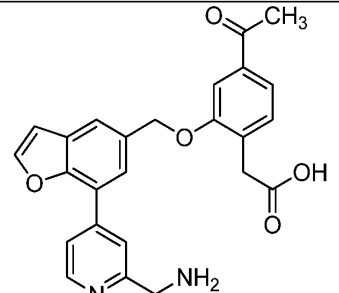
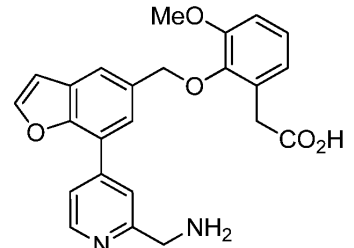
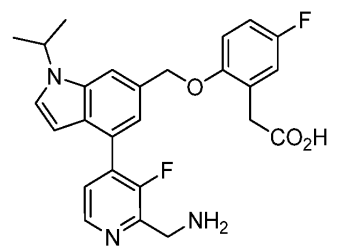
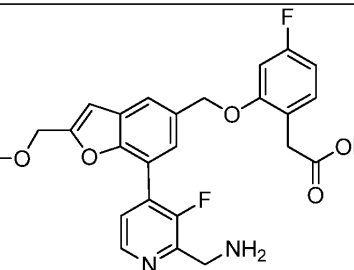
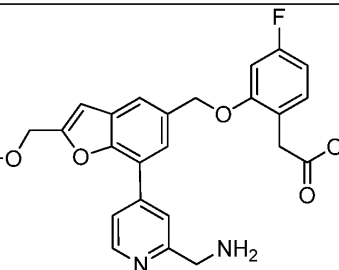
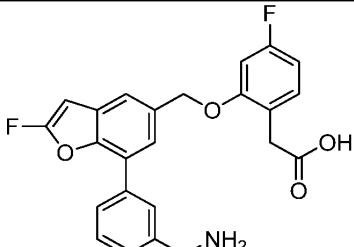
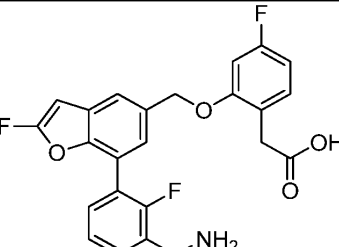
20

30

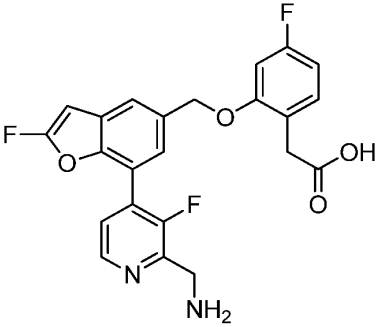
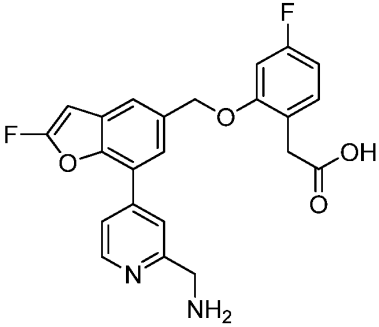
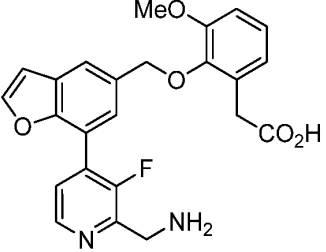
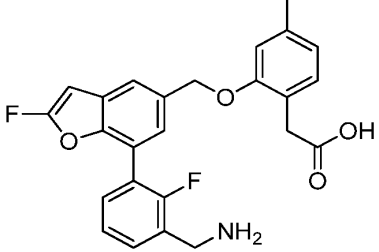
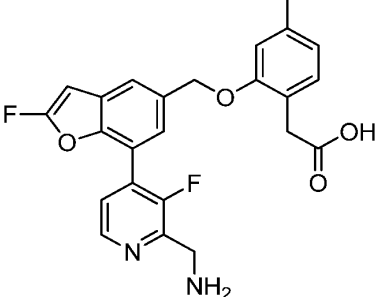
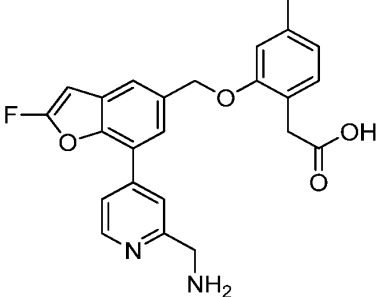
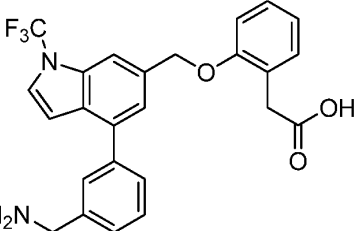
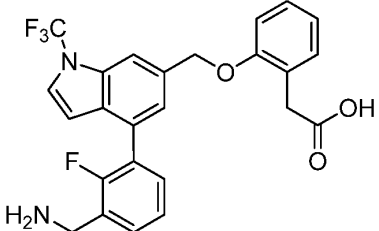
40

50

【化 1 4 - 4 8】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 1 4 - 4 9】

		10
		20
		30
		40

10

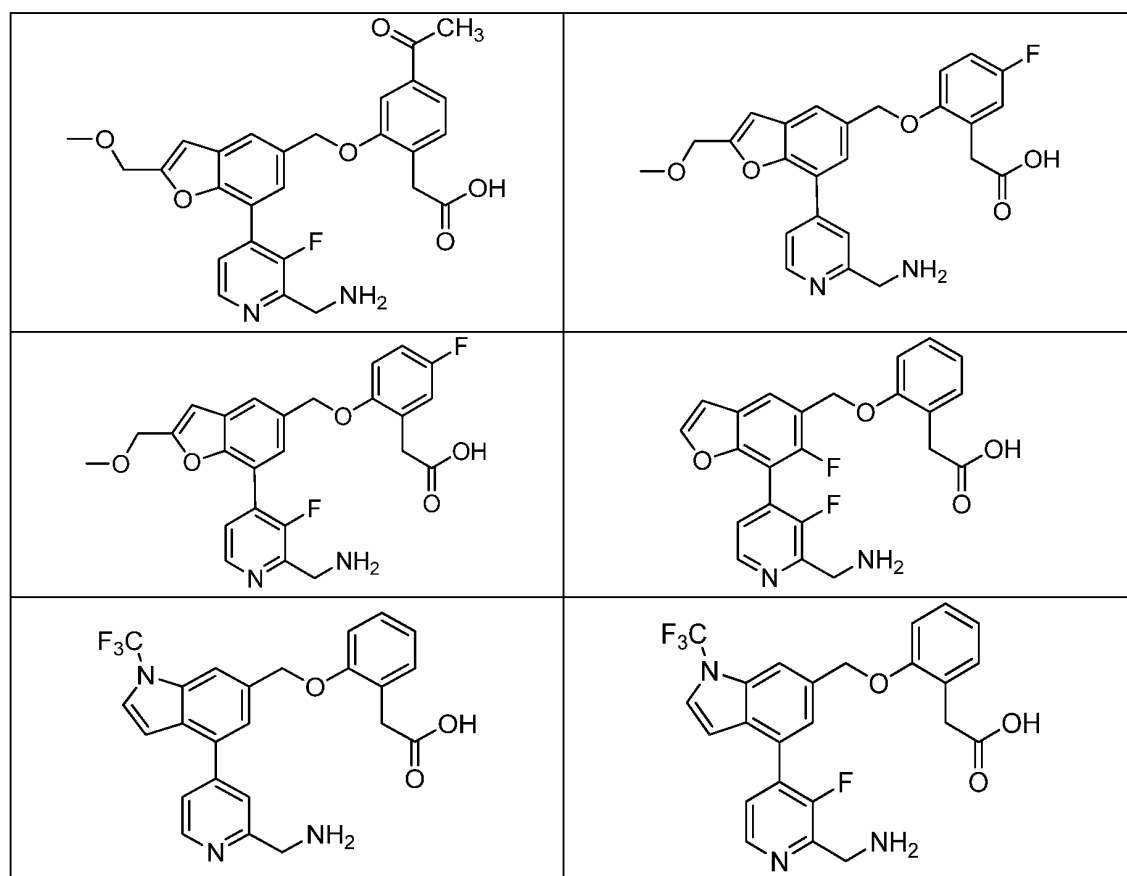
20

30

40

50

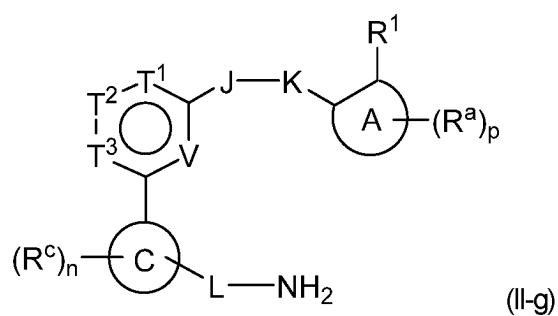
【化 1 4 - 5 0】



【 0 1 1 1】

他の態様において、本発明は、式（ⅠⅠ－g）の構造を有する化合物、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提供する：

【化 1 5】



（式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、



は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (A c)、 $-NH$ (アルキル)、 $-NH$ (シクロアルキル)、 $-NH$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、 $-NHC$ (O) (アルキル)、 $-CH$ (アルキル) NH_2 、 $-CH$ (ヒドロキシアルキル) NH_2 、 $-CH$ (ハロアルキル) NH_2 、 $-CH$ (シクロアルキル) NH_2 、 $-CH$ (ヘテロシクロアルキル) NH_2 、 $-CH$ (アリール) NH_2 、 $-CH$ (ヘテロアリール) NH_2 、 $-CH_2NHC$ (O) (アルキル)、 $-C$ (O) NH_2 、 $-C$ (O) (アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2$ (シクロアルキル)、 $-SO_2$ (ヘテロシクロアルキル)、 $-SO_2$ (アルキル)、 $-SO_2$ (アリール)、もしくは $-SO_2$ (ヘテロアリール) であるか、または置換もしくは非置換のアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクロアルキル) アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

T^1 は、N、CH、 NR^{T^1} 、または CR^{T^1} であり、

T^2 は、 NR^{T^2} または CR^{T^2} であり、

T^3 は、N、CH、 NR^{T^3} 、または CR^{T^3} であり、

ここで、

(a) T^1 は、 CR^{T^1} もしくは NR^{T^1} であり、 R^{T^1} 及び R^{T^2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環を形成し、

T^3 は、NもしくはCHであるか、または

(b) T^3 は、 CR^{T^3} もしくは NR^{T^3} であり、 R^{T^3} 及び R^{T^2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるヘテロアリール環を形成し、

T^1 は、NもしくはCHであり、

(a) T^2 が、 NR^{T^2} であること、(b) T^3 が、Nであること、または(c) T^1 が、 NR^{T^1} であることが少なくとも1つあり、

R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (アルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (アリールアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (シクロアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (アリール置換シクロアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (NH (CO) (ヘテロアリール置換シクロアルキル)) $COOH$ 、 $-CH$ (S (アルキル)) $COOH$ 、 $-CO$ (NH) CH_2 (置換または非置換のアリール)、 $-CO$ (NH) CH_2 (置換または非置換のヘテロアリール)、 $-CO$ (NH) (置換または非置換のアリール)、 $-CO$ (NH) (置換または非置換のヘテロアリール)、及び $-CH_2$ (テトラゾリル) からなる群から選択され、

n は、0、1、2、3、または4であり、

p は、0、1、2、3、または4であり、

J は、 $-C$ (O) $-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S$ (O) $-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N$ (アルキル) $-$ 、 $-CH$ (アルキル) $-$ 、 $-CH$ (シクロアルキル) $-$ 、 $-N$ ((C (O) O) アリールアルキル) $-$ 、 $-N$ ((C (O) O) ヘテロアリールアルキル) $-$ 、または $-N$ (C (O) アリールアルキル) $-$ であり、

K は、 $-C$ (O) $-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S$ (O) $-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N$ (アルキル) $-$ 、 $-CH$ (アルキル) $-$ 、 $-CH$ (シクロアルキル) $-$ 、 $-N$ ((C (O) O) アリールアルキル) $-$ 、 $-N$ ((C (O) O) ヘテロアリールアルキル)

ー、または $-N(C(O)アリーラルアルキル)-$ であり、
 R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^jR^k$ 、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
 L は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHR^2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CFR^2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=CHR^L)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、及び $-S(O)-$ からなる群から選択され、

ここで、 R^L は、 H もしくはアルキルであるか、

または R^L 及び R^c の存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、

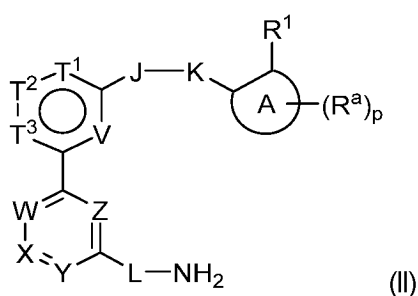
R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、またはハロアルキルであり、
 V は、 N または CH であり、

任意のキラル中心での立体化学的配置は、 R 、 S 、または R と S の混合である)。

【0112】

他の態様において、本発明は、式(II)の構造を有する化合物、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提供する：

【化16】



(式中、



は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
 R^a は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(Ac)$ 、 $-NH(アルキル)$ 、 $-N(アルキル)_2$ 、 $-NHC(O)(アルキル)$ 、 $-CH_2NHC(O)(アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)(アルキル)$ 、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、及びハロアルキルからなる群から選択され、

T^1 は、 N 、 CH 、 NR^{T1} 、または CR^{T1} であり、

T^2 は、 NR^{T2} または CR^{T2} であり、

T^3 は、 N 、 CH 、 NR^{T3} 、または CR^{T3} であり、

ここで、

(a) T^1 は、 CR^{T1} もしくは NR^{T1} であり、 R^{T1} 及び R^{T2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリール環を形成し、

T^3 は、 N もしくは CH であるか、または

(b) T^3 は、 CR^{T3} もしくは NR^{T3} であり、 R^{T3} 及び R^{T2} は、介在する原子と一緒にあって、任意に置換されるヘテロアリール環を形成し、

T^1 は、N もしくは CH であり、
 (a) T^2 が、 NR^{T^2} であること、(b) T^3 が、N であること、または (c) T^1 が、 NR^{T^1} であることが少なくとも 1 つあり、
 R^1 は、 $-NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(NH(CO)(\text{アルキル}))COOH$ 、
 $-CH(NH(CO)(\text{シクロアルキル}))COOH$ 、 $-CO(NH)CH_2\text{アリール}$ 、
 $-CO(NH)CH_2\text{ヘテロアリール}$ 、 $-CO(NH)\text{アリール}$ 、及び $-CO(NH)\text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択され、
 p は、0、1、または 2 であり、
 J は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、または $-CH(\text{アルキル})-$ であり、
 K は、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(\text{アルキル})-$ 、または $-CH(\text{アルキル})-$ であり、
 ここで、 J 及び K のうちの少なくとも 1 つは、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-CH(\text{アルキル})-$ であり、
 W は、N、CH、または CR^c であり、
 X は、N、CH、または CR^c であり、
 Y は、N、CH、または CR^c であり、
 Z は、N、CH、または CR^c であり、
 R^c は、独立して、存在ごとに、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^jR^k$ 、アルコキシ、及びアルキル からなる群から選択され、
 L は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHR^2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CFR^2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、及び $-C(=CHR^L)-$ からなる群から選択され、
 ここで、 R^L は、H もしくはアルキル であるか、
 または R^L 及び R^c の存在は、介在する原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成し、
 R^2 は、アルキル、ヒドロキシアリル、またはハロアルキル であり、
 V は、N または CH であり、
 任意のキラル中心での立体化学的配置は、R、S、または R と S の混合 である）。

【0113】

特定の実施形態において、

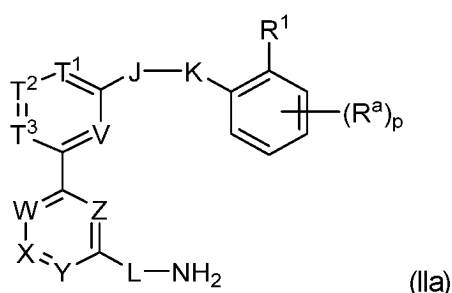


は、フェニル、チオフェニル、フリル、ピラゾール、またはピリジニル であり、好ましくは、フェニル である。

【0114】

特定の実施形態において、式 (II) の化合物は、式 (IIa) の構造を有する：

【化17】



10

20

30

40

50

【0115】

式(II)または式(IIa)の特定の実施形態において、 p は1である。特定のそのような実施形態において、 R^a は、アルキルまたはアルコキシである。

【0116】

特定の実施形態において、 p は、0である。

【0117】

特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CH_2COOH$ である。

【0118】

いくつかの実施形態において、 $-J-K-$ は、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、及び $-CH_2O-$ からなる群から選択され、好ましくは、 $-CH_2O-$ である。

【0119】

特定の実施形態において、 U は、 CH である。更なる実施形態において、 V は、 CH である。

【0120】

特定の実施形態において、 W 、 X 、 Y 、及び Z のそれぞれは、 CH である。

【0121】

特定の実施形態において、 W 、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも1つは、 CR^c である。例えば、 Z は、 CR^c であり得、及び／または Y は、 CR^c であり得る。特定のそのような実施形態において、 R^c は、ハロゲン、例えば、フッ化物である。

【0122】

あるいは、 W 、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも1つは、 N である。例えば、 Z は、 N であり得る。あるいは、 Y は、 N であり得る。

【0123】

いくつかの実施形態において、 L は、 $-CH_2-$ である。

【0124】

式(II)または式(IIa)の化合物の特定の実施形態において、 T^1 は、 CR^{T^1} であり、 R^{T^1} 及び R^{T^2} は、介在する原子と一緒にあって、ピロール、イミダゾール、または1, 2, 4-トリアゾールなどの、任意に置換されるヘテロアリアル環を形成する。

【0125】

式(II)または式(IIa)の化合物の代替的な実施形態において、 T^3 は、 CR^{T^3} であり、 R^{T^3} 及び R^{T^2} は、介在する原子と一緒にあって、ピロール、イミダゾール、1, 2, 4-トリアゾール、またはピリジンなどの、任意に置換されるヘテロアリアル環を形成する。

【0126】

特定の実施形態において、式(II)の化合物は、以下の表の化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグから選択される：

10

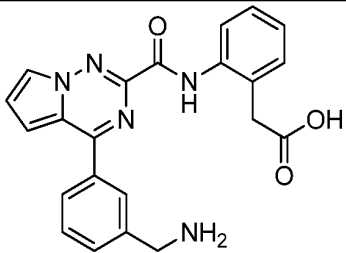
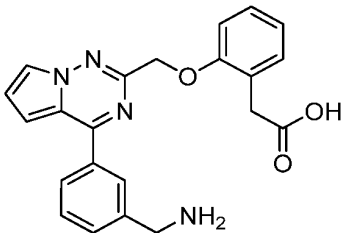
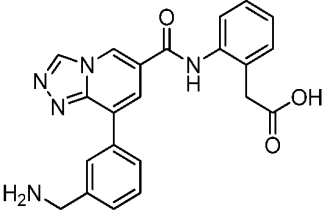
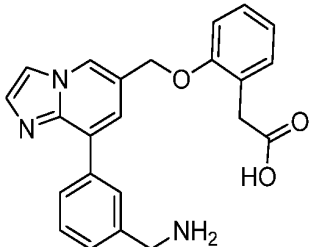
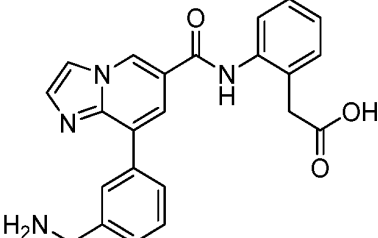
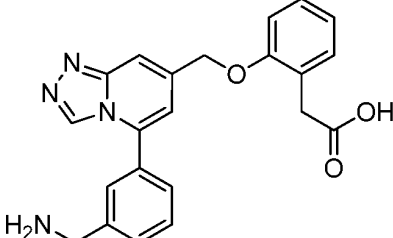
20

30

40

50

【化 18 - 1】

10

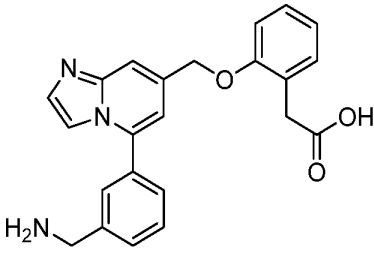
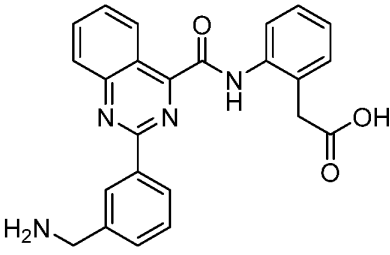
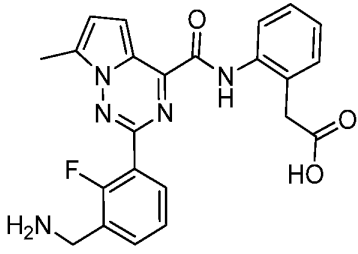
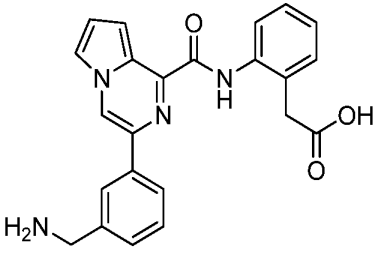
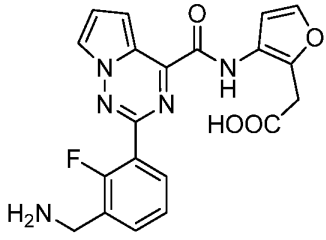
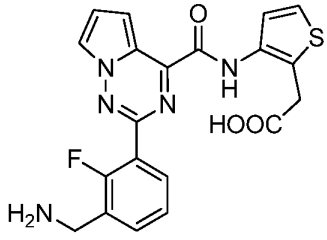
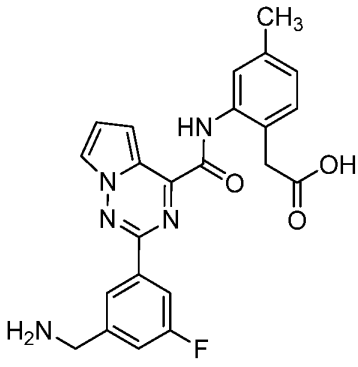
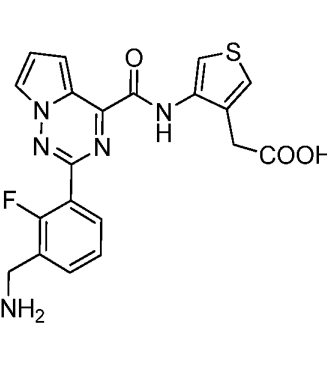
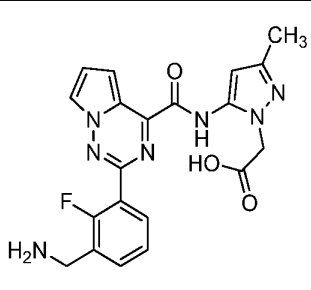
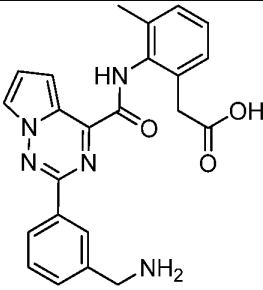
20

30

40

50

【化 18 - 2】

10

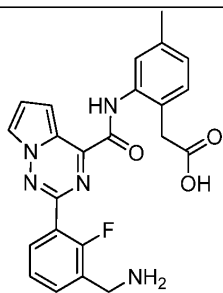
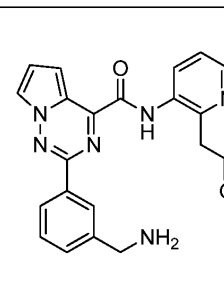
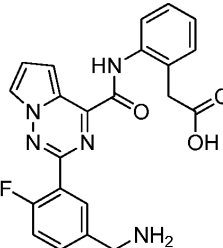
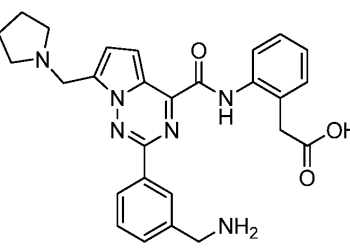
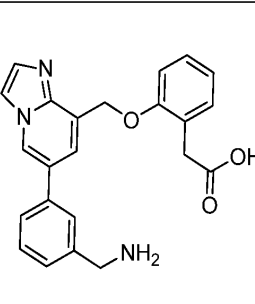
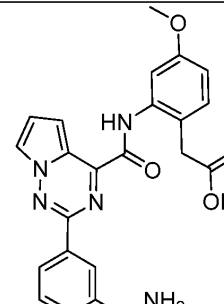
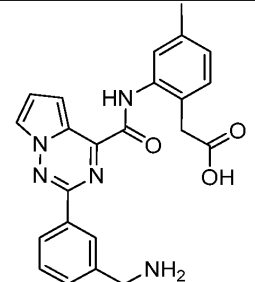
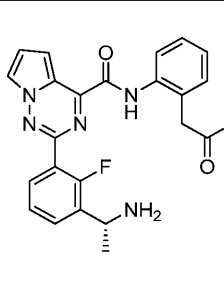
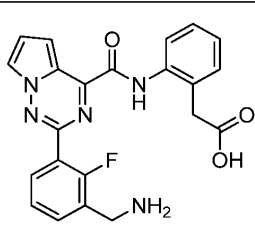
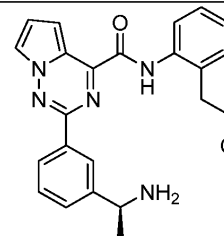
20

30

40

50

【化 1 8 - 3】

10

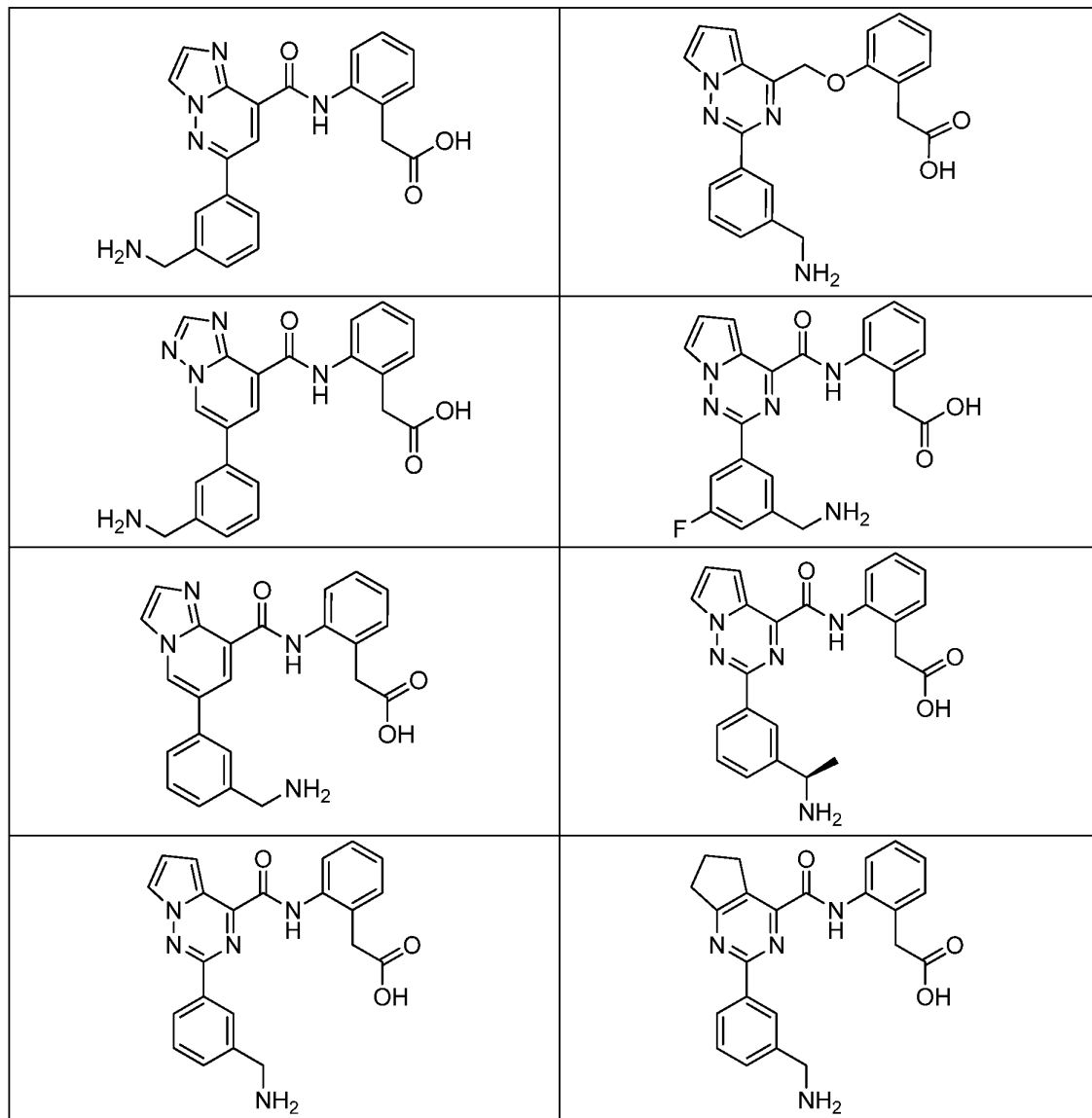
20

30

40

50

【化 18-4】



【0127】

医薬組成物

本発明は、本発明の1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体と、をそれぞれ含む、医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、医薬組成物は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体と、を含む。特定の実施形態において、医薬組成物は、複数の本発明の化合物（その薬学的に許容される塩及び／またはプロドラッグを含み得る）と、薬学的に許容される担体と、を含む。

【0128】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物以外の少なくとも1つの追加の薬学的活性剤を更に含む。少なくとも1つの追加の薬学的活性剤は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態の治療に有用な剤であり得る。

【0129】

本発明の医薬組成物は、1つ以上の本発明の化合物を、薬学的に許容される担体と、任意選択により、1つ以上の追加の薬学的活性剤と、を合わせることによって調製され得る。

【0130】

使用方法

本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態を治療または予防するのに有用な化合物、ならびにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグを提供する。

【0131】

特定の態様において、本発明は、薬剤として使用するための本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0132】

特定の態様において、本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態を治療または予防する方法を提供する。方法は、それを必要とする対象に、治療上有効な量の本発明の化合物、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投与する工程を含み、それにより、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態を治療または予防する。対象の補体系活性を低下させることにより、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態が治療される。

10

【0133】

あるいは、特定の態様において、本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態を治療するための本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0134】

あるいは、特定の態様において、本発明は、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態の治療に使用する薬剤を製造するための本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用を提供する。

20

【0135】

本明細書で使用されるとき、「異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態」は、補体系活性を低下させることが望ましい任意の疾患または状態を指す。例えば、補体系の不適切な活性化または過剰活性化の状況において、その補体系活性を低下させることが望ましい場合がある。

【0136】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、免疫学的障害である。

【0137】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、中枢神経系の疾患である。

30

【0138】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、腎臓疾患である。

【0139】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、心血管疾患である。

【0140】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、神経変性疾患または神経学的疾患である。

40

【0141】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、臓器移植拒絶反応、重症筋無力症、視神経脊髄炎、膜性増殖性糸球体腎炎、デンスデポジット病、寒冷凝集素症、及び劇症型抗リン脂質抗体症候群からなる群から選択される。

【0142】

特定の実施形態において、疾患または状態は、発作性夜間ヘモグロビン尿症である。

【0143】

特定の実施形態において、疾患または状態は、非典型溶血性尿毒症症候群である。

50

【0144】

特定の実施形態において、疾患または状態は、臓器移植拒絶反応である。

【0145】

特定の実施形態において、疾患または状態は、重症筋無力症である。

【0146】

特定の実施形態において、疾患または状態は、視神経脊髄炎である。

【0147】

特定の実施形態において、疾患または状態は、膜性増殖性糸球体腎炎である。

【0148】

特定の実施形態において、疾患または状態は、デンスデポジット病である。

10

【0149】

特定の実施形態において、疾患または状態は、寒冷凝集素症である。

【0150】

特定の実施形態において、疾患または状態は、劇症型抗リン脂質抗体症候群である。

【0151】

他の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、成人呼吸困難症候群、心筋梗塞、肺炎、超急性拒絶反応（移植拒絶反応）、敗血症、心肺バイパス、熱傷、喘息、再狭窄、多臓器機能不全症候群、ギラン・バレー症候群、出血性ショック、発作性夜間ヘモグロビン尿症、糸球体腎炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、不妊症、アルツハイマー病、臓器拒絶反応（移植）、重症筋無力症、多発性硬化症、血小板貯蔵、または血液透析である。

20

【0152】

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

【0153】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、血液学的障害である。

【0154】

他の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、視覚性障害または目の障害である。

30

【0155】

特定の実施形態において、異常な補体系活性を特徴とする疾患または状態は、黄斑変性症、加齢黄斑変性（AMD）、黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、脈絡膜新生血管（CNV）、ぶどう膜炎、ベーチェット病のぶどう膜炎、増殖性糖尿病性網膜症、非増殖性糖尿病性網膜症、緑内障、高血圧網膜症、角膜血管新生疾患、角膜移植後拒絶反応、角膜ジストロフィー病、自己免疫性ドライアイ疾患、スティーヴンス・ジョンソン症候群、シェーグレン症候群、環境によるドライアイ疾患、フックス内皮ジストロフィー、網膜静脈閉塞症、または術後炎症である。

【0156】

製剤、投与経路、及び用量

本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩またはプロドラッグは、医薬組成物として製剤化され、選択された投与経路に合った様々な形態、例えば、経口または非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、局所、または皮下の経路で、ヒト患者などの哺乳動物の宿主に投与され得る。更なる投与経路もまた、本発明によって企図される。

40

【0157】

したがって、本化合物は、不活性希釈剤または吸収可能な食用担体などの薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて、全身投与、例えば、経口投与され得る。これらは、ハードシェルまたはソフトシェルのゼラチンカプセル剤に封入されてもよいし、錠剤に圧縮されてもよいし、患者の食事の食物に直接組み込まれてもよい。経口治療用投与の場合、活

50

性化合物は、1つ以上の賦形剤と組み合わせることができ、摂取可能な錠剤、パッカ錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤などの形態で使用され得る。そのような組成物及び調製物は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有するものとする。当然のことながら、組成物及び調製物のパーセンテージは、変わってもよく、好都合には、所与の単位剤形の重量の約2%～約60%であり得る。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量レベルが得られるようなものである。

【0158】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などはまた、次の希釈剤及び担体を含し得、トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプンもしくはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；及びスクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームなどの甘味剤またはペパーミント、冬緑油、もしくはチェリーフレーバーなどの矯味剤が添加され得る。単位剤形がカプセル剤である場合、上記の種類の材料に加えて、植物油またはポリエチレングリコールなどの液体担体を含し得る。様々な他の材料は、コーティングとして存在し得、そうでなければ、固形単位剤形の物理的形態を変更するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、シェラックまたは糖などでコーティングされ得る。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてのスクロースまたはフルクトース、防腐剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、色素、ならびにチェリーまたはオレンジフレーバーなどの矯味剤を含し得る。当然のことながら、任意の単位剤形を調製するのに使用される任意の材料は、薬学的に許容されるものであり、採用される量で実質的に非毒性でなければならない。加えて、活性化合物は、持続放出性の調製物及び装置に組み込まれ得る。

【0159】

活性化合物はまた、注入または注射によって、静脈内投与または腹腔内投与され得る。活性化合物またはその塩の溶液は、水または生理学的に許容される水溶液中で調製することができ、任意選択により、非毒性の界面活性剤と混合することができる。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びその混合物中、ならびに油中で調製することができる。これらの調製物は、通常の保存条件及び使用条件下で、微生物の発育を阻止するための保存剤を含有する。

【0160】

注射または注入に好適な医薬剤形には、即時注射用無菌溶液または即時注入用無菌溶液もしくは分散液の調製物に適した、任意選択によりリポソームに封入され得る、有効成分を含む滅菌水溶液または滅菌分散液または滅菌粉末が含まれ得る。全ての場合において、最終的な剤形は、製造条件及び保存条件下で、無菌、流動的及び安定でなければならない。液体の担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液状ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、及びその好適な混合物を含む、溶媒または液体分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成によって、分散液の場合には必要とされる粒径を維持することによって、または界面活性剤の使用によって、維持することができる。微生物の作用の抑制は、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの組成物中の使用によってもたらされ得る。

【0161】

注射用無菌溶液は、活性化合物を必要とされる量で、上に列挙される様々な他の成分とともに、適切な溶媒中に組み込み、必要に応じて、濾過滅菌することによって、調製される。注射用無菌溶液の調製のための滅菌粉末の場合、調製の方法には、真空乾燥及び凍結

10

20

30

40

50

乾燥技術が含まれ得、これにより、事前に滅菌濾過した溶液中に存在する、有効成分及び任意の追加の所望の成分の粉末が得られる。

【0162】

局所投与の場合、本化合物は、純粋な形態（すなわち、液体である場合）で適用することができる。しかしながら、本化合物は、一般に、組成物または製剤として、固体または液体であり得る皮膚科的に許容される担体と組み合わせて、皮膚に投与することが望ましい。

【0163】

有用な固体担体には、タルク、クレイ、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの微粒子状固体が含まれる。有用な液体担体には、水、アルコールまたはグリコールまたは水-アルコール／グリコールのブレンドが含まれ、これらの担体中に、任意選択により、非毒性の界面活性剤を使用して、本化合物を有効濃度で溶解または分散させることができる。香料及び追加の抗菌剤などの補助剤を添加して、所与の用途に合った特性に最適化することができる。得られた液体組成物は、吸収性パッドから適用したり、包帯及び他のドレッシング材に含浸させるために使用したり、ポンプ式またはエアゾール式スプレーを使用して患部に噴霧したりすることができる。

【0164】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸の塩及びエステル、脂肪アルコール、変性セルロースまたは変性無機物質などの増粘剤もまた液体担体とともに採用して、使用者の皮膚に直接適用するための塗り広げ可能なペースト剤、ゲル剤、軟膏剤、セッケンなどを形成することができる。

【0165】

本発明の化合物を皮膚に送達するのに使用することができる有用な皮膚科用組成物の例は、当該技術分野において知られており、例えば、Jacquet et al.（米国特許第4,608,392号；参照により本明細書に援用される）、Geria（米国特許第4,992,478号；参照により本明細書に援用される）、Smith et al.（米国特許第4,559,157号；参照により本明細書に援用される）、及びWortzman（米国特許第4,820,508号；参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

【0166】

本発明の化合物の有用な投与量は、少なくとも最初は、in vitro 活性及び動物モデルにおける in vivo 活性を比較することによって、決定され得る。マウス、及び他の動物において有効な投与量をヒトに外挿する方法は、当該技術分野において知られており、例えば、米国特許第4,938,949号（参照により本明細書に援用される）を参照されたい。

【0167】

治療における使用に必要な化合物、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の量は、選択された特定の化合物、塩、またはプロドラッグだけでなく、投与経路、治療される状態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても変わり得、最終的には、主治医または臨床医の判断による。

【0168】

しかしながら、一般に、好適な用量は、約0.5～約100mg／レシピエントのkg体重／日の範囲、例えば、約3～約90mg／kg体重／日、約6～約75mg／kg体重／日、約10～約60mg／kg体重／日、または約15～約50mg／kg体重／日の範囲であり得る。

【0169】

本発明の化合物、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は、単位剤形に簡便に製剤化することができ、例えば、単位剤形あたり5～1000mg、10～750mg、または50～500mgの有効成分を含有する。一実施形態において、本発明は、そのような単位剤形に製剤化される、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される

10

20

30

40

50

塩もしくはプロドラッグを含む組成物を提供する。所望の用量は、単回用量で、または適切な間隔で、例えば、1日あたり2、3、4もしくはそれ以上のサブ用量で投与される分割用量として、簡便に提供され得る。サブ用量自体が更に分割されてもよく、例えば、不連続で緩く間隔の空いた複数回の投与に分割されてもよい。

【0170】

本発明の化合物、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はまた、他の治療薬、例えば、虚血、失血、または再灌流傷害の治療または予防に有用な他の剤と組み合わせ投与することもできる。特定の実施形態において、本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩またはプロドラッグはまた、眼性障害または目の障害の治療または予防に有用な1つ以上の他の治療薬と組み合わせ投与することもできる。

10

【0171】

他の送達系には、当該技術分野においてよく知られているような持効性、遅延放出性または持続放出性送達系が含まれ得る。そのような系は、活性化合物の反復投与を回避することができ、対象及び医師の利便性を高めることができる。多くのタイプの放出送達系が利用可能であり、当業者に知られている。長期持続放出性インプラントの使用が望ましい場合がある。長期放出性とは、本明細書で使用されるとき、送達系またはインプラントが治療濃度の有効成分を少なくとも30日間、好ましくは、60日間送達されるように構成され、配置されていることを意味する。

【0172】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、眼内投与用に製剤化され、例えば、直接注射または眼内の医療装置内への挿入もしくはそれに関連した挿入のために製剤化される。特定の実施形態において、本発明の化合物は、点眼剤として製剤化される。特定の実施形態において、本発明の化合物は、眼への送達を介して、例えば、局部、硝子体内、眼周囲、経強膜、球後、強膜近傍、脈絡膜上、またはテノン下投与を含む、眼への局所投与によって、投与することができる。本発明の化合物は、単独で、または1つ以上の追加の治療薬との組み合わせのいずれかで、眼への送達を介して投与することができる。

20

【0173】

本発明の化合物は、医療装置内に付着させるために製剤化され得、そのような医療装置は、様々な従来のグラフト、ステントグラフトを含むステント、カテーテル、バルーン、バスケット、または体腔内に配置もしくは恒久的に埋め込むことができる他の装置のいずれかを含み得る。ある特定の例としては、インターベンション技術によって治療されている身体領域に本発明の化合物を送達することができる装置及び方法を有することが望ましい。

30

【0174】

例示的な実施形態において、本発明の化合物は、ステントなどの医療装置内に付着させ、身体部分の治療のために、治療部位に送達され得る。

【0175】

ステントは、治療薬（すなわち、薬物）の送達媒体として使用されている。血管内ステントは、概して、冠状動脈または末梢血管に恒久的に埋め込まれる。ステントの設計には、米国特許第4,733,655号（Palma z）、米国特許第4,800,882号（Gianturco）、または米国特許第4,886,062号（Wiktor）のものが含まれる。そのような設計には、金属ステント及びポリマーステントの両方、ならびに自己拡張型及びバルーン拡張型ステントが含まれる。ステントはまた、例えば、米国特許第5,102,417号（Palma z）、米国特許第5,419,760号（Narciso, Jr.）、米国特許第5,429,634号（Narciso, Jr.）、ならびに国際特許出願第WO91/12779号（Medtronic, Inc.）及び同第WO90/13332号（Cedars-Sinai Medical Center）に開示されているように、血管系との接触部位に薬物を送達するために使用され得る。

40

【0176】

「付着」という用語は、当該技術分野において知られている方法によって、化合物が装

50

置内にコーティング、吸着、配置、または別様に組み込まれることを意味する。例えば、化合物は、医療装置をコーティングしているか、または医療装置に広がっているポリマー材料内に埋め込まれ、そこから放出され得るか（「マトリックス型」）、またはポリマー材料によって取り囲まれ、それを通して放出され得る（「リザーバ型」）。後者の例において、化合物は、当該技術分野において知られているそのようなポリマー材料を生成するための1つ以上の技術を使用して、ポリマー材料内に封入することができ、またはポリマー材料に結合することができる。他の製剤において、化合物は、コーティングを必要とせず、例えば、脱離可能な結合によって、医療装置の表面上に連結され、経時的に放出され得、または能動的な機械的もしくは化学的プロセスによって除去され得る。他の製剤において、化合物は、埋め込み部位に化合物を提供する、恒久的に固定化された形態であってもよい。

10

【0177】

特定の実施形態において、化合物は、ステントなどの医療装置用の生体適合性コーティングの形成中に、ポリマー組成物とともに組み込むこともできる。これらの構成成分から生成されるコーティングは、典型的に均質であり、埋め込み用に設計された多数の装置のコーティングに有用である。

【0178】

ポリマーは、所望の放出速度または所望のポリマー安定性の程度に応じて、生体安定性ポリマーまたは生体吸収性ポリマーのいずれかであり得るが、多くの場合、生体吸収性ポリマーは、生体安定性ポリマーとは異なり、埋め込み後に長く存在せず、任意の有害で慢性的な局所反応を生じないため、本実施形態には生体吸収性ポリマーが好ましい。使用することができる生体吸収性ポリマーには、限定するものではないが、ポリ（L-乳酸）、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド（PGA）、ポリ（ラクチド-ε-グリコリド）（PLLA/PGA）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ヒドロキシブチレート-ε-バレレート）、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ（グリコール酸）、ポリ（D-乳酸）、ポリ（L-乳酸）、ポリ（D、L-乳酸）、ポリ（D、L-ラクチド）（PLA）、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（グリコール酸-ε-トリメチレンカーボネート）（PGA/PTMC）、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリジオキサノン（PDS）、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ（アミノ酸）、シアノアクリレート、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（イミノカーボネート）、コポリ（エーテル-エステル）（例えば、PEO/PLA）、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ならびにフィブリン、フィブリノゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン及びヒアルロン酸などの生体分子、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、ヒドロゲルの架橋性または両親媒性ブロックコポリマー、ならびに当該技術分野で知られている他の好適な生体吸収性ポリマーが含まれる。また、ポリウレタン、シリコン、及びポリエステルなどの、慢性的な組織反応が比較的低い生体安定性ポリマーを使用することもでき、また、溶解して医療装置上で硬化または重合化可能であるならば、ポリオレフィン、ポリイソブチレン及びエチレン-αオレフィンコポリマー；アクリルポリマー及びコポリマー、ポリ塩化ビニルなどのハロゲン化ビニルポリマー及びコポリマー；ポリビニルピロリドン；ポリビニルメチルエーテルなどのポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデンなどのポリハロゲン化ビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレンなどのポリビニル芳香族化合物、ポリ酢酸ビニルなどのポリビニルエステル；エチレン-メタクリル酸メチルコポリマー、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS樹脂、及びエチレン-酢酸ビニルコポリマーなどのビニルモノマー及びオレフィンとのコポリマー；ピランコポリマー；ポリヒドロキシプロピル-メタクリルアミド-フェノール；ポリヒドロキシエチル-アスパルタミド-フェノール；パルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリシン；ナイロン66及びポリカプロラクタムなどのポリアミド；アルキッド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリ

20

30

40

50

ウレタン；レーヨン；レーヨントリアセテート；セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース；酢酸酪酸セルロース；セロファン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；ならびにカルボキシメチルセルロースなどの他のポリマーもまた使用することができる。

【0179】

ポリマー及び半透性ポリマーマトリックスを、弁、ステント、チューブ、プロステシスなどの成形物品に形成してもよい。

【0180】

本発明のある特定の実施形態において、本発明の化合物は、ステントまたはステントーグラフト装置に形成されたポリマーまたは半透性ポリマーマトリックスに結合される。

10

【0181】

典型的に、ポリマーは、スピンコーティング、ディッピング、または噴霧によって、埋め込み型装置の表面に塗布される。当該技術分野において知られている更なる方法もこの目的に利用することができる。噴霧方法には、従来の方法だけでなく、インクジェット型のディスペンサーを用いたマイクロデポジション技術も含まれる。更に、ポリマーは、装置の特定部分にのみポリマーを配置する光パターニングを使用して、埋め込み型装置上に付着させることもできる。装置のこのコーティングは、装置の周りに均一な層をもたらし、装置コーティングを通じた様々な分析物の拡散を改善することが可能になる。

【0182】

本発明のある特定の実施形態において、化合物は、ポリマーコーティングから、医療装置が配置される環境内へ放出されるように製剤化される。好ましくは、化合物は、溶出を制御するポリマー担体または層に関するいくつかの周知の技術のうちの少なくとも1つを使用して、長い時間枠（例えば、数ヶ月）にわたり、制御された様式で放出される。これらの技術のいくつかは、米国特許出願第2004/0243225A1号に記載されており、その開示全体は、その全体が本明細書に援用される。

20

【0183】

更に、例えば、米国特許第6,770,729号（その全体が本明細書に援用される）に記載されているように、ポリマー組成物の試薬及び反応条件を操作し、それにより、ポリマーコーティングからの化合物の放出を制御することができる。例えば、1つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を調整して、ポリマーコーティングからの化合物の放出を制御することができる。この主題の変形形態において、医療装置が配置される環境に存在する分析物（例えば、ポリマーのある部分の崩壊または加水分解を促進する分析物）が、ポリマー組成物内の1つ以上の構成成分にアクセスする能力を調整する（そして、これにより、例えば、ポリマーコーティングからの化合物の放出を調整する）ように、1つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を制御することができる。本発明の更に別の実施形態は、複数のポリマーコーティングを有し、そのそれぞれが複数の拡散係数を有する装置を含む。本発明のそのような実施形態において、ポリマーコーティングからの化合物の放出は、複数のポリマーコーティングによって調整され得る。

30

【0184】

本発明の更に別の実施形態において、ポリマーコーティングからの化合物の放出は、1つ以上の内因性もしくは外因性化合物の存在、または代替的にポリマー組成物のpHなどの、ポリマー組成物の1つ以上の特性を調整することによって、制御される。例えば、ある特定のポリマー組成物は、ポリマー組成物のpHの低下に応じて、化合物を放出するように設計することができる。

40

【0185】

キット

本発明はまた、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグと、少なくとも1つの他の治療薬と、包装材料と、異常な補体活性を特徴とする疾患または状態を治療または予防するために本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ及び他の1つ以上の治療薬を哺乳動物に投与するための説明書と、

50

を含む、キットを提供する。一実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【0186】

本明細書に記載される組成物及び方法に対する他の好適な変更及び適応が、当業者に知られている情報を考慮して、本明細書に含有される本発明の記載から容易に明らかであり、本発明の範囲またはその任意の実施形態から逸脱することなく行うことができることは、関連する技術分野の当業者によって理解されよう。

【実施例】

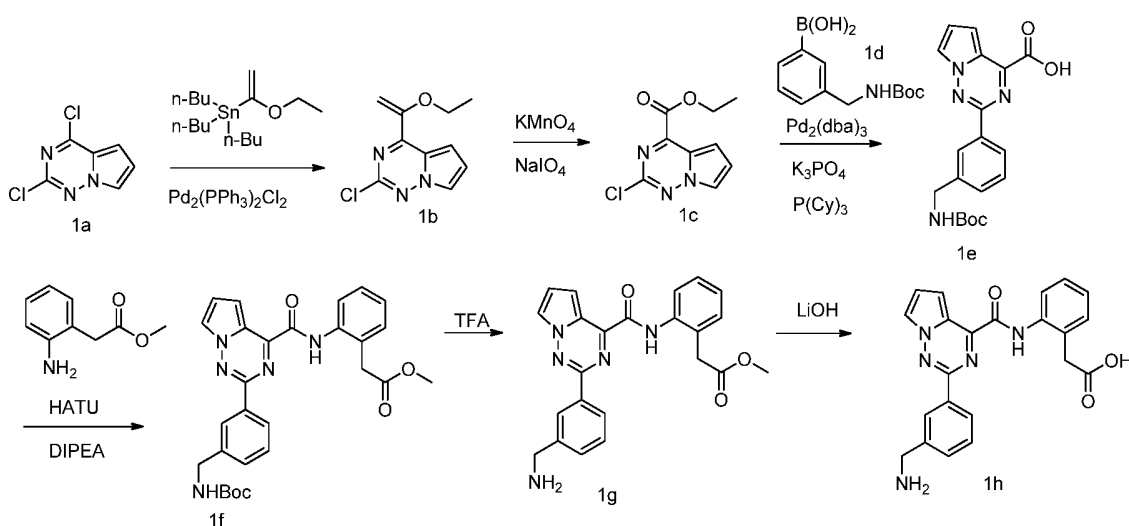
【0187】

これまで本発明を詳細に説明したが、本発明は、以下の実施例を参照することによってより明確に理解される。実施例は、例示のみを目的に本明細書に含まれるものであり、本発明を限定することを意図しない。

【0188】

スキーム－1

【化19】



2-((2-((3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(1h)の調製

ステップ1: 2-クロロ-4-(1-エトキシビニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(1b)の調製

アルゴン雰囲気下のDMF(50mL)中の2,4-ジクロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(1a)(3g、15.96mmol、CAS#918538-05-3)の溶液に、1-エトキシビニルトリ-n-ブチルスズ(7.07mL、20.74mmol、CAS#97674-02-7)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.56g、0.8mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら100℃で30分間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc(150mL)で希釈した。反応混合物を水(50mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製して、2-クロロ-4-(1-エトキシビニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(1b)(収量2.2g、収率62%)をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0189】

ステップ-2: 2-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) の調製

過ヨウ素酸ナトリウム (1.17 g、5.47 mmol) を水 (9 mL) 中に懸濁し、澄明な溶液 (pH 約 4) が得られるまで超音波処理した。この溶液を、1, 4-ジオキサン (40 mL) 中の 2-クロロ-4-(1-エトキシビニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン (1b) (612 mg、2.74 mmol) の溶液に加えた。KMnO₄ (43 mg、0.27 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。飽和 K₂CO₃ 水溶液を使用して、反応混合物の pH を 7~8 に調整した。沈殿物を濾去し、DCM (4×20 mL) で十分すすいだ。合わせた濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製して、2-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) (収量 212 mg、収率 34%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0190】

ステップ-3: 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (1e) の調製

ジオキサン (6 mL) 中の 2-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) (150 mg、0.67 mmol) の溶液に、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (1d) (192 mg、0.77 mmol; CAS # 199609-62-6)、水 (1 mL) 中の三リン酸カリウム (282 mg、1.33 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (56 mg、0.2 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (61 mg、0.07 mmol) を加えた。混合物を脱気し、アルゴンで充填し、次いで、125℃で 30 分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、水、ブラインで洗浄し、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 MeOH を 0~30% で用いる溶出] によって精製して、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (1e) (収量 150 mg、収率 61%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 - 8.08 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 11.2, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

【0191】

ステップ-4: 2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (1f) の調製

DMF (8 mL) 中の 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (1e) (95 mg、0.26 mmol) の溶液に、2-(2-アミノフェニル)酢酸メチル (51 mg、0.31 mmol、CAS # 35613-44-6)、DIPEA (0.14 mL、0.77 mmol) 及び HATU (118 mg、0.31 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc (60 mL) で希釈し、水 (3×s)、ブラインで洗浄し、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0～60% EtOAc/MeOH (9:1) を0～100%で用いる溶出] によって精製して、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (1 f) (収量98 mg、収率74%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 – 8.31 (m, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 4.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

10

[0192]

ステップ-5: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (1 g) の調製

DCM (8 mL) 中の2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (1 f) (92 mg、0.18 mmol) の溶液に、TFA (0.28 mL、3.57 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0～60%で用いる溶出] によって精製して、化合物 (1 g) (収量73 mg、収率98%) を黄色の固体として得た。23 mgをHCl塩に変換し、凍結乾燥させて、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (1 g) (25 mg) のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.58 (d, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 8.50 – 8.39 (m, 3H, D₂O交換可能), 8.39 – 8.33 (m, 1H), 7.77 – 7.56 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.55 (s, 3H); MS (ES+): 416.3 (M+1); (ES-): 414.4 (M-1), 450.3 (M+Cl); HPLC, 純度92.70%.

20

30

[0193]

ステップ-6: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (1 h) の調製

THF (10 mL) 中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (1 g) (62 mg、0.15 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (63 mg、1.49 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。THFを真空下で除去し、得られた残渣をHCl (2 N) でpH4まで酸性化し、得られた固体を濾過によって回収し、水 (3×2 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (1 h) (収量36 mg、収率61%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.51 (s, 1H, D₂O交換可能), 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.43 – 8.33 (m, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 1H), 8.00 – 7.84 (m, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.19 – 7.05 (m, 1H), 4.13 (s

40

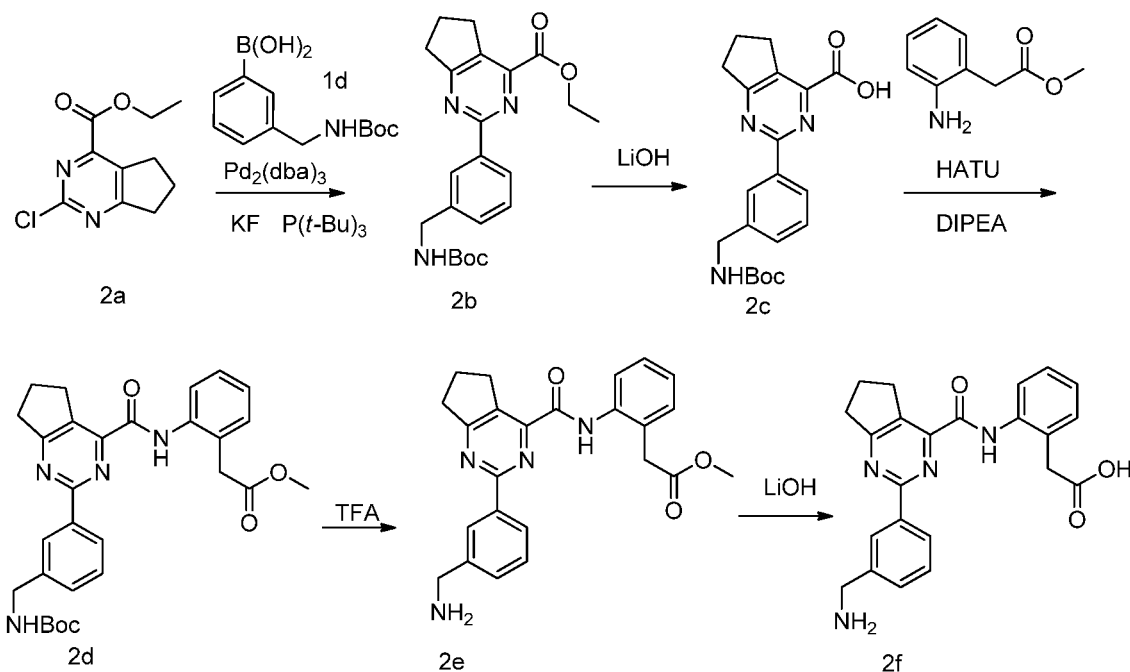
50

, 2H), 3.50 (s, 2H); MS (ES+): 402.4 (M+1); (ES-): 400.4 (M-1); HPLC純度, 90.46%.

【0194】

スキーム-2

【化20】



2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(2f)の調製

ステップ-1: 2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(2b)の調製

化合物2bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、DMF(20mL)中の2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(2a)(200mg、0.88mmol; CAS#1660116-32-4; PCT国際出願第2015025026号(2015年2月26日)においてBlaquiere, Nicoleらが報告した手順に従って調製)から、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ボロン酸(1d)(251mg、0.97mmol)、フッ化カリウム(169mg、2.91mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン(1.59mL、1.59mmol)及びPd₂(dba)₃(162mg、0.18mmol)を窒素雰囲気下で使用し、120℃で14時間加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~4:1)による溶出]によって精製することで、2-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(2b)(収量128mg、収率37%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 - 8.22 (m, 2H), 7.57 - 7.33 (m, 3H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.46 - 1.30 (m, 12H); MS

(ES+) : 420.3 (M+Na) .

【0195】

ステップ-2 : 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸(2c)の調製

化合物2cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(10mL)及びMeOH(10mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(2b)(125mg、0.31mmol)から、水(10mL)中の水酸化リチウム水和物(81mg、1.89mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸(2c)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES-) 368.4 (M-1) .

【0196】

ステップ-3 : 2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(2d)の調製

化合物2dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボン酸(2c)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸メチル(104mg、0.63mmol)、DIPEA(0.22mL、1.26mmol)及びHATU(239mg、0.63mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(2d)(127mg)を黄色の固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 517.4 (M+1), 539.4 (M+Na) ; (ES-) : 515.4 (M-1) .

【0197】

ステップ-4 : 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(2e)の調製

化合物2eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(2d)(127mg、0.25mmol)から、DCM(20mL)中のTFA(0.57mL、7.38mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM/DMA-80(1:0~4:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(2e)(3ステップで収量68mg、収率66%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.58 - 8.54 (m, 1H), 8.47 - 8.42 (m, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.09 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H) ; MS (ES+) : 417.3 (M+1) ; (ES-) 41

5.3 (M-1).

【0198】

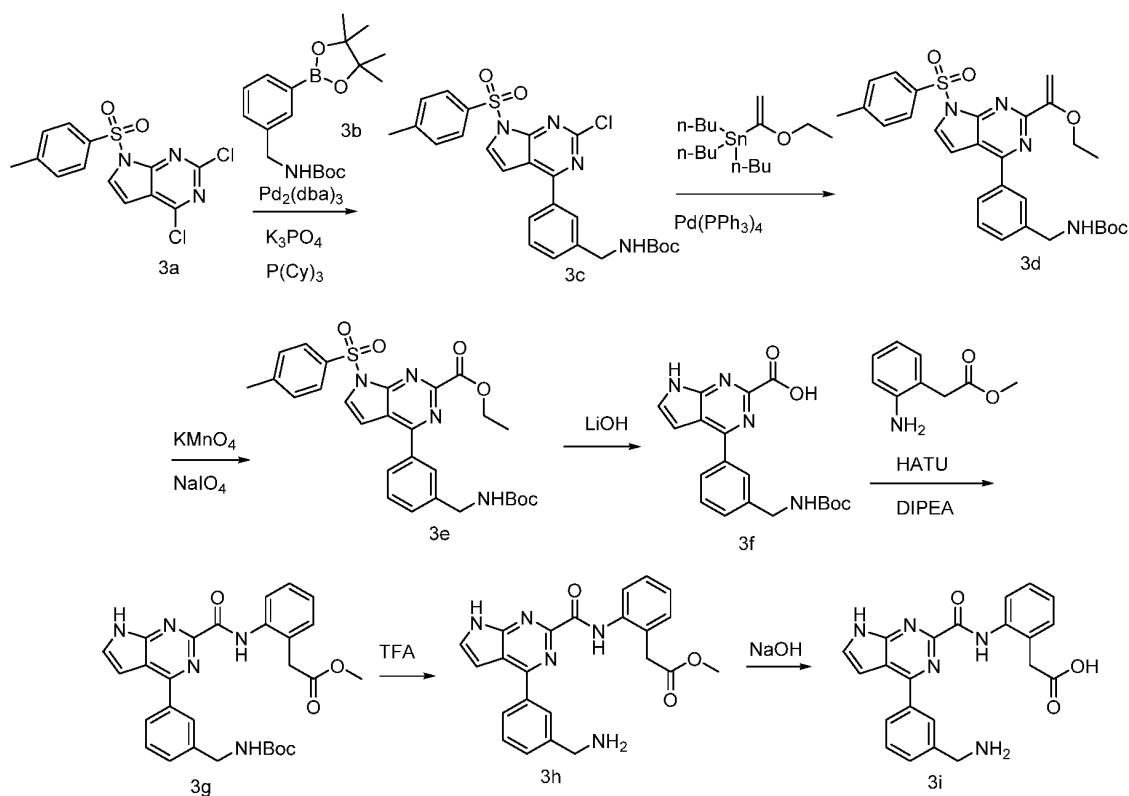
ステップ-5: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(2f)の調製

化合物2fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(5mL)及びMeOH(5mL)中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(2e)(34mg、0.082mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(21mg、0.49mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(2f)(収量24mg、収率73%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35(s, 1H), 9.46(s, 1H), 9.27(s, 3H), 8.46-8.23(m, 1H), 7.87-7.77(m, 1H), 7.55-7.47(m, 2H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.13-7.05(m, 1H), 4.11(s, 2H), 3.42(s, 2H), 3.08(t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.22-2.05(m, 2H); MS(ES⁺): 403.3(M+1); (ES⁻): 401.4(M-1).

【0199】

スキーム-3

【化21】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(3i)の調製

ステップ-1: 3-(2-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3c)の調製

10

20

30

40

50

化合物 3 c は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (100 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (3 a) (5 g、14.61 mmol; CAS # 934524-10-4; Journal of Medicinal Chemistry, 57 (1), 144-158; 2014 において Su, Qibin らが報告した手順に従って調製) から、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3 b) (3.25 g、9.74 mmol; CAS #: 832114-05-3)、水 (1 mL) 中のリン酸三カリウム (4.55 g、21.43 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.82 g、2.92 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (0.89 g、0.97 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で1時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、3-(2-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3 c) (収量 2.9 g、収率 58.0%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.07 (m, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 5H), 7.24 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 535.3, 537.3 (M+Na); (ES-): 511.3, 513.3 (M-1).

【0200】

ステップ 2: 3-(2-(1-エトキシビニル)-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3 d) の調製
化合物 3 d は、スキーム 1 のステップ 1 に報告する手順に従って、DMF (100 mL) 中の 3-(2-クロロ-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3 c) (2.5 g、4.87 mmol) から、1-エトキシビニルトリ-*n*-ブチルスズ (2.16 mL、6.34 mmol) 及び Pd(Ph₃P)₄ (0.28 g、0.24 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、3-(2-(1-エトキシビニル)-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3 d) (収量 1.7 g、収率 64%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 3H), 7.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 571.4 (M+Na); (ES-): 547.4 (M-1).

【0201】

ステップ 3: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸エチル (3 e) の調製

化合物 3 e は、スキーム 1 のステップ 2 に報告する手順に従って、1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 3-(2-(1-エトキシビニル)-7-トシル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3 d) (

1.5 g、2.73 mmol) から、水 (10 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (1.17 g、5.47 mmol) 及び KMnO_4 ($2 \times 86 \text{ mg}$ 、 $2 \times 0.55 \text{ mmol}$ (12 時間後の 2 回目の投入量)) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7-トシル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (3e) (収量 500 mg、収率 33%) を黄色の固体として得た。MS (ES+): 551.3 (M+1), 573.3 (M+Na); (ES-): 549.4 (M-1)。

【0202】

ステップ-4: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (3f) の調製

化合物 3f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 中の 4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7-トシル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (3e) (500 mg、0.91 mmol) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (76 mg、1.82 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (3f) (収量 145 mg、収率 43%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (s, 1H, D_2O 交換可能), 12.69 (d, $J = 21.6 \text{ Hz}$, 1H, D_2O 交換可能), 8.18 - 8.05 (m, 2H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES-): 367.3 (M-1)。

【0203】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (3g) の調製

化合物 3g は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (5 mL) 中の 4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (3f) (120 mg、0.33 mmol) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸メチル (161 mg、0.98 mmol)、DIPEA (0.11 mL、0.65 mmol) 及び HATU (186 mg、0.49 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (3g) (収量 42 mg、収率 25%) を白色固体として得た。MS (ES+) 538.3 (M+1)。

【0204】

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (3h) の調製

化合物 3h は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (8 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (3g) (40 mg、0.078 mmol) から、TFA (0.06 mL、0.78 mmol) を使用して、調製した。これにより、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル (3h) (収量 13 mg、収率 40%) を得、これをそのまま次のステッ

10

20

30

40

50

ブに使用した。

【0205】

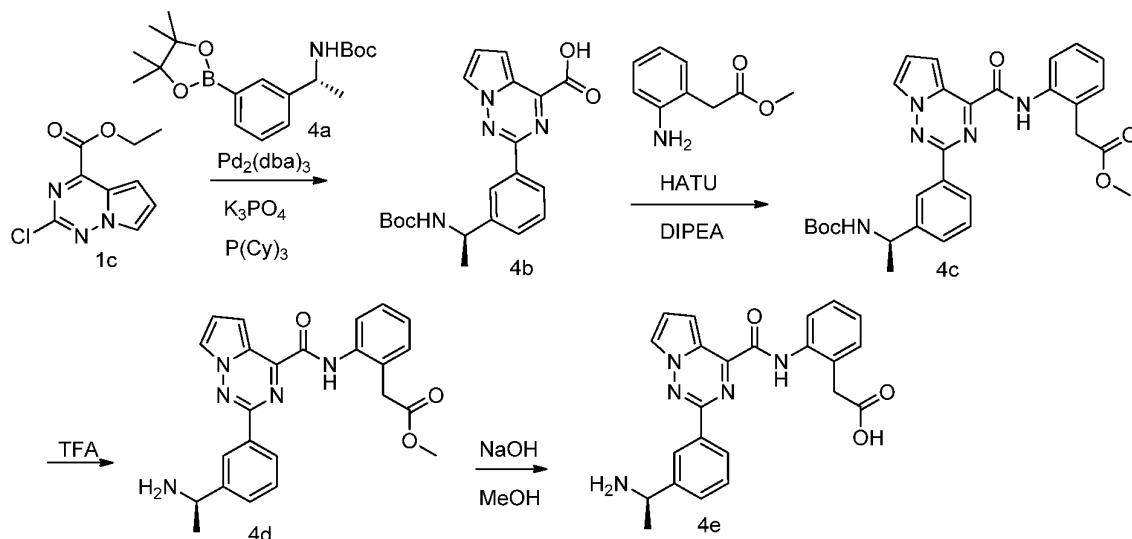
ステップ-7：2-（2-（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド）フェニル）酢酸（3i）の調製

MeOH（5mL）中の2-（2-（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド）フェニル）酢酸メチル（3h）（上記ステップで得た13mg）の溶液に、水（1mL）中のNaOH（12mg、0.31mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。MeOHを真空下で除去し、残渣をpH3に酸性化し、逆相クロマトグラフィー[C18（50g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-（2-（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド）フェニル）酢酸（3i）（収量2mg、収率6%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.78（s, 1H, D₂O交換可能）, 10.83（s, 1H, D₂O交換可能）, 8.49 – 8.23（m, 5H, 部分的にD₂O交換可能）, 8.01 – 7.92（m, 2H）, 7.69（d, J = 4.8 Hz, 2H）, 7.43 – 7.32（m, 2H）, 7.27 – 7.12（m, 2H）, 4.28 – 4.14（m, 2H）, 3.77（s, 2H）; MS（ES+）: 402.3（M+1）;（ES-）: 436.3（M+Cl）; HPLC 純度98.03%。

【0206】

スキーム-4

【化22】



（R）-2-（2-（2-（3-（1-アミノエチル）フェニル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド）フェニル）酢酸（4e）の調製

ステップ-1：（R）-2-（3-（1-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）エチル）フェニル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸（4b）の調製

化合物4bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ（6mL）中の2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル（1c）（300mg、1.33mmol）から、（R）-1-（3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）エチルカルバミン酸tert-ブチル（4a）（600mg、1.73mmol；CAS#887254-66-2、PCT国際出願第2015009977号（2015年1月22日）

において報告されている手順に従って調製)、水(1 mL)中のリン酸三カリウム(564 mg、2.66 mmol)の溶液、トリシクロヘキシルホスフィン(112 mg、0.4 mmol)及びPd₂(dba)₃(122 mg、0.13 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中MeOHを0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(4b)(収量150 mg、収率30%)を黄色の固体として得た。MS (ES-): 381.3 (M-1)。

【0207】

ステップ-2: (R)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(4c)の調製

化合物4cは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(8 mL)中の(R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(4b)(150 mg、0.39 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸メチル(78 mg、0.47 mmol)、DIPEA(0.21 mL、1.18 mmol)及びHATU(179 mg、0.47 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(4c)(収量60 mg、収率29%)を黄色の固体として得た。MS (ES+): 552.4 (M+1)。

【0208】

ステップ-3: (R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(4d)の調製

化合物4dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(8 mL)中の(R)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(4c)(60 mg、0.11 mmol)から、TFA(0.087 mL、1.13 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(4d)(収量12 mg、収率25%)を得た。MS (ES+): 452.3 (M+Na); (ES-): 428.3 (M-1)。

【0209】

ステップ-4: (R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(4e)の調製

MeOH(5 mL)中の(R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸メチル(4d)(12 mg、0.028 mmol)の溶液に、水(1 mL)中のNaOH(18 mg、0.45 mmol)の溶液を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮してMeOHを除去した。残渣をpH約3に酸性化し、逆相クロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製して、(R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)フ

10

20

30

40

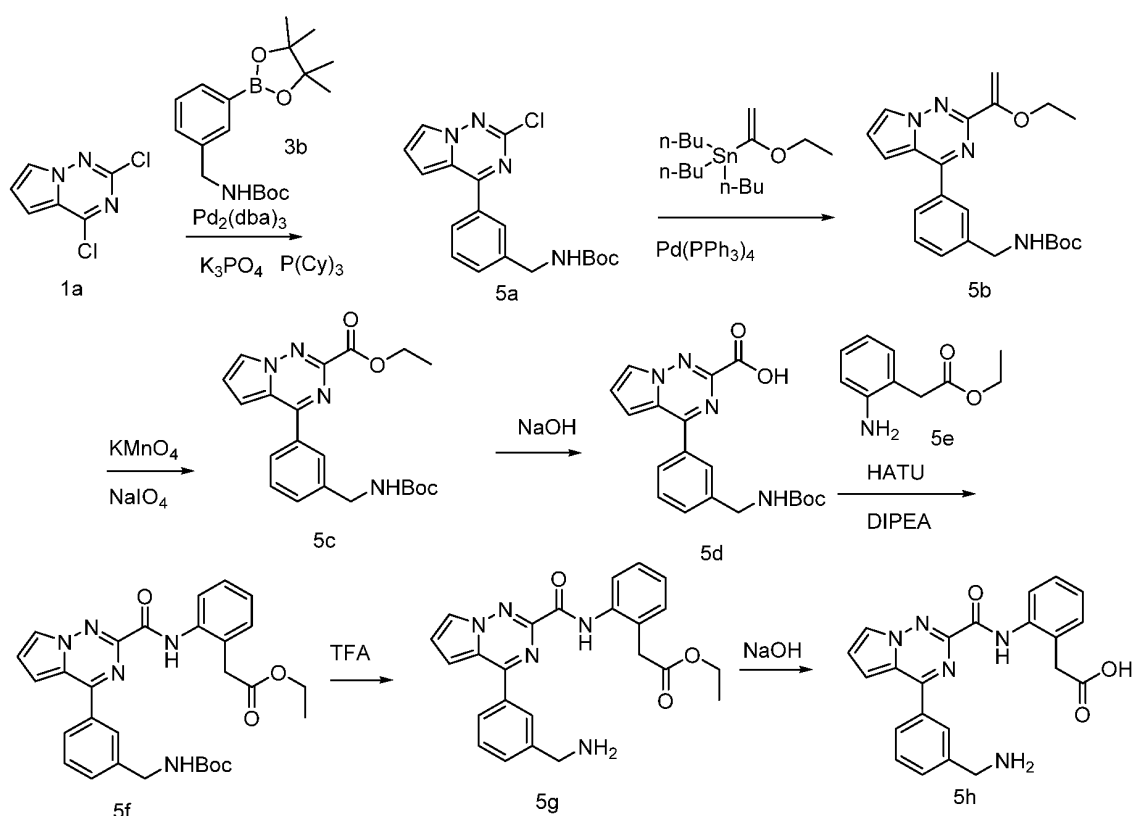
50

エニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (4e) (収量 7 mg、収率 15%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.89 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.70 – 8.46 (m, 5H, 部分的にD₂O交換可能), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 1H, D₂O交換可能), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 4.65 – 4.47 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺): 438.3 (M+Na); (ES⁻): 414.4 (M-1); HPLC純度, 98.78%.

【0210】

スキーム-5

【化23】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (5h) の調製

ステップ-1: 3-(2-クロロピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (5a) の調製

化合物 5a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (50 mL) 中の 2, 4-ジクロロピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン (1a) (1 g、5.32 mmol) から、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (3b) (1.48 g、4.43 mmol)、水 (5 mL) 中のリン酸三カリウム (1.88 g、8.86 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (373 mg、1.33 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (0.406 g、0.44 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、75 °C で 60 分間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグ

ラフィー [シリカ (12 g)、DCM中MeOHを0～30%で用いる溶出] によって精製することで、3-(2-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (5a) (収量1 g、収率63%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 3H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) .

【0211】

ステップ-2: 3-(2-(1-エトキシビニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (5b) の調製

化合物5bは、スキーム-1のステップ-1に報告する手順に従って、DMF (60 mL) 中の3-(2-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (5a) (3.2 g、8.92 mmol) から、1-エトキシビニルトリ-n-ブチルスズ (3.65 mL、10.70 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (0.515 g、0.45 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で10時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中EtOAcを0～70%で用いる溶出] によって精製することで、3-(2-(1-エトキシビニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (5b) (収量3.1 g、収率88%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 – 8.21 (m, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 5.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 – 1.31 (m, 12H) .

【0212】

ステップ-3: 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボン酸エチル (5c) の調製

化合物5cは、スキーム-1のステップ-2に報告する手順に従って、1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の3-(2-(1-エトキシビニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (5b) (500 mg、1.27 mmol) から、水 (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (542 mg、2.54 mmol) 及びKMnO₄ (120 mg、0.76 mmol、1回目の投入量及び12時間後の2回目の投入量40 mg、0.25 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中EtOAcを0～60%で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボン酸エチル (5c) (収量255 mg、収率51%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 – 8.39 (m, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.64 – 7.49 (m, 3H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 12H); MS (ES⁺): 397.3 (M+1); (ES⁻): 395.4 (M-1)

【0213】

ステップ-4: 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フ

エニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボン酸 (5d) の調製

化合物 5d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (20 mL、1:1) 中の 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボン酸エチル (5c) (1.6 g、4.04 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化ナトリウム (258 mg、6.46 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 MeOH を 0~10% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボン酸 (5d) (収量 960 mg、収率 65%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.71 (s, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 369.3 (M+1); (ES-): 367.3 (M-1).

【0214】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (5f) の調製

化合物 5f は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (10 mL) 中の 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボン酸 (5d) (200 mg、0.54 mmol) から、2-(2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (117 mg、0.65 mmol)、DIPEA (0.142 mL、0.81 mmol) 及び HATU (248 mg、0.65 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (5f) (収量 212 mg、収率 74%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.7, 1.3 Hz, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 530.4 (M+1); (ES-): 528.5 (M-1).

【0215】

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (5g) の調製

化合物 5g は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (5f) (210 mg、0.4 mmol) から、TFA (0.31 mL、3.97 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラ

ムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (5 g) (収量152 mg、収率89%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.62 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.51 - 8.44 (m, 2H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.3 (M+1), 452.3 (M+Na); HPLC 純度, 99.46%.

[0216]

ステップ-7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (5h) の調製

化合物5hは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (5 g) (70 mg、0.16 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (33 mg、0.82 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (5h) (収量39 mg、収率60%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.78 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.59 - 8.32 (m, 6H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (s, 2H); MS (ES+): 402.3 (M+1); (ES-): 400.4 (M-1), 436.3 (M+Cl); HPLC 純度, 99.40%.

[0217]

スキーム-6

10

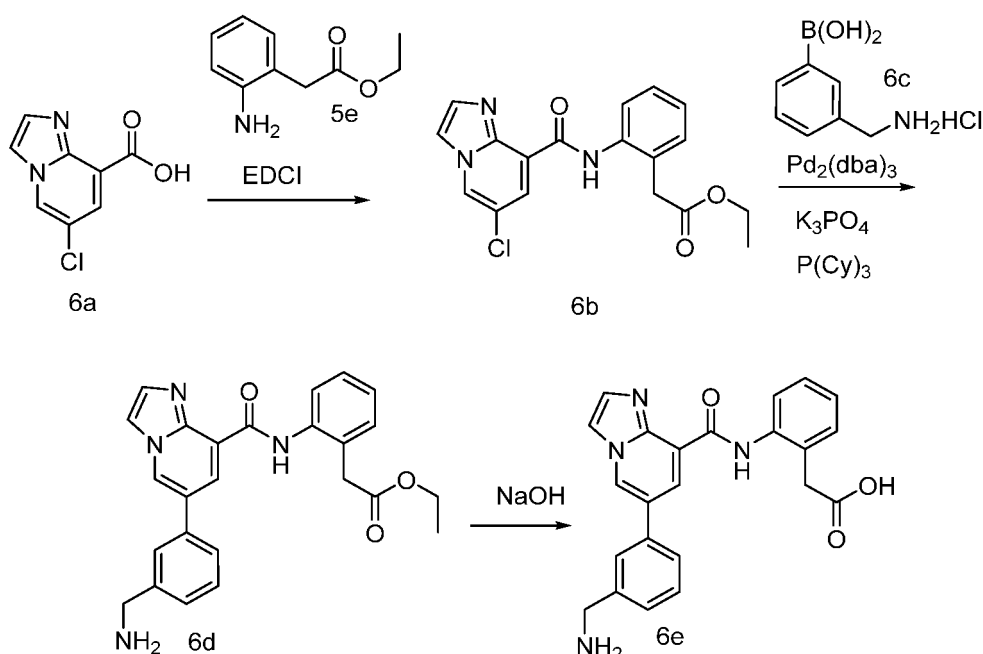
20

30

40

50

【化 2 4】



10

20

2-((2-(6-(3-(aminomethyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carboxamide)phenyl)acetic acid (6e) の調製

ステップ-1: 2-((2-(6-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carboxamide)phenyl)acetic acid ethyl ester (6b) の調製

MeOH (10 mL) 中の 6-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-8-carboxylic acid (6a) (650 mg, 3.31 mmol; CAS # 155735-02-7) の溶液に、2-(2-aminophenyl)acetic acid ethyl ester (5e) (593 mg, 3.31 mmol; CAS # 87-25-2) 及び N1-((ethylimino)methylene)-N3, N3-dimethylpropan-1, 3-diamine hydrochloride (EDCI, 697 mg, 3.64 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc (60 mL) で希釈した。有機層を分離し、水 (3×s)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製して、2-((2-(6-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carboxamide)phenyl)acetic acid ethyl ester (6b) (収量 770 mg, 収率 65%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 2H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.17 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 358.2 (M+1), 380.2 (M+Na).

30

40

【0218】

ステップ-2: 2-((2-(6-(3-(aminomethyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carboxamide)phenyl)acetic acid (6d) の調製

化合物 6d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2-((2-(6-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carboxamide)phenyl)acetic acid ethyl ester (6b) の調製と同様に調製した。

50

ド) フェニル) 酢酸エチル (6b) (250mg、0.70mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (196mg、1.05mmol; CAS # 146285-80-5)、リン酸三カリウム (1.3M溶液) (1.61mL、2.10mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (58.8mg、0.210mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64.0mg、0.07mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(6-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (6d) (収量195mg、収率65%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ (D_2O による)) δ 9.29 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.93 - 3.92 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 3H); MS (ES+): 429.3 (M+1); 451.3 (M+Na); (ES-): 463.4 (M+Cl); HPLC 純度99.56%.

[0219]

ステップ-3: 2-(2-(6-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (6e) の調製

化合物6eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (10mL) 中の2-(2-(6-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (6d) (108mg、0.25mmol) から、水 (2.0mL) 中の水酸化ナトリウム (50.4mg、1.26mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(6-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (6e) (収量90mg、収率89%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ (D_2O による)) δ 9.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.77 (s, 2H); MS (ES+): 401.3 (M+1); (ES-): 399.4 (M-1), 435.4 (M+Cl); HPLC 純度, 100%.

[0220]

スキーム-7

10

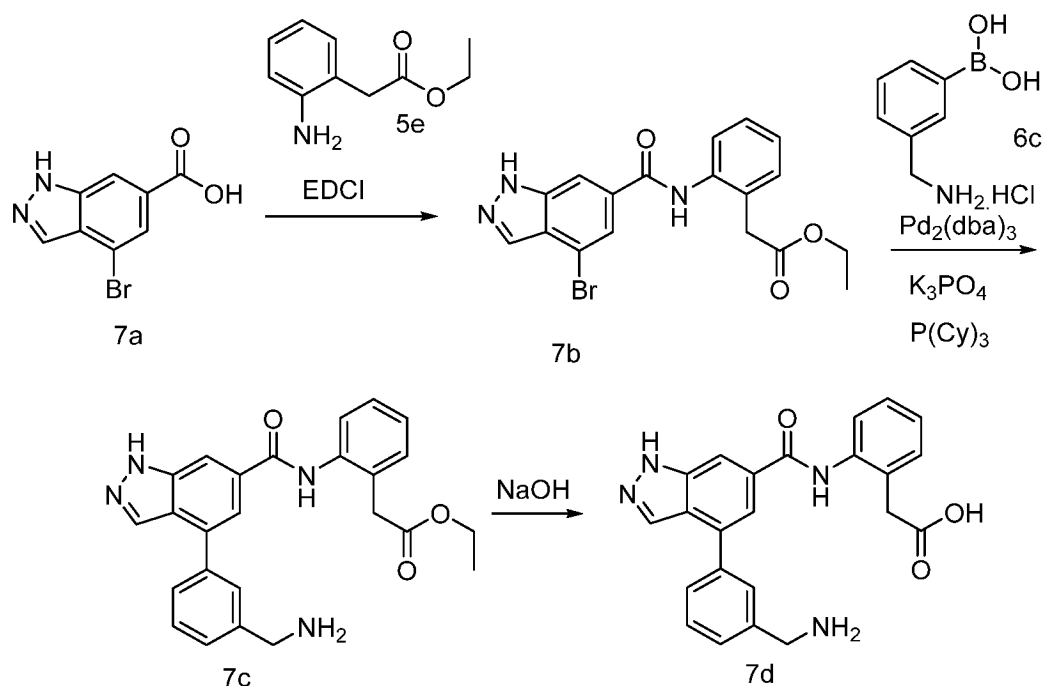
20

30

40

50

【化 2 5】



2-((2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(7d)の調製 ステップ-1: 2-(2-(4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7b)の調製

MeOH(10mL)中の4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(7a)(500mg、2.07mmol;CAS#885523-43-3)の溶液に、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(372mg、2.07mmol)及び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(EDCI、437mg、2.28mmol)を加え、室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮して、MeOHを除去した。得られた残渣を水(5mL)及びTBME(3mL)中に取り、室温で30分間室温で攪拌し、固体を濾過によって回収して、2-(2-(4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7b)(収量650mg、収率78%)を黄褐色の固体として得た。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 13.87(s,1H), 10.22(s,1H), 8.17(s,2H), 7.86(s,1H), 7.44-7.20(m,4H), 3.96(q,J=7.1Hz,2H), 3.75(s,2H), 1.01(t,J=7.1Hz,3H)。

【0221】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7c)の調製

化合物7cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7b)(300mg、0.75mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(210mg、1.12mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液)(1.72mL、2.24mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(63mg、0.22mmol)及びPd₂(dba)₃(68mg、0.075mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(

4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7c)(収量210mg、収率66%)を白色固体として得た。生成物110mgを取り、これを逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって更に精製して、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7c)(57mg)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆(D₂Oによる)) δ 10.28(s, 1H, D₂O交換可能), 8.56(s, 3H, D₂O交換可能), 8.47(d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91-7.81(m, 2H), 7.68-7.54(m, 2H), 7.46-7.39(m, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.31-7.22(m, 1H), 4.15(t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.95(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 429.3(M+1); 451.3(M+Na); (ES-): 463.4(M+Cl); HPLC, 純度99.41%.

[0222]

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(7d)の調製

化合物7dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(10 mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7c)(95mg、0.22 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化ナトリウム(44mg、1.11 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(7d)(収量40mg、収率45%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.75(b r s, 1H, D₂O交換可能), 10.28(s, 1H, D₂O交換可能), 8.59-8.43(m, 4H, 部分的にD₂O交換可能), 8.19(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.91-7.82(m, 2H), 7.67-7.54(m, 2H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.40-7.30(m, 2H), 7.30-7.19(m, 1H), 4.20-4.15(m, 2H), 3.72(s, 2H); MS(ES+): 401.3(M+1); 423.3(M+Na); (ES-): 399.3(M-1), 435.3(M+Cl); HPLC, 純度, 100%.

[0223]

スキーム-8

10

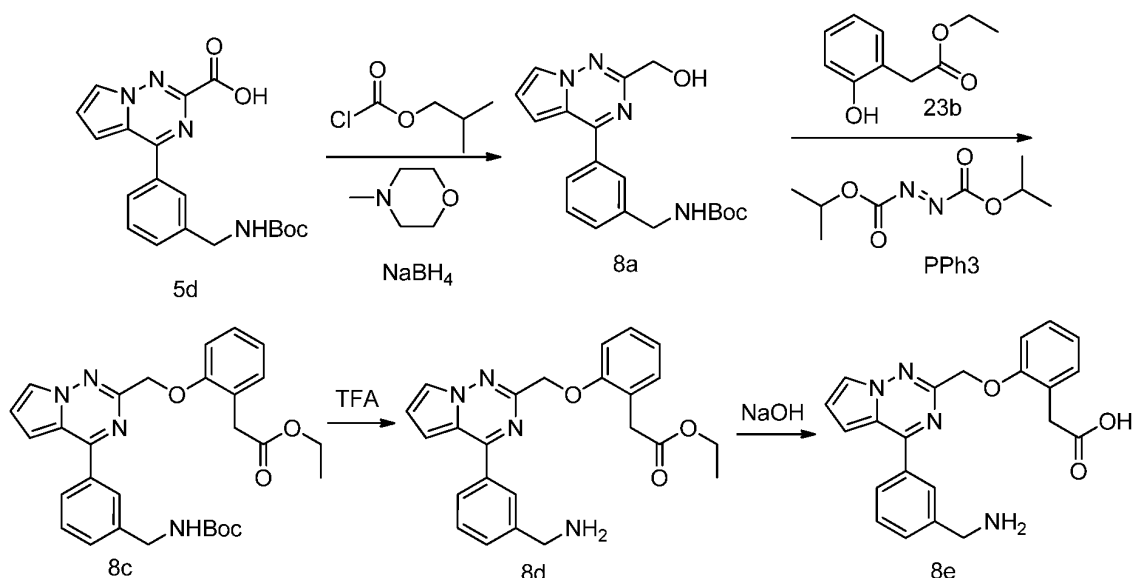
20

30

40

50

【化 26】



2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(8e)の調製

ステップ-1: 3-(2-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(8a)の調製

THF(5mL)中の4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボン酸(5d)(390mg、1.06mmol)及びN-メチルモルホリン(0.13mL、1.17mmol)の攪拌溶液に、クロロギ酸イソブチル(0.15mL、1.17mmol)を-5℃で加えた。10分後、混合物をCeliteで濾過し、沈殿物をTHF(3×5mL)で洗浄した。濾液を0℃まで冷却し、水(0.5mL)中のNaBH₄(60mg、1.59mmol)の溶液を慎重に滴加した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、3-(2-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(8a)(収量300mg、収率80%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19-8.11(m, 1H), 8.07-7.95(m, 2H), 7.63-7.45(m, 3H), 7.21-7.13(m, 1H), 7.11-7.03(m, 1H), 5.51(t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.60(d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.26(d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41(s, 9H); MS(ES⁺): 355.3(M+1); (ES⁻): 353.3(M-1)。

【0224】

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(8c)の調製

0℃のTHF(5mL)中の3-(2-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(8a)(250mg、0.71mmol)の溶液に、DIAD(0.18mL、0.92mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(165mg、0.917mmol; CAS# 41873-65-8)及びトリフェニルホスフィン(241mg、0.92mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、NH₄Cl飽和水溶液、水

、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製して、2-(2-((4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (8c) (収量 300 mg、収率 82%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 – 8.17 (m, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.63 – 7.48 (m, 3H), 7.31 – 7.16 (m, 4H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 517.4 (M+1); (ES-): 515.4 (M-1).

[0225]

ステップ-3: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (8d) の調製

化合物 8d は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(2-((4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (8c) (300 mg、0.58 mmol) から、TFA (0.45 mL、5.81 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (8d) (収量 200 mg、収率 83%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.75 (brs, 1H, D₂O 交換可能), 10.28 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.59 – 8.43 (m, 4H, 部分的に D₂O 交換可能), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 3.72 (s, 2H); MS (ES+): 417.3 (M+1); 439.3 (M+Na); HPLC 純度, 99.88%.

[0226]

ステップ-4: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (8e) の調製

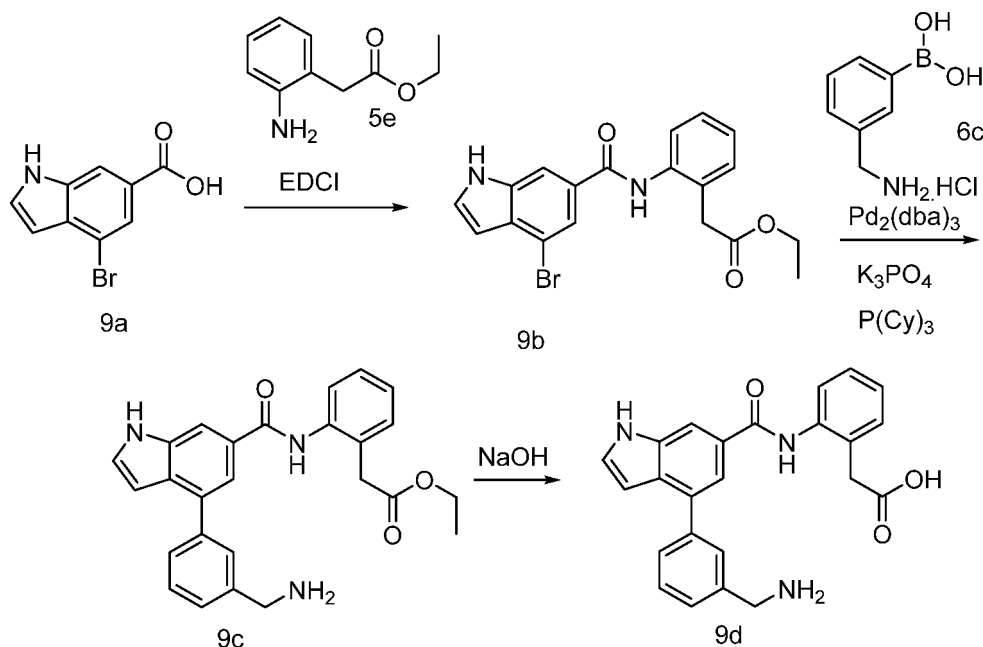
化合物 8e は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL、1:1) 中の 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (8d) (100 mg、0.24 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (48 mg、1.2 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (8e) (収量 71 mg、収率 76%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.30 – 8.20 (m, 2H), 8.19 – 8.11 (m, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (

dd, $J = 4.7, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 4H), 6.92 (t, $J = 7.2, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 3.61 (s, 2H); MS (ES+): 389.4 ($M+1$); (ES-): 387.4 ($M-1$); 423.4 ($M+Cl$); HPLC 純度, 100%.

【0227】

スキーム-9

【化27】



2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9d) の調製

ステップ-1: 2-((2-(4-ブromo-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9b) の調製

化合物 9b は、スキーム-7 のステップ-1 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 4-ブromo-1H-インドール-6-カルボン酸 (9a) (500 mg、2.08 mmol; CAS # 374633-27-9) から、2-((2-アミノフェニル)酢酸エチル (5e) (411 mg、2.29 mmol) 及び EDCI (479 mg、2.5 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-(4-ブromo-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9b) (収量 320 mg、収率 38%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (t, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 6.54 – 6.44 (m, 1H), 3.96 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.01 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

【0228】

ステップ-2: 2-((2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9c) の調製

化合物 9c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3

mL) 中の 2-(2-(4-ブromo-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9b) (300mg、0.75mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (210mg、1.12mmol)、リン酸三カリウム (1.3M 溶液) (1.72mL、2.24mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (63mg、0.22mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69mg、0.075mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM 中 DMA 80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9c) (収量 133mg、収率 42%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.74 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.38 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.65 (t, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.76 (t, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.96 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES⁺): 428.3 (M+1); 450.3 (M+Na); (ES⁻): 426.4 (M-1); HPLC 純度, 97.82%.

[0229]

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (9d) の調製

化合物 9d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9c) (70mg、0.16mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化ナトリウム (66mg、1.61mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (9d) (収量 23mg、収率 35%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.28 (s, 1H, D_2O 交換可能), 11.76 (t, 1H), 10.08 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.48 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.65 (t, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.70 (s, 2H); MS (ES⁺) 400.3 (M+1); 422.3 (M+Na); (ES⁻) 398.4 (M-1); 434.4 (M+Cl); HPLC 純度, 99.02%.

[0230]

スキーム-10

10

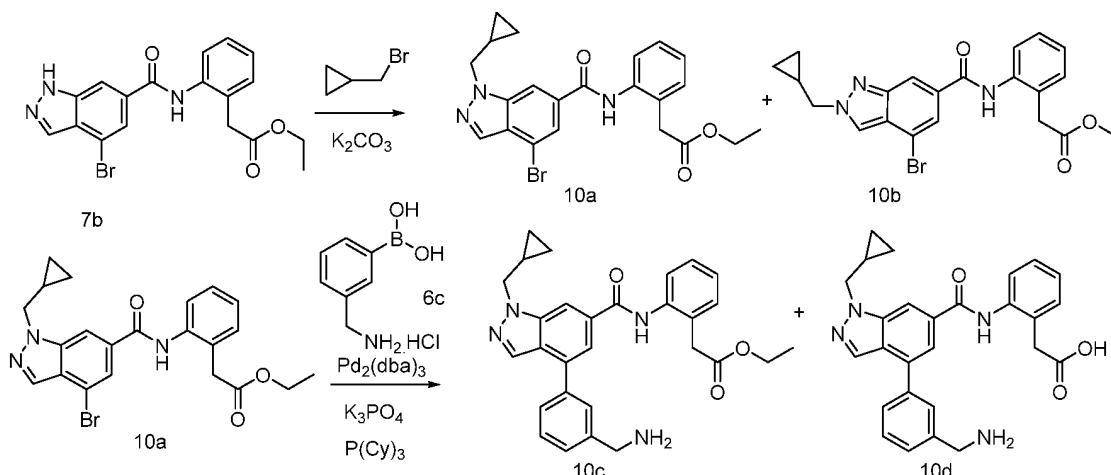
20

30

40

50

【化 28】



10

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(10d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(10a)及び2-(2-(4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(10b)の調製

20

DMF中の2-(2-(4-ブromo-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(7b)(300mg、0.75mmol)の溶液に、(ブromoメチル)シクロプロパン(151mg、1.12mmol)及び炭酸カリウム(206mg、1.49mmol)を加えた。得られた混合物を60℃で一晩攪拌し、室温まで冷却し、EtOAc(100mL)で希釈し、水(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-(4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(10a)(収量106mg、収率31%)を得； ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.28(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.44-7.15(m, 4H), 4.34(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96-3.89(m, 2H), 3.71(s, 2H), 1.37-1.23(m, 1H), 0.94(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.53-0.32(m, 4H)；これを更に溶出して、2-(2-(4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(10b)(収量86mg、収率25%)を得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 10.10(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.41(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.28-7.21(m, 1H), 4.37(d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.96(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 1.53-1.31(m, 1H), 1.02(t, J = 7.1, 2.1 Hz, 3H), 0.68-0.41(m, 4H)。

30

40

【0231】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(10d)の調製

化合物10dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾ

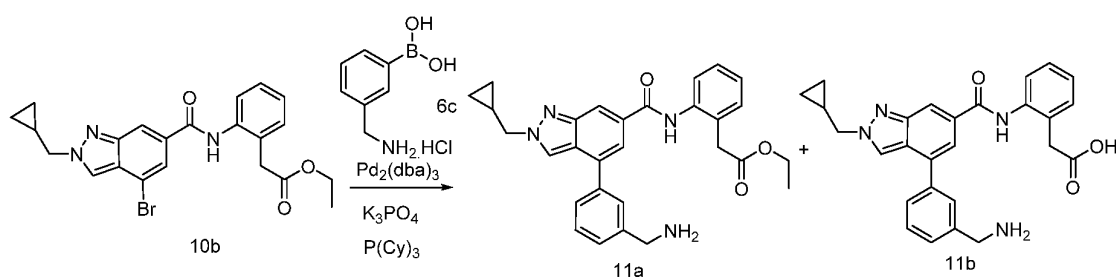
50

ールー6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(10a)(95mg、0.21mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(59mg、0.31mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液)(0.48mL、0.63mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(18mg、0.06mmol)及びPd₂(dba)₃(19mg、0.021mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1%HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(10c)(収量26mg、0.054mmol、収率25.9%)を白色固体として;¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27(s, 1H, D₂O交換可能), 8.52(s, 3H, D₂O交換可能), 8.46-8.36(m, 2H), 8.00(s, 1H), 7.93-7.78(m, 2H), 7.67-7.53(m, 2H), 7.50-7.41(m, 1H), 7.41-7.32(m, 2H), 7.32-7.22(m, 1H), 4.44(d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21-4.11(m, 2H), 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 1.45-1.32(m, 1H), 0.96(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.59-0.38(m, 4H); MS(ES⁺): 483.4(M+1); (ES⁻): 517.5(M+Cl); HPLC純度, 97.36%、及び2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(10d)(収量7mg、0.015mmol、収率7.40%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25(s, 1H, D₂O交換可能), 8.55-8.33(m, 5H), 7.98(d, J = 1.7 Hz, 1H, 部分的にD₂O交換可能), 7.91-7.80(m, 2H), 7.67-7.54(m, 2H), 7.54-7.45(m, 1H), 7.41-7.30(m, 2H), 7.30-7.18(m, 1H), 4.44(d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.22-4.09(m, 2H), 3.72(s, 2H), 1.50-1.33(m, 1H), 0.64-0.38(m, 4H); MS(ES⁺): 455.4(M+1); (ES⁻): 453.4(M-1), 489.4(M+Cl); HPLC純度, 99.31%.

【0232】

スキーム-11

【化29】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(11a)及び2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(11b)の調製

化合物11a及び11bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジ

オキサン (3 mL) 中の 2- (2- (4- ブロモ- 2- (シクロプロピルメチル) - 2 H- インダゾール- 6- カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (10 b) (86 mg、0.19 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6 c) (53 mg、0.28 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液) (0.44 mL、0.57 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (16 mg、0.06 mmol) 及び Pd₂ (dba)₃ (17 mg、0.02 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で 30 分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) - 2- (シクロプロピルメチル) - 2 H- インダゾール- 6- カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (11 a) (収量 10 mg、収率 11%) を白色固体として; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.94 (s, 1H), 8.55 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.62 - 0.44 (m, 4H); MS (ES+): 483.4 (M+1); 505.4 (M+Na); (ES-): 481.4 (M-1); HPLC 純度, 95.20% 及び 2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) - 2- (シクロプロピルメチル) - 2 H- インダゾール- 6- カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (11 b) (収量 13 mg、収率 15%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.33 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 4.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 1H), 0.61 - 0.45 (m, 4H); MS (ES+): 455.4 (M+1); 477.4 (M+Na); (ES-): 453.4 (M-1); HPLC 純度, 98.50%.

[0233]

スキーム-12

10

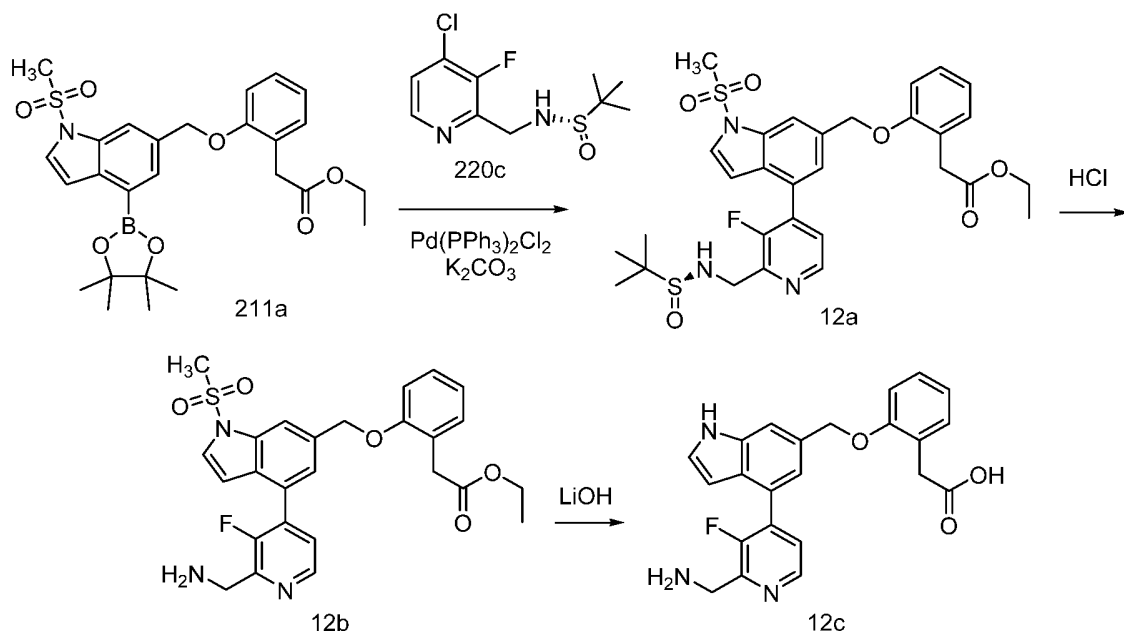
20

30

40

50

【化 30】



10

20

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(12c)の調製

ステップ-1: (S)-2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(12a)の調製

化合物12aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((1-(メチルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(211a)(0.6g、1.17mmol)から、(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(0.46g、1.75mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.12g、0.18mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (0.40g、2.92mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中EtOAc/MeOH=9:1を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(12a)(収量0.33g、収率46%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 616.0(M+1)。

30

40

【0234】

ステップ-2: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(12b)の調製

化合物12bは、スキーム-220のステップ-5に報告する手順に従って、メタノール(10mL)中の(S)-2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(12a)(0.33g、0.54mmol)から、塩酸(1,4-ジオキサン中4M、0.40mL、1.61mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、化合物12b(収量0.

50

26 g、収率95%)を黄色の固体として得た。これを逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] を使用する精製に供して、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (12b) の HCl 塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 3H), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.70; MS (ES+): 512.9 (M+1).

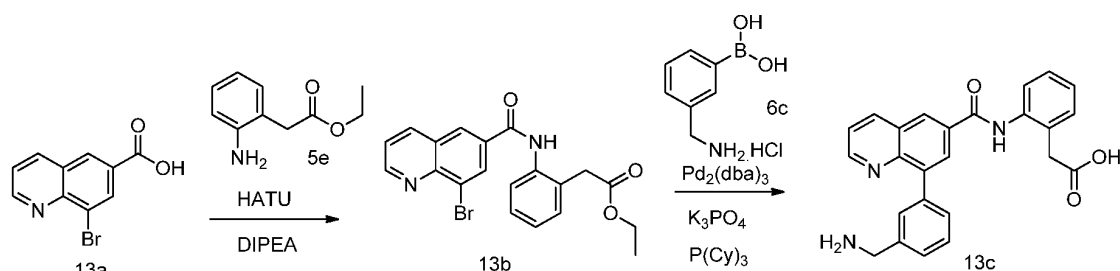
【0235】

ステップ-3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (12c) の調製
化合物 12c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 4 mL) 中の 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (12b) (0.15 g、0.29 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (123 mg、2.93 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (12c) (収量 0.06 g、収率 52%) の HCl 塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.56-8.54 (m, 1H), 7.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.57 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.77; MS (ES+): 406.0 (M+1). HPLC 純度: 98.02%.

【0236】

スキーム-13

【化31】



2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-カルボキサミド)フ

エニル) 酢酸 (13c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(8-ブロモキノリン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (13b) の調製

化合物 13b は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、8-ブロモキノリン-6-カルボン酸 (13a) (250mg、0.992mmol、CAS # 791632-21-8) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル (5e) (213mg、1.19mmol)、DIPEA (0.52mL、2.98mmol) 及び HATU (453mg、1.19mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、ヘキサン中 MeOH: EtOAc (9:1) を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-ブロモキノリン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (13b) (収量 315mg、収率 77%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.13 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (td, J = 4.1, 1.7 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 4H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0237】

ステップ-2: 2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (13c) の調製

化合物 13c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (2mL) 中の 2-(2-(8-ブロモキノリン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (13b) (150mg、0.36mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (68mg、0.363mmol)、リン酸三カリウム (1.3M 溶液) (0.84mL、1.09mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (31mg、0.11mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (33mg、0.036mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、ヘキサン中酢酸エチル (0~40%) による溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (13c) (収量 18mg、収率 12%) を白色の粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.04 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (dt, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.35 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.14 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H); MS (ES⁺): 412.3 (M+1); MS (ES⁻): 410.4 (M-1); HPLC 純度: 93.59%.

【0238】

スキーム-14

10

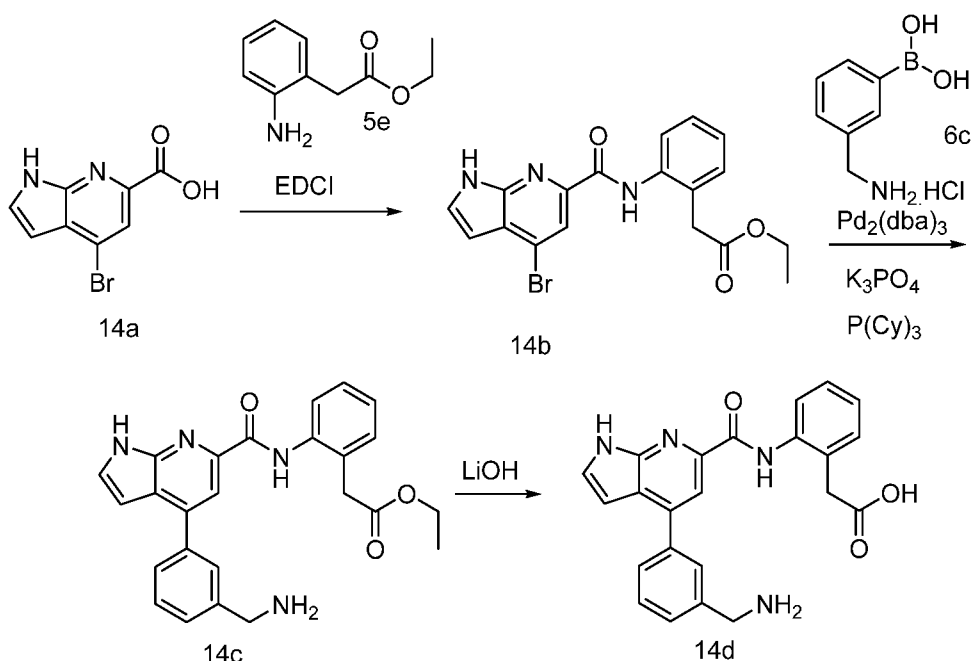
20

30

40

50

【化 3 2】



10

20

2-((2-((4-(3-(aminomethyl)phenyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6-yl)amino)-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid (14d) の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6-yl)amino)-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid ethyl ester (14b) の調製

化合物 14b は、スキーム-7 のステップ-1 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 4-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridine-6-carboxylic acid (14a) (300 mg、1.25 mmol; CAS # 1190321-81-3) から、2-((2-amino-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid ethyl ester (5e) (268 mg、1.49 mmol) 及び EDCI (286 mg、1.49 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((4-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6-yl)amino)-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid ethyl ester (14b) (収量 356 mg、収率 71%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ES+): 424.2, 426.2 (M+Na), (ES-): 400.2, 402.3 (M-1). [0239]

30

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-(aminomethyl)phenyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6-yl)amino)-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid (14c) の調製

化合物 14c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2-((2-((4-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6-yl)amino)-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid ethyl ester (14b) (200 mg、0.55 mmol) から、3-(aminomethyl)phenylboronic acid (6c) (154 mg、0.82 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液) (0.72 mL、0.93 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (46 mg、0.16 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (50 mg、0.055 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((4-(3-(aminomethyl)phenyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-6-yl)amino)-2-phenylacetyl)amino)-2-phenylacetic acid (14d) を得た。

40

50

エチル (14c) (収量108mg、収率46%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.31 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.55 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 3H), 7.64 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.14 (m, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 429.4 (M+1); (ES-): 427.4 (M-1), 463.4 (M+Cl); HPLC純度, 99.45%.

【0240】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(14d)の調製

化合物14dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(3mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(14c)(16mg、0.038mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(7.98mg、0.19mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(14d)(収量12mg、収率79%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.35 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.39 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 – 7.78 (m, 3H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 4.18 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H); MS (ES+): 401.3 (M+1); (ES-): 399.3 (M-1), 435.4 (M+Cl); HPLC純度, 96.09%.

【0241】

スキーム-15

10

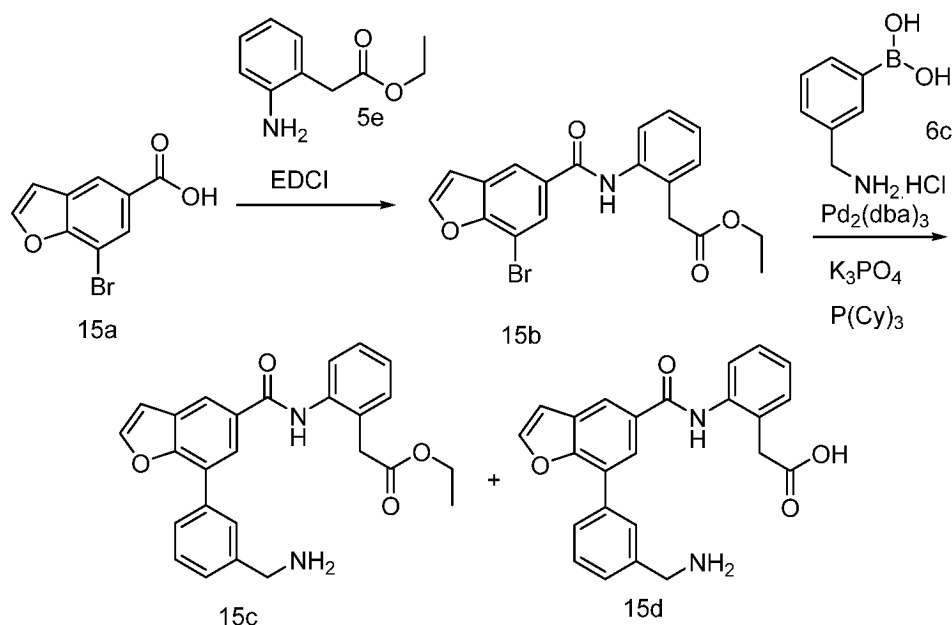
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(15d)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(15b)の調製

化合物15bは、スキーム7のステップ1に報告する手順に従って、MeOH(10mL)中の7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸(15a)(100mg、0.42mmol; CAS#286836-25-7)から、2-((2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(89mg、0.5mmol)及びEDCI(95mg、0.5mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(15b)(収量80mg、収率48%)をピンク色の半固体として得た。MS(ES+): 424.2, 426.2(M+N), (ES-): 400.2, 402.2(M-1)

30

【0242】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(15d)の調製

化合物15dは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(15b)(80mg、0.2mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(56mg、0.3mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液)(0.26mL、0.34mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(17mg、0.06mmol)及びPd₂(dba)₃(18mg、0.02mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(15c)(収量21mg、収率25%)を白色固体として; ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17(s, 1H, D₂

40

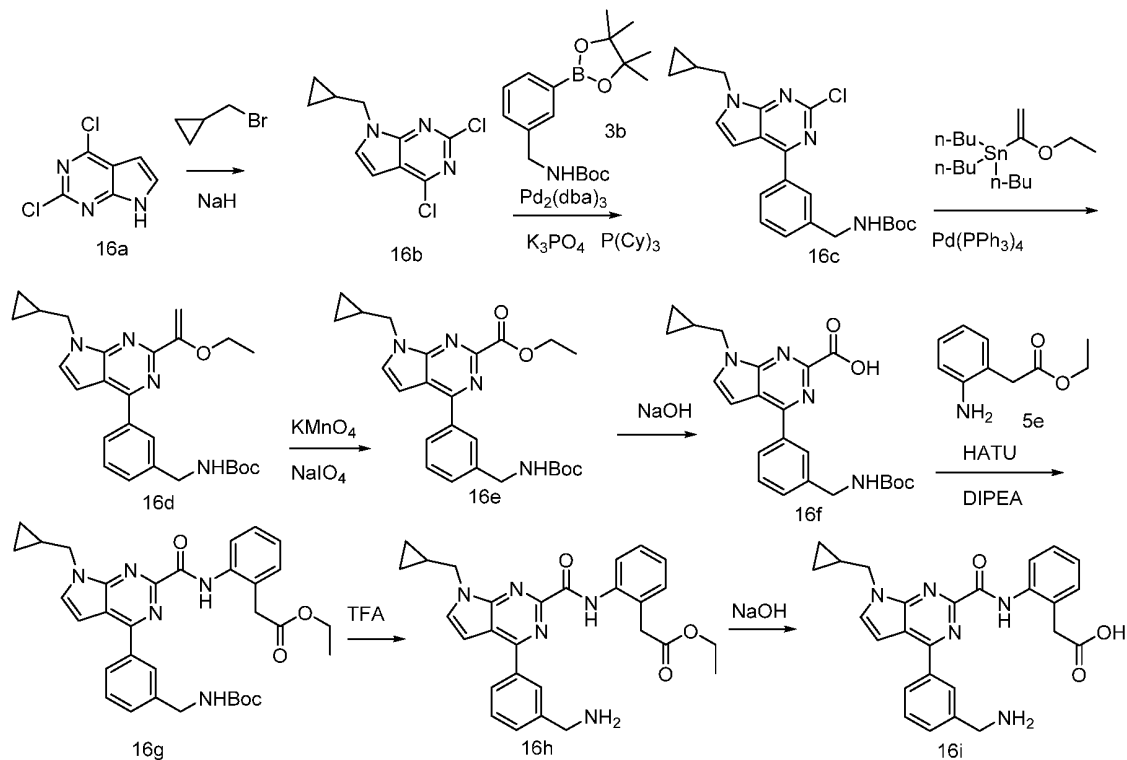
50

O交換可能), 8.43 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.33 – 8.27 (m, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 – 8.18 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 429.3 (M+1); 451.3 (M+Na); (ES⁻): 463.3 (M+Cl); HPLC純度, 99.50%及び2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(15d)(収量25mg、収率31%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.20 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.41 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 3.71 (s, 2H); MS (ES⁺): 401.3 (M+1); 423.3 (M+Na); (ES⁻): 399.3 (M-1), 435.3 (M+Cl); HPLC純度, 92.60%.

【0243】

スキーム-16

【化34】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(16i)の調製

ステップ-1: 2,4-ジクロロ-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(16b)の調製

0℃のアセトニトリル(35mL)中の2,4-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d

〕ピリミジン(16a)(1g、5.32mmol;CAS#90213-66-4)の溶液に、水素化ナトリウム(319mg、7.98mmol)を分割して加えた。反応混合物を室温で30分間、ガスの発生が止まるまで攪拌した。次いで、(ブロモメチル)シクロプロパン(1.62g、11.97mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、2,4-ジクロロ-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(16b)(収量998mg、収率78%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88(d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.71(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.09(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34-1.17(m, 1H), 0.58-0.48(m, 2H), 0.48-0.37(m, 2H); MS(ES⁺): 265.3(M+Na).

【0244】

ステップ-2: 3-(2-クロロ-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(16c)の調製

化合物16cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(100mL)中の2,4-ジクロロ-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(16b)(4.5g、18.59mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(4.42g、13.28mmol)、リン酸三カリウム(22.47mL、29.2mmol、水中の1.3M溶液)、トリシクロヘキシルホスフィン(1.12g、3.98mmol)及びPd₂(dba)₃(1.22g、1.33mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で60分間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、3-(2-クロロ-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(16c)(収量3.2g、収率58%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10-7.97(m, 2H), 7.87(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.61-7.50(m, 2H), 7.49-7.41(m, 1H), 6.99(d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.25(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.11(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41(s, 9H), 1.35-1.31(m, 1H), 0.58-0.49(m, 2H), 0.49-0.40(m, 2H); MS(ES⁺): 413.4(M+1); 435.3(M+Na); (ES⁻): 411.4(M-1)

【0245】

ステップ-3: 3-(7-(シクロプロピルメチル)-2-(1-エトキシビニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(16d)の調製

化合物16dは、スキーム-1のステップ-1に報告する手順に従って、DMF(35mL)中の3-(2-クロロ-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(16c)(3.2g、7.75mmol)から、1-エトキシビニルトリー-n-ブチルスズ(3.17mL、9.30mmol)及びPd(PPh₃)₄(0.448g、0.39mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、3-(7-(シクロプロピルメチル)-2-(1-エトキシビニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)

ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (16d) (収量 2.5 g、収率 72%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 – 8.02 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (q, *J* = 7.8, 7.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.45 – 1.25 (m, 13H), 0.57 – 0.46 (m, 4H); MS (ES+) 449.4 (M+1); (ES-) 447.4 (M-1).

【0246】

ステップ-4: 4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (16e) の調製

化合物 16e は、スキーム-1 のステップ-2 に報告する手順に従って、1,4-ジオキサン (50 mL) 中の 3-(7-(シクロプロピルメチル)-2-(1-エトキシビニル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (16d) (2.5 g、5.57 mmol) から、水 (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (2.384 g、11.15 mmol) 及び KMnO₄ (1 回目の投入量として水 4 mL 中の 0.881 g、5.57 mmol 及び 12 時間後の 2 回目の投入量 528 mg、3.34 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (16e) (収量 1.06 g、収率 42%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 – 8.03 (m, 3H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.45 – 1.30 (m, 13H), 0.57 – 0.45 (m, 4H).

【0247】

ステップ-5: 4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-カルボン酸 (16f) の調製

化合物 16f は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (15 mL、1:1) 中の 4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (16e) (1.06 g、2.353 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化ナトリウム (235 mg、5.88 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 MeOH を 0~20% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-カルボン酸 (16f) (収量 650 mg、収率 65%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 – 1.30 (m, 1H), 0.56 – 0.43 (m, 4H); MS (ES+) 423.3 (M+1); 445.3 (M+Na); (ES-), 421.4 (M

10

20

30

40

50

−1), 457.4 (M+Cl).

【0248】

ステップ6: 2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(16g)の調製

化合物16gは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、DMF(5mL)中の4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸(16f)(150mg、0.536mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(95mg、0.533mmol)、DIPEA(0.12mL、0.71mmol)及びHATU(203mg、0.533mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(16g)(収量152mg、収率73%)を白色固体として得た。MS(ES+) 584.5 (M+1).

【0249】

ステップ7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(16h)の調製

化合物16hは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(16g)(150mg、0.26mmol)から、TFA(0.4mL、5.14mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(16h)(収量88mg、収率71%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.68 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 1H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.60 - 0.45 (m, 4H); MS(ES+): 484.5 (M+1); (ES-): 482.5 (M-1); 518.5 (M+Cl); HPLC純度, 99.46%.

【0250】

ステップ8: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(16i)の調製

化合物16iは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、MeOH(10mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)

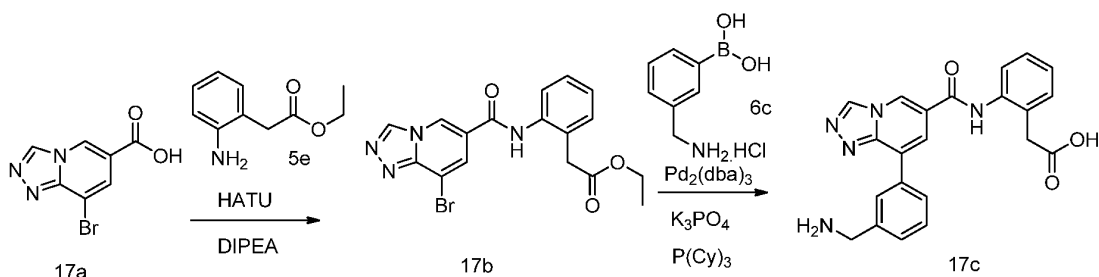
酢酸エチル（16 h）（50 mg、0.10 mmol）から、水（2 mL）中の水酸化ナトリウム（21 mg、0.52 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（50 g）、水（0.1% HCl 含有）中 ACN を 0～100% で用いる溶出〕によって精製することで、

2-（2-（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-7-（シクロプロピルメチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド）フェニル）酢酸（16 i）（収量 24 mg、収率 51%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.85（s, 1H, D₂O 交換可能）, 8.56（s, 3H, D₂O 交換可能）, 8.46-8.40（m, 1H）, 8.40-8.32（m, 1H）, 8.11（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 7.98（dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H）, 7.78-7.63（m, 2H）, 7.44-7.33（m, 2H）, 7.31（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 7.27-7.13（m, 1H）, 4.29（d, J = 7.2 Hz, 2H）, 4.23-4.18（m, 2H）, 3.78（s, 2H）, 1.44-1.31（m, 1H）, 0.59-0.47（m, 4H）; MS（ES⁺）: 456.3（M+1）; 478.3（M+Na）;（ES⁻）: 454.3（M-1）; 490.3（M+Cl）; HPLC, 純度, 99.60%.

【0251】

スキーム-17

【化35】



2-（2-（8-（3-（アミノメチル）フェニル）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド）フェニル）酢酸（17 c）の調製

ステップ-1：2-（2-（8-ブロモ-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（17 b）の調製

化合物 17 b は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、8-ブロモ-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン-6-カルボン酸（17 a）（500 mg、2.07 mmol、CAS # 1216475-30-7）から、2-（2-アミノフェニル）酢酸エチル（5 e）（648 mg、3.62 mmol）、DIPEA（1.08 mL、6.2 mmol）及び HATU（1375 mg、3.62 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（12 g）、ヘキサン中 MeOH : EtOAc（9 : 1）を 0～100% で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（8-ブロモ-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（17 b）（収量 200 mg、収率 24%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.27（s, 1H）, 9.56（s, 1H）, 9.25（s, 1H）, 8.20（s, 1H）, 7.41-7.23（m, 4H）, 3.98（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.74（s, 2H）, 1.05（t, J = 7.1 Hz, 3H）.

【0252】

ステップ-2：2-（2-（8-（3-（アミノメチル）フェニル）-〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン-6-カルボキサミド）フェニル）酢酸（17 c）の

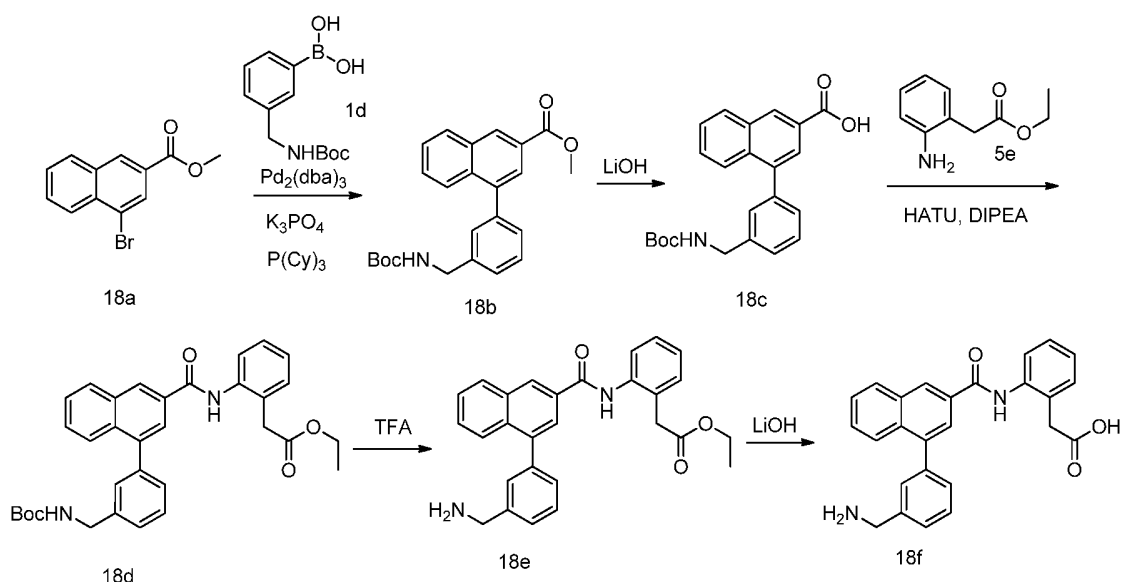
調製

化合物 17c は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2- (2- (8- ブロモ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (17b) (200 mg、0.5 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (139 mg、0.74 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液) (1.145 mL、1.49 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (42 mg、0.15 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45 mg、0.05 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、120 °C で 1 時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (8- (3- (アミノメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (17c) (収量 41 mg、収率 21%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (s, 1H, D_2O 交換可能), 9.66 – 9.54 (m, 1H), 9.39 – 9.28 (m, 1H), 8.56 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.41 (s, 1H), 8.39 – 8.30 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 1H), 4.32 – 4.02 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H); MS (ES+) : 402.3 ($M+1$); MS (ES-) : 400.4 ($M-1$); HPLC 純度: 93.65 %.

【0253】

スキーム 18

【化36】



2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) - 2-ナフトアミド) フェニル) 酢酸 (18f) の調製

ステップ 1: 4- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-ナフトエ酸メチル (18b) の調製

化合物 18b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、DMF (3 mL) 中の 4-ブロモ-2-ナフトエ酸メチル (18a) (250 mg、0.94 mmol; CAS # 1013-80-5) から、3- ((tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) フェニルボロン酸 (1d) (355 mg、1.42 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、1.45 mL、1.89 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン

(79 mg、0.28 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86 mg、0.09 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、120℃で14時間加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン/酢酸エチルを0%~100%で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトエ酸メチル (18b) (収量257 mg、収率70%) を油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (s, 1H), 8.32 – 8.19 (m, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 3H), 4.27 – 4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

10

【0254】

ステップ-2: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトエ酸 (18c) の調製

化合物18cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (10 mL) 中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトエ酸メチル (18b) (240 mg、0.613 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (29 mg、1.23 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトエ酸 (18c) (150 mg、65%) を得、これをそのまま次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 – 8.11 (m, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 4.22 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.35 (s, 9H).

20

【0255】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸エチル (18d) の調製

化合物18dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (8 mL) 中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトエ酸 (18c) (150 mg、0.397 mmol) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル (5e) (125 mg、0.695 mmol)、DIPEA (0.21 mL、1.2 mmol) 及び HATU (264 mg、0.695 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸エチル (18d) (収量169 mg、収率79%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 20.3, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.97 – 7.83 (m, 2H), 7.64 (p, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 7H), 7.30 – 7.08 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.94 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

30

40

【0256】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸エチル (18e) の調製

化合物18eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸エチル (18d) (150 mg、0.28 mmol) から、

50

DCM (10 mL) 中の TFA (0.22 mL、2.78 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸エチル (18e) (84 mg、69%) を得、これをそのま次のステップに使用した。MS (ES+): 439.4 (M+1)。

【0257】

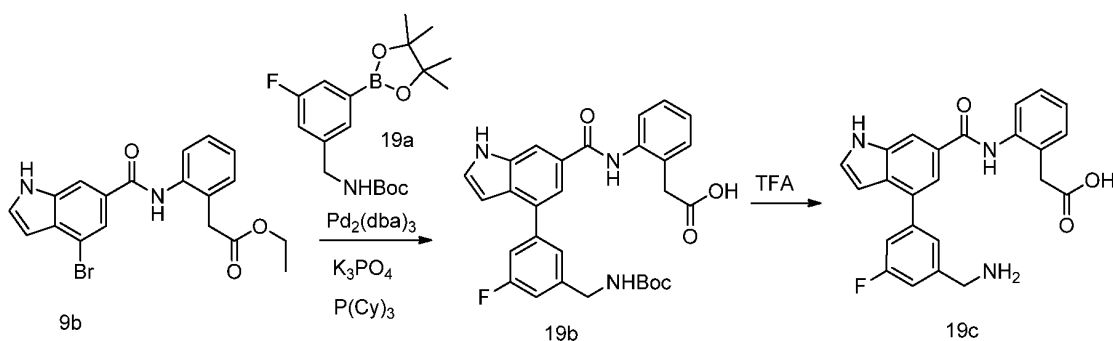
ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸 (18f) の調製

化合物 18f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸エチル (18e) (70 mg、0.16 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (19 mg、0.8 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ナフトアミド)フェニル)酢酸 (18f) (収量 43 mg、収率 66%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.39 (s, 1H, D₂O 交換可能), 10.41 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.56 (m, 6H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.70 (s, 2H); MS (ES+): 411.3 (M+1), 433.3 (M+Na), (ES-): 409.4 (M-1), 445.4 (M+Cl); HPLC 純度: 93.35%。

【0258】

スキーム-19

【化37】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (19c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (19b) の調製

化合物 19b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2-(2-(4-ブromo-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (9b) (320 mg、0.80 mmol) から、3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (19a) (420 mg、1.2 mmol; CAS # 1421773-36-5)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液) (1.23 mL、1.60 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (67 mg、0.24 mmol) 及び Pd₂(

dba)₃ (73 mg、0.08 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~90%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (19b) (収量175 mg、収率42%) を黄色の固体として得た。MS (ES+) : 518.4 (M+1) ; (ES-) : 516.4 (M-1) .

【0259】

ステップ-2 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (19c) の調製

化合物19cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (19b) (170 mg、0.33 mmol) から、TFA (0.25 mL、3.28 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (19c) (収量69 mg、収率50%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H, D₂O交換可能), 11.80 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.52 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.12 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.68 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.70 (s, 2H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.22 ; MS (ES+) : 418.4 (M+1) ; (ES-) : 416.4 (M-1) ; 452.4 (M+Cl) ; HPLC純度 ; 98.96% .

【0260】

スキーム-20

10

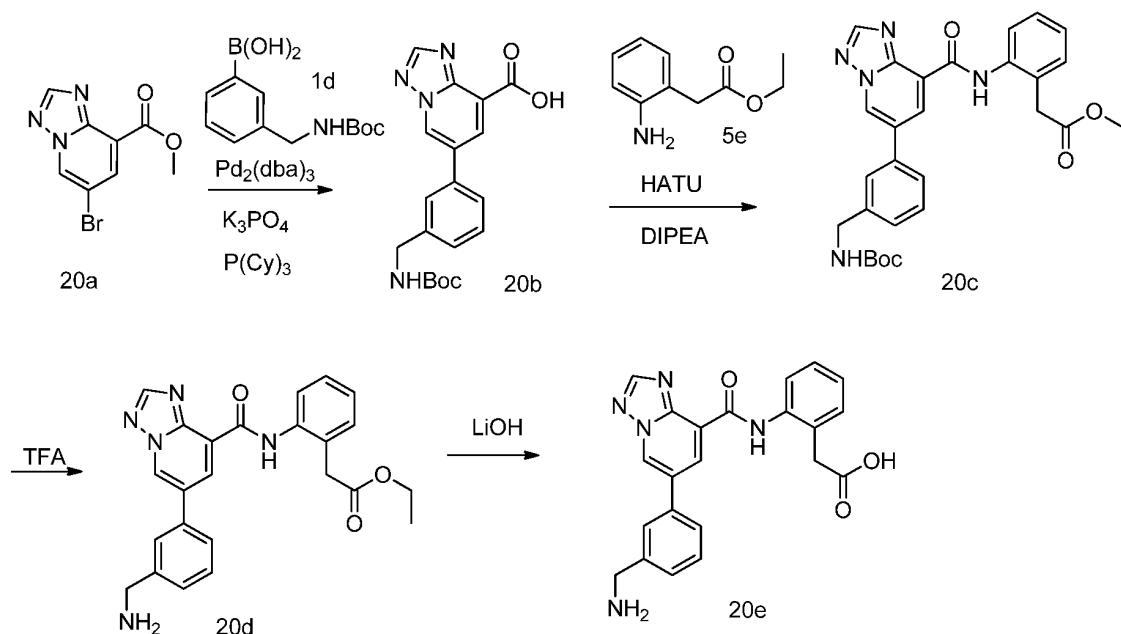
20

30

40

50

【化 3 8】



10

20

2 - (2 - (6 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (20e) の調製

ステップ 1: 6 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸 (20b) の調製

化合物 20b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 6 - ブロモ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸メチル (20a) (500 mg、1.953 mmol; CAS # 1801262-20-3) から、3 - ((tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) フェニルボロン酸 (1d) (735 mg、2.93 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、3.0 mL、3.91 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (164 mg、0.59 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (179 mg、0.2 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、120℃で1時間、マイクロ波で加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中酢酸エチルを0%~100%で用いる溶出] によって精製することで、6 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸 (20b) (200 mg、28%) を油として得た。MS (ES-) 367.3 (M-1)

30

【0261】

ステップ 2: 2 - (2 - (6 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (20c) の調製

化合物 20c は、スキーム 1 のステップ 4 に報告する手順に従って、DMF (8 mL) 中の 6 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 8 - カルボン酸 (20b) (200 mg、0.54 mmol) から、2 - (2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (170 mg、0.95 mmol)、DIPEA (0.28 mL、1.63 mmol) 及び HATU (361 mg、0.95 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2

40

50

－（２－（６－（３－（（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２０ｃ）（収量１５３ｍｇ、収率５３％）を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ １１．２７（*s*，１H），９．６３（*d*，*J*＝１．８ Hz，１H），８．７８（*s*，１H），８．７０（*d*，*J*＝１．８ Hz，１H），８．１９－８．０９（*m*，１H），７．７７（*m*，２H），７．５１（*m*，２H），７．３８（*m*，３H），７．２３（*m*，１H），４．２６（*d*，*J*＝６．１ Hz，２H），４．０６（*q*，*J*＝７．１ Hz，２H），３．９６（*s*，２H），１．４０（*s*，９H），１．０９（*t*，*J*＝７．１ Hz，３H）。

10

【０２６２】

ステップ－３：２－（２－（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２０ｄ）の調製

化合物２０ｄは、スキーム－１のステップ－５に報告する手順に従って、２－（２－（６－（３－（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２０ｃ）（１４０ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）から、DCM（２ｍＬ）中のTFA（０．４１ｍＬ、５．２９ｍｍｏｌ）を使用して、調製した。これをワークアップし、２－（２－（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２０ｄ）（６５ｍｇ、５７％）を得、これをそのまま次のステップに使用した。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ １１．２７（*s*，１H），９．６４（*d*，*J*＝１．８ Hz，１H），８．７７（*s*，１H），８．７１（*d*，*J*＝１．８ Hz，１H），８．１３（*dd*，*J*＝７．３，２．０ Hz，１H），７．８７（*s*，１H），７．７６－７．６８（*m*，１H），７．４９（*t*，*J*＝７．５ Hz，１H），７．４６－７．４０（*m*，１H），７．４０－７．３５（*m*，２H），７．２６－７．１６（*m*，１H），４．０６（*q*，*J*＝７．１ Hz，２H），３．９５（*s*，２H），３．８２（*s*，２H），２．１１（*s*，２H），１．０９（*t*，*J*＝７．１ Hz，３H）；MS（ES+）：４３０．４（M+1）。

20

30

【０２６３】

ステップ－４：２－（２－（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２０ｅ）の調製

化合物２０ｅは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、THF（５ｍＬ）中の２－（２－（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（２０ｄ）（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１７ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（５０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（６－（３－（アミノメチル）フェニル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－８－カルボキサミド）フェニル）酢酸（２０ｅ）（収量５３ｍｇ、収率９５％）を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ １１．３９（*s*，１H），９．６９（*d*，*J*＝１．８ Hz，１H），８．７９（*d*，*J*＝１．８ Hz，１H），８．７６（*s*，１H），８．４８（*s*，３H，D₂O交換可能），８．２１－８．１３（*m*，１H），８．０９（*s*，１H），７．９５（*dt*，*J*＝６．５，２．３ Hz，１H），７．６６－７．５５（*m*，２H），７．４３－７．３１（*m*，２H），７．２５－７．１６（*m*，１H），４．１６（*d*，*J*＝５．８ Hz，２H），３．８９（*s*，２H）；MS（ES+）４０２．３（M+1），（ES-）４００．４（M-1），４３

40

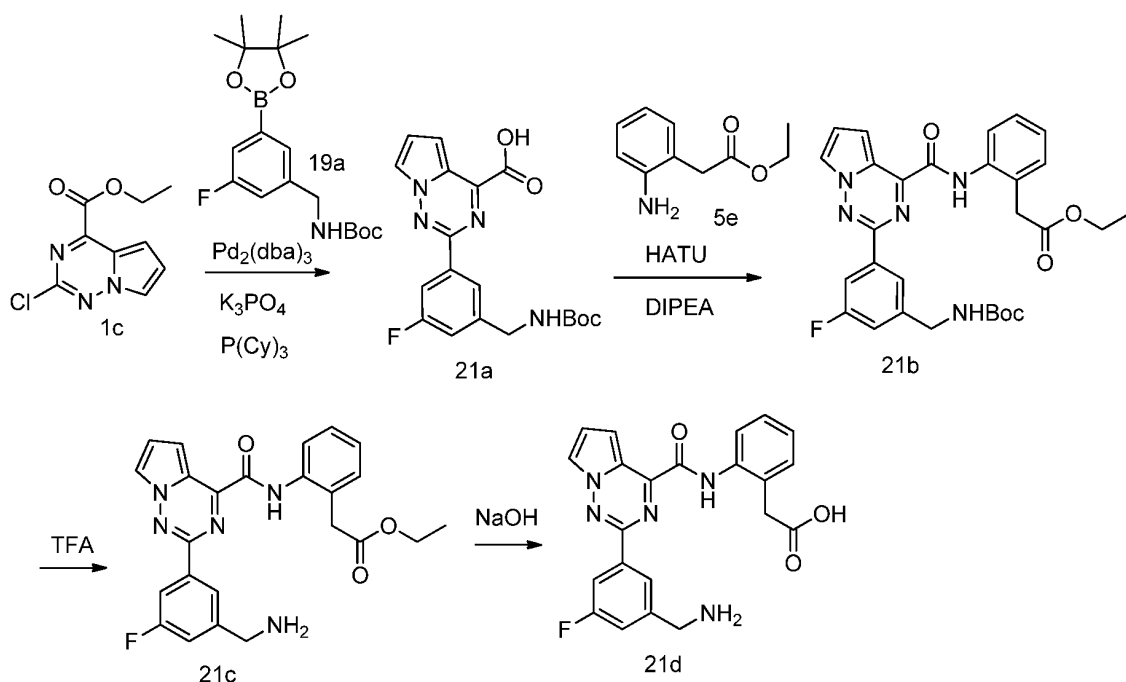
50

6. 4 (M + C L) ; H P L C 純度 : 9 8 . 7 5 % .

【 0 2 6 4 】

スキーム - 2 1

【 化 3 9 】



2 - (2 - (2 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (2 1 d) の調製

ステップ - 1 : 2 - (3 - (((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - カルボン酸 (2 1 a) の調製

化合物 2 1 a は、スキーム - 1 のステップ - 3 に報告する手順に従って、ジオキサソ (3 m L) 中の 2 - クロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - カルボン酸エチル (1 c) (2 0 0 m g 、 0 . 8 9 m m o l ;) から、3 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジルカルバミン酸 t e r t - ブチル (1 9 a) (4 6 7 m g 、 1 . 3 3 m m o l) 、リン酸三カリウム (1 . 3 M 溶液、1 . 3 6 m L 、 0 . 0 8 9 m m o l) 、トリシクロヘキシルホスフィン (7 5 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 及び P d ₂ (d b a) ₃ (8 1 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を窒素雰囲気下で使用し、1 2 0 ° C で 1 時間、マイクロ波で加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (1 2 g) 、 D C M 中 D M A 8 0 を 0 ~ 9 0 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (3 - (((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - カルボン酸 (2 1 a) (収量 1 1 8 m g 、収率 3 5 %) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 0 4 (s , 1 H) , 8 . 0 1 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 5 8 (t , J = 6 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d t , J = 9 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 9 - 6 . 9 3 (m , 2 H) , 4 . 2 3 (d , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H) .

【 0 2 6 5 】

ステップ - 2 : 2 - (2 - (2 - (3 - (((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 5 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン -

4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(21b)の調製

化合物21bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5 mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(21a)(110 mg、0.29 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(77 mg、0.43 mmol)、DIPEA(0.1 mL、0.57 mmol)及びHATU(162 mg、0.43 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(21b)(収量125 mg、収率80%)を黄色の固体として得た。MS(ES-): 546.5 (M-1)。

[0266]

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(21c)の調製

化合物21cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(21b)(42 mg、0.08 mmol)から、DCM(10 mL)中のTFA(0.06 mL、0.77 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、続いて、フラッシュクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出]によって精製し、次いで、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(21c)(収量33 mg、収率96%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 2H), 8.26 (s, 3H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0267]

ステップ-4: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(21d)の調製

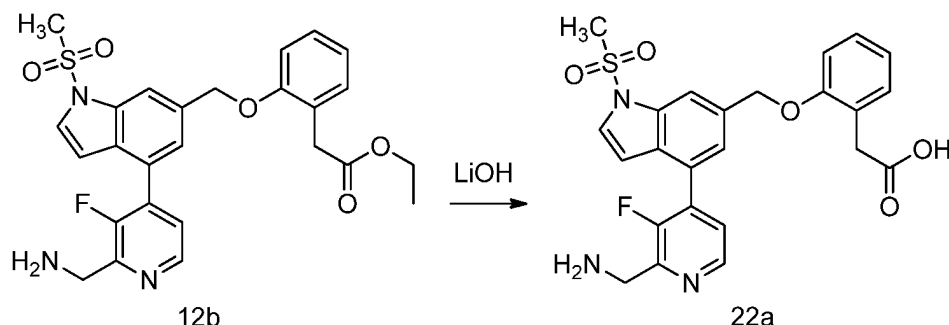
化合物21dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(10 mL)中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(21c)(19 mg、0.042 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化ナトリウム(17 mg、0.43 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(21d)(収量15 mg、収率84%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.94 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.52 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.48 - 8.45 (m, 1H), 8.45 - 8.35 (

m, 2H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 3.78 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.09; MS (ES $^+$) 420.3 (M+1); (ES $^-$) 418.4 (M-1); HPLC純度, 98.34%.

【0268】

スキーム-22

【化40】



10

2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(22a)の調製

20

化合物22aは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ4mL)中の2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(12b)(0.1g、0.20mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(8mg、0.2mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(22a)(収量0.03g、収率36%)のHCl塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.61; MS (ES $^+$): 484.9 (M+1); MS (ES $^-$): 482.9 (M-1). HPLC純度: 93.84%.

30

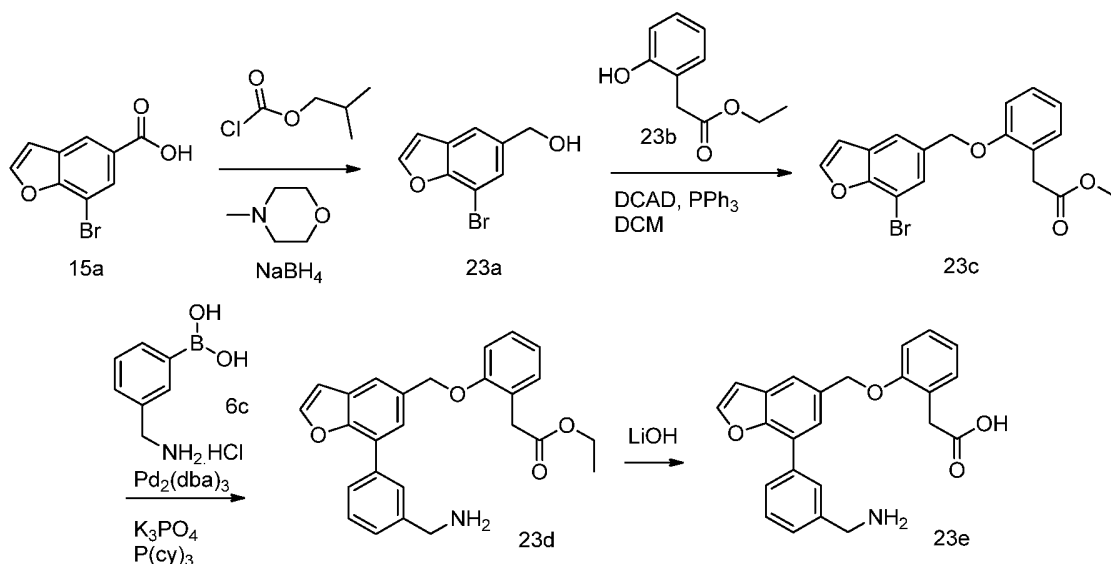
40

【0269】

スキーム-23

50

【化 4 1】



10

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

20

ステップ-1：(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)の調製

-5℃のTHF(200mL)中の7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸(15a)(10g、41.5mmol)及びN-メチルモルホリン(5.47mL、49.8mmol)の攪拌溶液に、クロロギ酸イソブチル(6.54mL、49.8mmol)を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、Celiteパッドで濾過し、沈殿物をTHF(3×20mL)で洗浄した。濾液を0℃まで冷却し、水(10mL)中のNaBH₄(4.71g、124mmol)の溶液を慎重に加えた(急速にガスが放出した)。反応混合物を30分間攪拌し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×)で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(収量9g、収率96%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.59(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.49(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2Hz, 1H), 5.34(t, J = 5.8Hz, 1H), 4.57(d, J = 5.8Hz, 2H).

30

【0270】

ステップ-2：2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23c)の調製

0℃のDCM(180mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(9g、39.6mmol)、トリフェニルホスフィン(11.44g、43.6mmol)及び2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(7.86g、43.6mmol; CAS# 41873-65-8)の溶液に、DCM(40mL)中のビス(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、16.01g、43.6mmol; CAS# : 916320-82-6)の溶液を滴加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、濾過して、固体を除去した。濾液を真空下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製して、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23c)(収量11.5g、収率75%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.30

40

50

— 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0271】

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

化合物23dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23c)(300mg、0.77mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(217mg、1.16mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液)(0.77mL、2.31mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(65mg、0.23mmol)及びPd₂(dba)₃(71mg、0.077mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23d)(収量107mg、収率33%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.67 – 7.47 (m, 3H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.04 – 0.93 (m, 3H); MS (ES+): 416.3 (M+1); 831.5 (2M+1); MS (ES-): 450.4 (M+Cl); HPLC純度: 96.49%

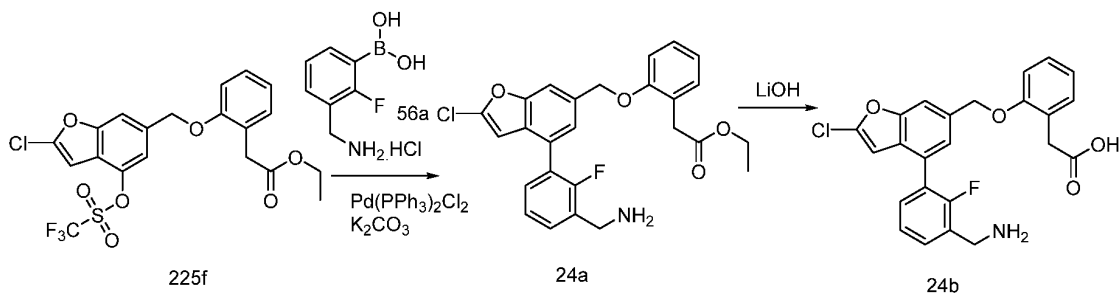
【0272】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(23e)の調製

化合物23eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(30mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23d)(2.25g、5.42mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(682mg、16.25mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(23e)(収量1.5g、収率72%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.53 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.97 – 7.89 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); MS (ES+): 388.3 (M+1); (ES-): 386.3 (M-1); 422.3 (M+Cl); HPLC純度: 99.44%.

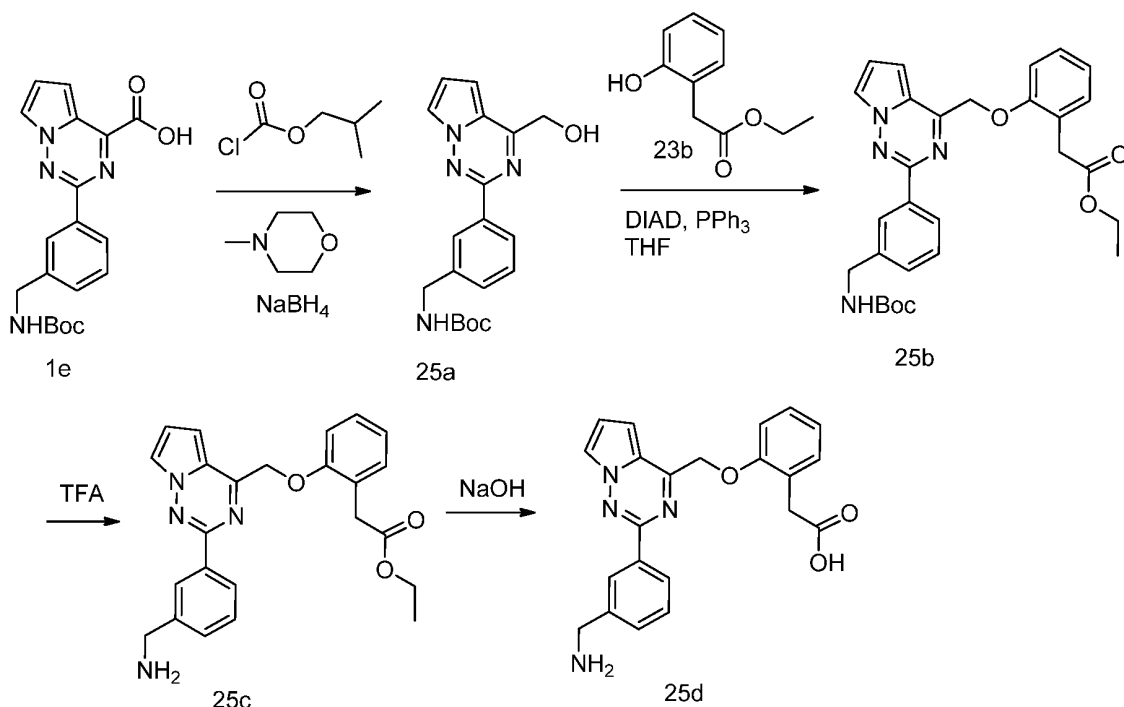
【0273】

スキーム-24



スキーム - 25

【化 4 3】



2-((2-((2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(25d)の調製

ステップ1: 3-(4-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(25a)の調製

化合物25aは、スキーム23のステップ1に報告する手順に従って、THF(30mL)中の2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(1e)(570mg、1.55mmol)から、N-メチルモルホリン(0.2mL、1.86mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.24mL、1.86mmol)及び水(0.8mL)中のNaBH₄(176mg、4.64mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、3-(4-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(25a)(収量100mg、収率18%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.23-8.17(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.57-7.43(m, 2H), 7.38(d, J=7.6Hz, 1H), 7.20(d, J=4.5Hz, 1H), 7.02(dd, J=4.5, 2.5Hz, 1H), 5.77(d, J=5.7Hz, 1H), 4.87(d, J=6.1Hz, 2H), 4.22(d, J=6.2Hz, 2H), 1.42(s, 9H); MS(ES⁺): 355.3(M+1), 377.3(M+Na), (ES⁻): 353.4(M-1).

【0276】

ステップ2: 2-((2-((2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(25b)の調製

化合物25bは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、THF(5mL)中の3-(4-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(25a)(95mg、0.27mmol)から、トリフェニルホスフィン(91mg、0.35mmol)、2-((2

ーヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (63mg、0.35mmol) 及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD、71mg、0.35mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (25b) (収量 42mg、収率 30%) を固体として得た。MS (ES+): 539.4, 540.5 (M+Na), (ES-): 515.4, 516.5 (M-1)。

【0277】

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (25c) の調製

化合物 25c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、2-(2-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (25b) (140mg、0.27mmol) から、DCM (5mL) 中の TFA (0.21mL、2.71mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (25c) (収量 26mg、収率 23%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 - 8.40 (m, 1H), 8.40 - 8.27 (m, 4H, 部分的に D₂O 交換可能), 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 417.3 (M+1); 439.3 (M+Na); HPLC 純度: 97.50%。

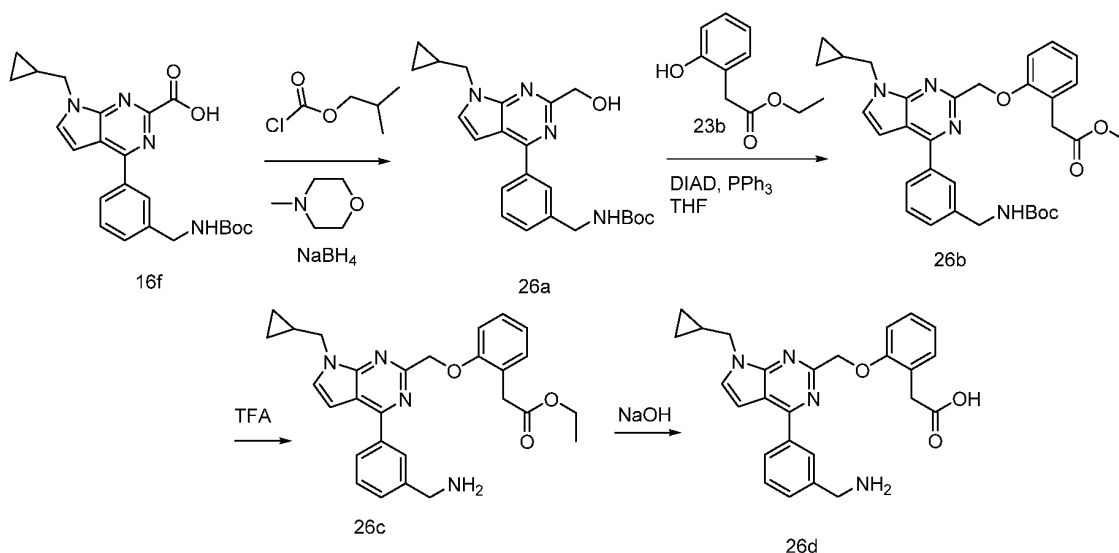
【0278】

ステップ-4: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (25d) の調製

化合物 25d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH (5mL) 中の 2-(2-(2-(3-(アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (25c) (38mg、0.09mmol) から、水 (0.5mL) 中の水酸化ナトリウム (15.49mg、0.39mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (30g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (25d) (収量 3.6mg、収率 12%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.75 (s, 2H); MS (ES+): 389.3 (M+1); 411.3 (M+Na); (ES-): 387.2 (M-1); 423.4 (M+Cl); HPLC, 純度, 87.71%。

【0279】

スキーム－２６
【化４４】



10

２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメチル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２６ｄ）の調製

20

ステップ－１：３－（７－（シクロプロピルメチル）－２－（ヒドロキシメチル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）ベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６ａ）の調製

化合物２６ａは、スキーム－２３のステップ－１に報告する手順に従って、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメチル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２－カルボン酸（１６ｆ）（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）から、Ｎ－メチルモルホリン（０．１４ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）、クロロギ酸イソブチル（０．１７ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）及び水（０．８ｍＬ）中のＮａＢＨ_４（９０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を使用して、調製した。これをワークアップし、３－（７－（シクロプロピルメチル）－２－（ヒドロキシメチル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル）ベンジルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６ａ）（収量３３０ｍｇ、収率６８％）を黄色の油として得た。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ ８．１０－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，１Ｈ），０．５８－０．４０（ｍ，４Ｈ）；¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆/Ｄ₂Ｏ）δ ８．０５－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．１７（ｍ，１Ｈ），０．５４－０．３６（ｍ，４Ｈ）。

30

40

【０２８０】

ステップ－２：２－（２－（（４－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）－７－（シクロプロピルメチル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕

50

ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(26b)の調製

化合物26bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、THF(8 mL)中の3-(7-(シクロプロピルメチル)-2-(ヒドロキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(26a)(327mg、0.8mmol)から、トリフェニルホスフィン(273mg、1.04mmol)、2-(2-(ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(188mg、1.04mmol)及び(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD、210mg、1.04mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(26b)(収量352mg、収率77%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(s, 2H), 8.08-7.98(m, 2H), 7.82(d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.41(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24-7.13(m, 3H), 6.96-6.83(m, 2H), 5.35(s, 2H), 4.25(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.13(d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96(q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40(s, 9H), 1.34-1.19(m, 1H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.51-0.34(m, 4H).

【0281】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(26c)の調製

化合物26cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(26b)(350mg、0.61mmol)から、DCM(25mL)中のTFA(0.47mL、6.13mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、続いて、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA-80を0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(26c)(収量256mg、収率89%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54(s, 3H, D₂O交換可能), 8.27(s, 1H), 8.18(dt, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.88(d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.75-7.59(m, 2H), 7.27-7.10(m, 4H), 6.90(td, J = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.16(t, J = 7.1 Hz, 4H), 3.97(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 1.36-1.19(m, 1H), 1.02(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.55-0.34(m, 4H); MS(ES⁺): 471.4(M+1); 493.4(M+Na); (ES⁻): 505.4(M+Cl); HPLC純度: 99.60%.

【0282】

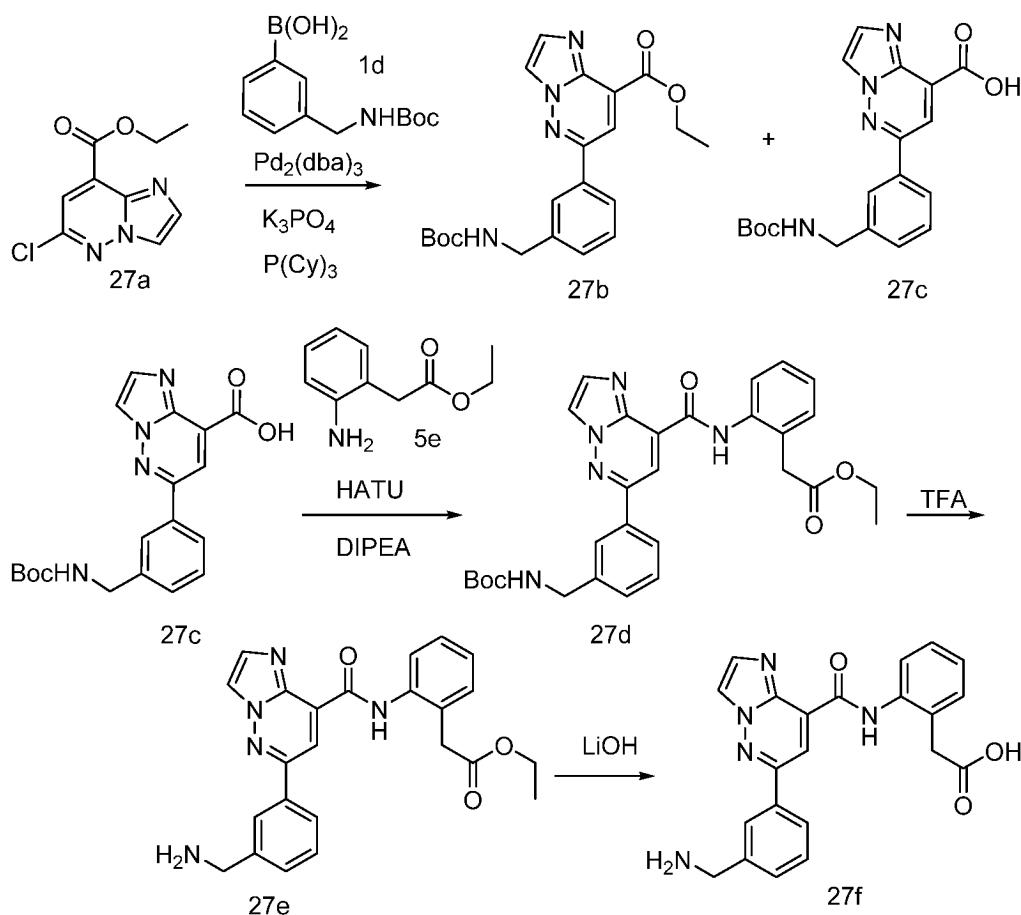
ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(26d)の調製

化合物 26d は、スキーム 4 のステップ 4 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (26c) (105 mg、0.22 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (44.6 mg、1.12 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(シクロプロピルメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (26d) (収量 23 mg、収率 23%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 4H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.52 - 0.31 (m, 4H); MS (ES⁺): 443.4 (M+1); 465.4 (M+Na); (ES⁻): 441.5 (M-1); 477.4 (M+Cl); HPLC 純度: 99.44%

[0283]

スキーム 27

[化 45]



2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-8-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (27f) の調製

ステップ-1: 6-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸(27c)の調製

化合物27cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸エチル(27a)(500mg、2.22mmol; CAS# 1161847-33-1)から、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸エチル(27b)(収量123mg、収率14%)を無色のゴム状物質として得; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.39 (m, 3H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 12H); MS (ES+): 397.3 (M+1)、更に溶出して、6-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸(27c)(収量60mg、収率7%)を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.38 (m, 3H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

[0284]

ステップ-2: 2-(2-(6-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(27d)の調製

化合物27dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、6-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボン酸(27c)(180mg、0.489mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(153mg、0.86mmol)、DIPEA(0.26mL、1.47mmol)及びHATU(325mg、0.87mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(6-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(27d)(収量140mg、収率54%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 530.4 (M+1).

[0285]

ステップ-3: 2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-8-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(27e)の調製

化合物 27e は、スキーム 1 のステップ 5 に報告する手順に従って、2-(2-(6-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-carboxamide)phenyl)acetic acid ethyl ester (27d) (125 mg、0.24 mmol) から、DCM (5 mL) 中の TFA (0.18 mL、2.36 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(6-(3-(aminomethyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-carboxamide)phenyl)acetic acid ethyl ester (27e) (収量 100 mg、収率 99%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.78 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.51 – 8.35 (m, 4H, 3H D₂O 交換可能), 8.31 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 7.9, 4.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.61 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+:) 430.5 (M+1), 452.4 (M+Na), (ES-): 464.5 (M+Cl); HPLC 純度: 97.66 %.

[0286]

ステップ 4: 2-(2-(6-(3-(aminomethyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-carboxamide)phenyl)acetic acid (27f) の調製

化合物 27f は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の 2-(2-(6-(3-(aminomethyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-carboxamide)phenyl)acetic acid ethyl ester (27e) (61 mg、0.142 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (10 mg、0.43 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(6-(3-(aminomethyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-8-carboxamide)phenyl)acetic acid (27f) (収量 65 mg、収率 100%) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.58 – 8.43 (m, 4H, 3H D₂O 交換可能), 8.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.22 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H); MS (ES+:) 402.4 (M+1), 424.4 (M+Na); (ES-): 400.5 (M-1); HPLC 純度: 97.80 %.

[0287]

スキーム 28

10

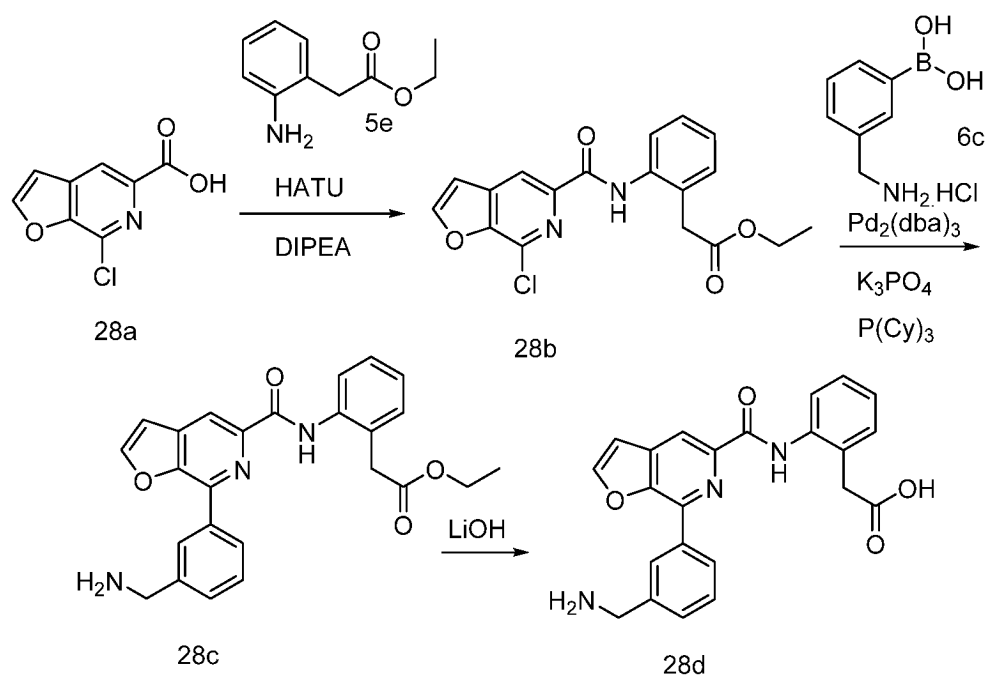
20

30

40

50

【化 4 6】



2-((2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(28d)の調製

ステップ-1: 2-((2-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(28b)の調製

化合物28bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(4mL)中の7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(28a)(500mg、2.53mmol; CAS#478148-53-7)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(794mg、4.43mmol)、DIPEA(1.33mL、7.59mmol)及びHATU(1684mg、4.43mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(28b)(収量500mg、収率55%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.26(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.49(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79-7.72(m, 1H), 7.39-7.32(m, 3H), 7.25-7.15(m, 1H), 4.08(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 1.11(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 359.2(M+1); (ES-) 357.3(M-1).

【0288】

ステップ-2: 2-((2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(28c)の調製

化合物28cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(11mL)中の2-((2-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(28b)(500mg、1.394mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(261mg、1.394mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液)(1.394mL、4.18mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(117mg、0.418mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12

8 mg、0.139 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (28c) (収量0.304 g、収率51%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.3 (M+1); MS (ES-): 428.3 (M-1), 474.4 (M+Cl); HPLC 純度: 96.63 %.

[0289]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (28d) の調製

化合物 28d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (8 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (28c) (61 mg、0.142 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (41 mg、1.71 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (28d) (収量140 mg、収率61%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 – 8.56 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 3H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 4.21 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H); MS (ES+): 402.3 (M+1); 424.3 (M+Na), (ES-): 400.3 (M-1); HPLC 純度 98.75 %.

[0290]

スキーム-29

10

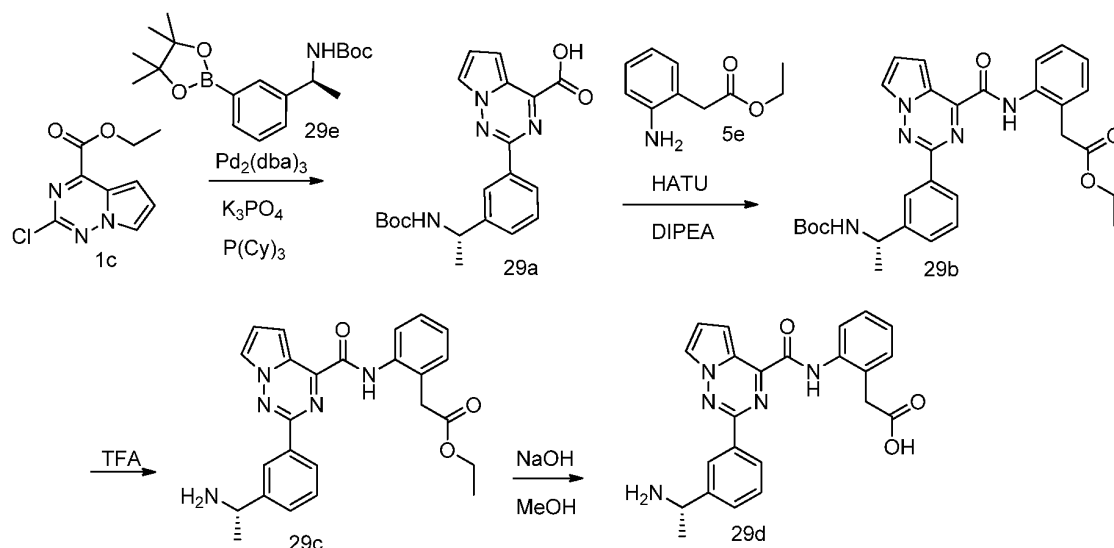
20

30

40

50

【化 4 7】



10

(S)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(29d)の調製
 ステップ-1: (S)-2-(3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(29a)の調製

20

化合物29aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6 mL)中の2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(1c)(300 mg、1.33 mmol)から、(S)-1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(29e)(693 mg、1.99 mmol; CAS # 887254-65-1、PCT国際出願第2015009977号(2015年1月22日)において報告されている手順に従って調製)、リン酸三カリウム(0.753 mL、2.26 mmol、3 M水溶液)トリシクロヘキシルホスフィン(112 mg、0.4 mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (122 mg、0.13 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中MeOHを0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(29a)(収量110 mg、収率15%)を固体として得た。MS(ES-): 381.4, 382.4(M-1)。

30

【0291】

ステップ-2: (S)-2-(2-(2-(3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(29b)の調製

40

化合物29bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5 mL)中の(S)-2-(3-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(29a)(110 mg、0.29 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(77 mg、0.43 mmol)、DIPEA(0.1 mL、0.575 mmol)及びHATU(164 mg、0.431 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製するこ

50

とで、(S)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl acetate (29b) (収量103mg、収率66%)を白色固体として得た。MS (ES+): 566.4 (M+Na); (ES-) 542.5, 543.5 (M-1)。

【0292】

ステップ-3: (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl) acetate (29c) の調製

化合物29cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (5mL) 中の(S)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl acetate (29b) (103mg、0.19mmol) から、TFA (0.15mL、1.90mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、(S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl) acetate (29c) (収量29mg、収率35%)を黄色の固体として得た。MS (ES+): 444.4 (M+1)。

【0293】

ステップ-4: (S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl) acetate (29d) の調製

化合物29dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (5mL) 中の(S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl) acetate (29c) (29mg、0.065mmol) から、水 (0.5mL) 中のNaOH (38mg、0.95mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、(S)-2-(2-(2-(3-(1-aminoethyl)phenyl)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-carboxamide)phenyl) acetate (29d) (収量28mg、収率35%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.39 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 4.67 - 4.45 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+): 416.3 (M+1); (ES-): 414.4 (M-1); 450.4 (M+Cl); HPLC純度; 99.56%。

【0294】

スキーム-30

10

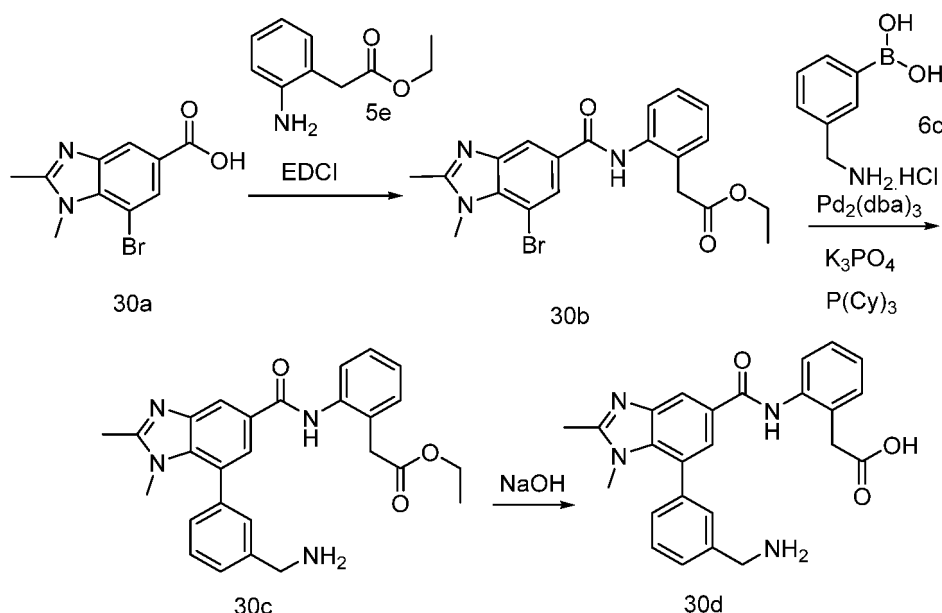
20

30

40

50

【化 4 8】



2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (30d) の調製

ステップ-1: 2- (2- (7-ブロモ-1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (30b) の調製

化合物 30b は、スキーム-7 のステップ-1 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 7-ブロモ-1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボン酸 (30a) (500 mg、2.53 mmol; CAS # 1420800-25-4) から、2- (2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (549 mg、3.07 mmol) 及び EDCI (641 mg、3.34 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (7-ブロモ-1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (30b) (収量 300 mg、収率 28%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ES+) : 432.3 (M+1); (ES-) 464.3, 466.3 (M+Cl)。

【0295】

ステップ-2: 2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (30c) の調製

化合物 30c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2- (2- (7-ブロモ-1, 2-ジメチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (30b) (300 mg、0.697 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (196 mg、1.046 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液) (0.697 mL、2.092 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (59 mg、0.209 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (64 mg、0.07 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125 °C で 45 分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで

、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(30c)(収量220mg、収率69%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46(s, 1H), 8.70(s, 3H), 8.43(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72-7.51(m, 3H), 7.41-7.21(m, 4H), 4.13(d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84(s, 3H), 3.45(s, 3H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0296】

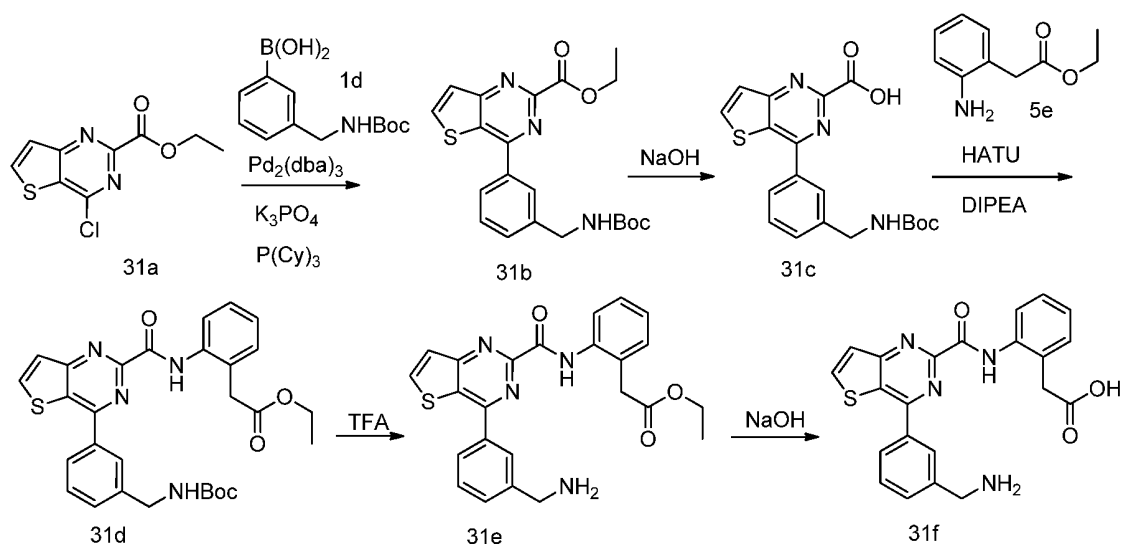
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(30d)の調製

化合物30dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(30c)(125mg、0.27mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(110mg、2.74mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1,2-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(30d)(収量81mg、収率69%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49(s, 1H, D₂O交換可能), 8.71(s, 3H, D₂O交換可能), 8.45(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.67-7.54(m, 2H), 7.43-7.20(m, 4H), 4.13(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 3.46(s, 3H), 2.85(s, 3H); MS(ES⁺): 429.4(M+1); (ES⁻): 427.4(M-1); 463.4(M+Cl); HPLC純度: 100%。

【0297】

スキーム-31

【化49】



10

20

30

40

50

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(31f)の調製

ステップ-1: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(31b)の調製

化合物31bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(31a)(350mg、1.44mmol; CAS# 319442-18-7)から、(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ボロン酸(1d)(543mg、2.16mmol)、リン酸三カリウム(0.82mL、2.452mmol、3M水溶液)、トリシクロヘキシルホスフィン(81mg、0.288mmol)及びPd₂(dba)₃(73mg、0.079mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(31b)(収量400mg、収率67%)を黄色の固体として得た。

【0298】

ステップ-2: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸(31c)の調製

化合物31cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(10mL)中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(31b)(400mg、0.97mmol)から、水(2mL)中のNaOH(193mg、4.84mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸(31c)(収量365mg、収率98%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.46(s, 1H), 8.72(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19-7.99(m, 2H), 7.86(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69-7.47(m, 3H), 4.28(d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41(s, 9H).

【0299】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(31d)の調製

化合物31dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5mL)中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボン酸(31c)(365mg、0.95mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(204mg、1.14mmol)、DIPEA(0.331mL、1.894mmol)及びHATU(432mg、1.14mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(31d)(収量425mg、収率82%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72(s, 1H), 8.77(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27-8.19(m, 2H), 7.90(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.86-7.81(m, 1H), 7.70-7.61(m, 1H), 7.60-7.

. 51 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0300】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(31e)の調製

化合物31eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(31d)(400mg、0.73mmol)から、TFA(0.56mL、7.32mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム精製[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(31e)(収量308mg、収率94%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.51 (s, 1H), 8.39 – 8.31 (m, 1H), 7.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 – 7.72 (m, 3H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 447.3 (M+1); (ES⁻): 481.3 (M+Cl); HPLC純度, 99.72%.

【0301】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(31f)の調製

化合物31fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(31e)(256mg、0.57mmol)から、水(2mL)中のNaOH(92mg、2.29mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(31f)(収量112mg、収率47%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.60 – 8.42 (m, 4H, 部分的にD₂O交換可能), 8.39 – 8.30 (m, 1H), 7.95 – 7.70 (m, 4H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 3.79 (s, 2H); MS (ES⁺) 419.3 (M+1); 441.3 (M+Na); (ES⁻) 417.3 (M-1), 453.3 (M+Cl); HPLC, 0.395 min, 98.46%.

【0302】

スキーム-32

10

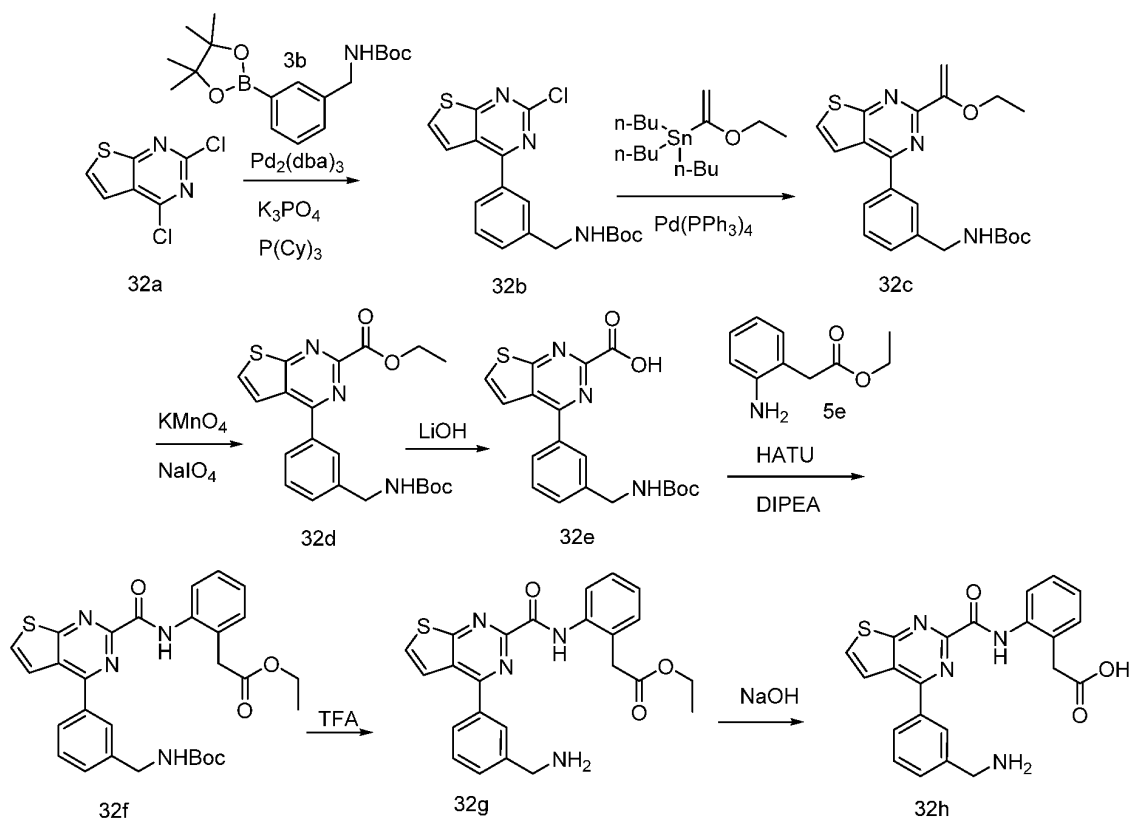
20

30

40

50

【化 50】



2-((2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(32h)の調製

ステップ1: 3-(2-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(32b)の調製

化合物32bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(100mL)中の2,4-ジクロロチエノ[2,3-d]ピリミジン(32a)(4.5g、21.94mmol; CAS#18740-39-1)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(5.63g、16.88mmol)、水(1mL)中のリン酸三カリウム(22.07mL、28.7mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.95g、3.38mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.85g、0.93mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、油浴中120℃で1時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、3-(2-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(32b)(収量4.5g、収率71%)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08(d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.89-7.83(m, 2H), 7.74(d, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H), 7.62-7.47(m, 3H), 4.25(d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.40(s, 9H). [0303]

ステップ2: 3-(2-(1-エトキシビニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(32c)の調製

化合物32cは、スキーム1のステップ1に報告する手順に従って、DMF(60mL)中の3-(2-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(32b)(4.5g、11.97mmol)から、1-エト

キシビニルトリー-*n*-ブチルスズ (4.89 mL、14.37 mmol) 及び Pd (PPH₃)₄ (0.692 g、0.599 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で10時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、3-(2-(1-エトキシビニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (32c) (収量 4.4 g、収率 89%) を黄色の固体として得た。MS (ES⁺): 412.2 (M+1)。

【0304】

ステップ-3: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸エチル (32d) の調製

化合物 32d は、スキーム-1 のステップ-2 に報告する手順に従って、1, 4-ジオキサン (50 mL) 中の 3-(2-(1-エトキシビニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (32c) (4.4 g、10.69 mmol) から、水 (20 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (4.57 g、21.38 mmol) 及び KMnO₄ (0.676 g、4.28 mmol、及び 12 時間後の 2 回目の投入量 0.338 g、2.138 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸エチル (32d) (収量 1.6 g、収率 36%) を黄色の固体として得た。MS (ES⁺): 414.2 (M+1), 436.1 (M+Na)。

【0305】

ステップ-4: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸 (32e) の調製

化合物 32e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (30 mL、1:1) 中の 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸エチル (32d) (1.6 g、3.87 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.812 g、19.35 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸 (32e) (収量 0.55 g、収率 37%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.62 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 3H), 4.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0306】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (32f) の調製

化合物 32f は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (5 mL) 中の 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸 (32e) (547 mg、1.42 mmol) から、2-(2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (305 mg、1.703 mmol)、DIPEA (0.5 mL、2.84 mmol) 及び HATU (648 mg、1.703 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) チエノ [2, 3

－d] ピリミジン－2－カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (32f) (収量620 mg、1.134 mmol、収率80%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.89 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 4.29 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 569.4 (M+Na); (ES-): 545.5 (M-1).

【0307】

ステップ6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(32g)の調製

化合物32gは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(10 mL)中の2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(32f)(600 mg、1.10 mmol)から、TFA(0.85 mL、10.98 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(32g)(収量385 mg、収率79%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.58 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.35 – 8.27 (m, 2H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 447.3 (M+1); (ES-): 481.3 (M+Cl); HPLC純度, 99.41%.

【0308】

ステップ7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(32h)の調製

化合物32hは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、MeOH/THF(10 mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(32g)(200 mg、0.448 mmol)から、水(2 mL)中のNaOH(72 mg、1.79 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(32h)(収量150 mg、収率80%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.81 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.60 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.35 – 8.27 (m, 2H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 8.17 – 8.07 (m, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.78 (s

10

20

30

40

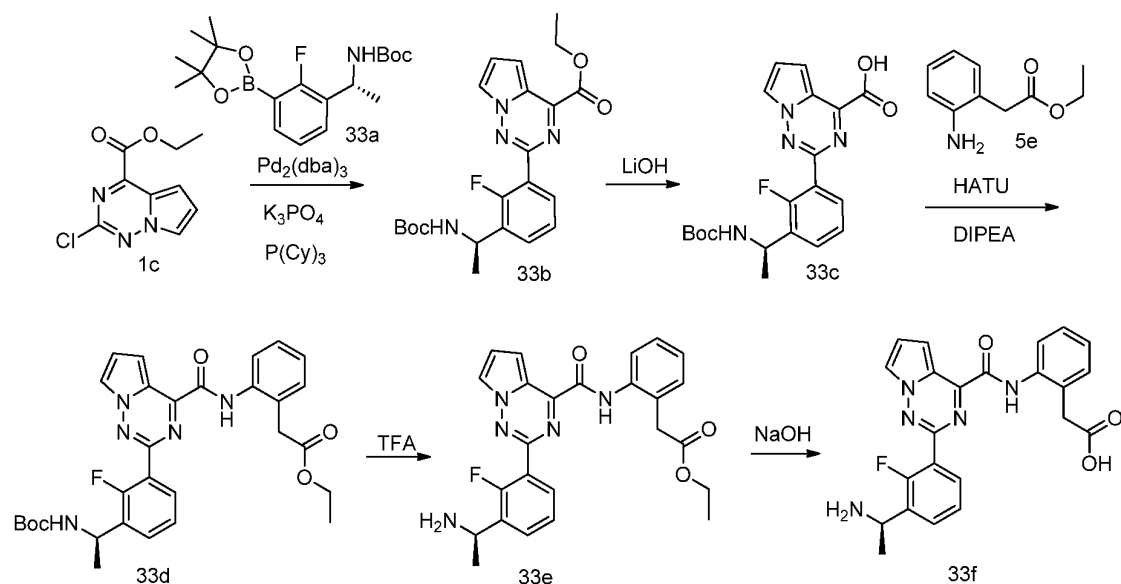
50

, 2 H) ; MS (ES+) : 419.3 (M+1) ; 441.3 (M+Na) ; (ES-) : 417.3 (M-1) , 453.3 (M+Cl) ; HPLC, 0.406 min, 100%.

【0309】

スキーム-33

【化51】



(R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(33f)の調製

ステップ-1: (R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(33b)の調製

化合物33bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(1c)(450mg、1.99mmol)から、(R)-(1-(2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(33a)(1.093g、2.99mmol; CAS#1645556-74-2、PCT国際出願第2015009977号(2015年1月22日)において報告されている手順に従って調製)、リン酸三カリウムの3M水溶液(1.33mL、3.99mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(112mg、0.4mmol)及びPd₂(dba)₃(183mg、0.2mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(33b)(収量0.73g、収率85%)をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.44-8.37(m, 1H), 7.88-7.79(m, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60-7.52(m, 1H), 7.41-7.32(m, 2H), 7.29(dd, J=4.6, 2.6Hz, 1H), 5.07-4.91(m, 1H), 4.50(q, J=7.1Hz, 2H), 1.45-1.27(m, 15H); MS(ES+):

429.3 (M+1); (ES-): 427.3 (M-1).

【0310】

ステップ-2: (R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(33c)の調製

化合物33cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(15 mL)中の(R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(33b)(0.73 g、1.704 mmol)から、水(3 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.107 g、2.56 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、(R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(33c)(収量0.67 g、収率98%)を薄オレンジ色の泡として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.37 (s, 1H), 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.46 – 1.24 (m, 12H); MS (ES+): 423.3 (M+Na); (ES-): 399.4 (M-1).

【0311】

ステップ-3: (R)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(33d)の調製

化合物33dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3 mL)中の(R)-2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(33c)(200 mg、0.499 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(134 mg、0.75 mmol)、DIPEA(0.174 mL、1.00 mmol)及びHATU(228 mg、0.6 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(33d)(収量0.22 g、収率78%)をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 5.09 – 4.93 (m, 1H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.43 – 1.19 (m, 12H), 1.02 – 0.90 (m, 3H); MS (ES+): 584.4 (M+Na); (ES-): 560.5 (M-1).

【0312】

ステップ-4: (R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(33e)の調製

化合物33eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(2 mL)中の(R)-2-(2-(2-(3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(33d)(200 mg、0.356 m

mol) から、TFA (0.274 mL、3.56 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (33e) (収量 0.164 g、収率 100%) の HCl 塩をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.48 – 8.35 (m, 5H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 4.85 – 4.69 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.34; MS (ES+): 462.3 (M+1), 484.3 (M+Na); HPLC 純度 99.38 % [0313]

ステップ-5: (R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (33f) の調製

化合物 33f は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (4 mL) 中の (R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (33e) (120 mg、0.26 mmol) から、NaOH の 2 M 水溶液 (0.52 mL、1.04 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(R)-2-(2-(2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (33f) (収量 0.06 g、収率 53%) の HCl 塩をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.62 (s, 3H), 8.46 – 8.32 (m, 2H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 – 4.70 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.36; MS (ES+): 434.3 (M+1), MS (ES-): 432.4 (M-1); HPLC 純度 99.62 % [0314]

スキーム-34

10

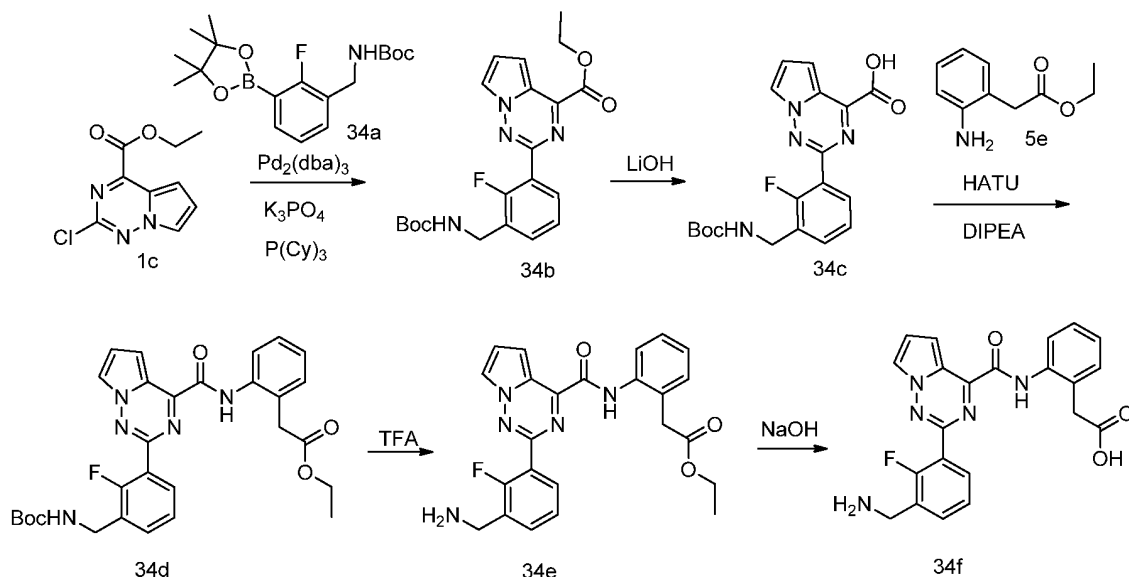
20

30

40

50

【化 5 2】



2-((2-((3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(34f)の調製

ステップ-1: 2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(34b)の調製

化合物 34b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) (400 mg、1.77 mmol) から、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (34a) (1.093 g、2.99 mmol; CAS # 1360819-53-9)、リン酸三カリウムの 3M 水溶液 (1.18 mL、3.55 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (99 mg、0.36 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162 mg、0.18 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル (34b) (収量 0.61 g、収率 83%) をオレンジ色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.57–7.42 (m, 2H), 7.41–7.31 (m, 2H), 7.29 (dd, $J = 4.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.47–1.30 (m, 12H); $\text{MS (ES}^+)$: 415.3 ($\text{M}+1$); (ES^-): 413.4 ($\text{M}-1$).

【0315】

ステップ-2: 2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(34c)の調製

化合物 34c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の 2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル

ル(34b)(0.6g、1.448mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.122g、2.90mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(34c)(収量0.54g、収率97%)を薄オレンジ色の泡として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.37(s, 1H), 8.36(dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.95-7.87(m, 1H), 7.57-7.42(m, 2H), 7.39-7.31(m, 2H), 7.25(dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 4.26(d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.40(s, 9H); MS(ES-): 385.3(M-1).

10

【0316】

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(34d)の調製

化合物34dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(4mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(34c)(250mg、0.647mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(125mg、0.7mmol)、DIPEA(0.23mL、1.29mmol)及びHATU(295mg、0.776mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(34d)(収量0.31g、収率87%)をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68(s, 1H), 8.40(dd, J = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.22(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81-7.75(m, 1H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.50(dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 7.44-7.32(m, 3H), 7.32-7.21(m, 2H), 4.28(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 1.41(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 570.4(M+Na); (ES-): 546.5(M-1).

20

30

【0317】

ステップ-4: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(34e)の調製

化合物34eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(34d)(200mg、0.365mmol)から、TFA(0.281mL、3.65mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(34e)(収量0.16g、収率98%)をHCl塩として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72(s, 1H), 8.53-8.36(m, 5H), 7.81-7.71(m, 2H), 7.60(dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.52-7.36(m, 3H), 7.34-7.23(m, 2H), 4.20(s, 2H

40

50

), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -116.67; MS (ES+): 448.3 (M+1), MS (ES-): 482.4 (M+Cl); HPLC 純度 98.75 %

【0318】

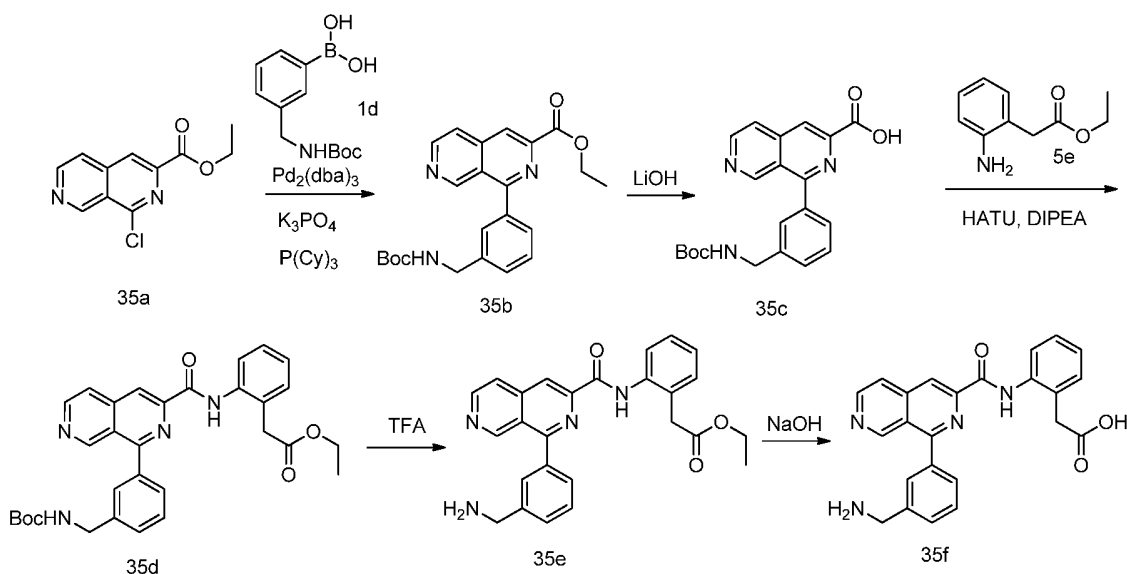
ステップ-5: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(34f)の調製

化合物34fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(4 mL)中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(34e)(110 mg、0.246 mmol)から、NaOHの2 M水溶液(0.62 mL、1.23 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl 含有)中ACNを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(34f)(収量0.072 g、収率70%)をHCl塩として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.75 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.57 - 8.34 (m, 5H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 4.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.76 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -116.66; MS (ES+): 420.3 (M+1), MS (ES-): 418.3 (M-1); HPLC 純度 99.49 %.

【0319】

スキーム-35

【化53】



2-(2-(1-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸(35f)の調製

ステップ-1: 1-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フ

エニル) - 2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (35b) の調製

化合物35bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、DMF (11 mL) 中の1-クロロ-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (35a) (1000 mg、4.23 mmol; CAS # 263881-19-2) から、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニルボロン酸 (1d) (1.59 g、6.34 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、2.82 mL、8.45 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (355 mg、1.27 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (387 mg、0.42 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、120℃で1時間、マイクロ波で加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン/酢酸エチルを0%~100%で用いる溶出] によって精製することで、1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (35b) (収量1.32 g、収率77%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.45 (m, 5H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 12H).

【0320】

ステップ-2: 1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 (35c) の調製

化合物35cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸エチル (35b) (1250 mg、3.07 mmol) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (220 mg、9.2 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 (35c) (300 mg、26%) を得、これをそのまま次のステップに使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.41 (m, 5H), 4.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

【0321】

ステップ-3: 2-(2-(1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (35d) の調製

化合物35dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (4 mL) 中の1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボン酸 (35c) (300 mg、0.79 mmol) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル (5e) (248 mg、1.38 mmol)、DIPEA (0.41 mL、2.37 mmol) 及び HATU (526 mg、1.38 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (35d) (収量300 mg、収率70%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.4

6 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 – 3.73 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0322】

ステップ-4: 2-(2-(1-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(35e)の調製

化合物35eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(1-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(35d)(300mg、0.56mmol)から、DCM(5mL)中のTFA(0.43mL、5.55mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(1-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(35e)(収量0.21g、収率86%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 – 3.69 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 441.3 (M+1), 463.3 (M+Na); (ES-): 475.3 (M+Cl); HPLC純度: 98.24%.

【0323】

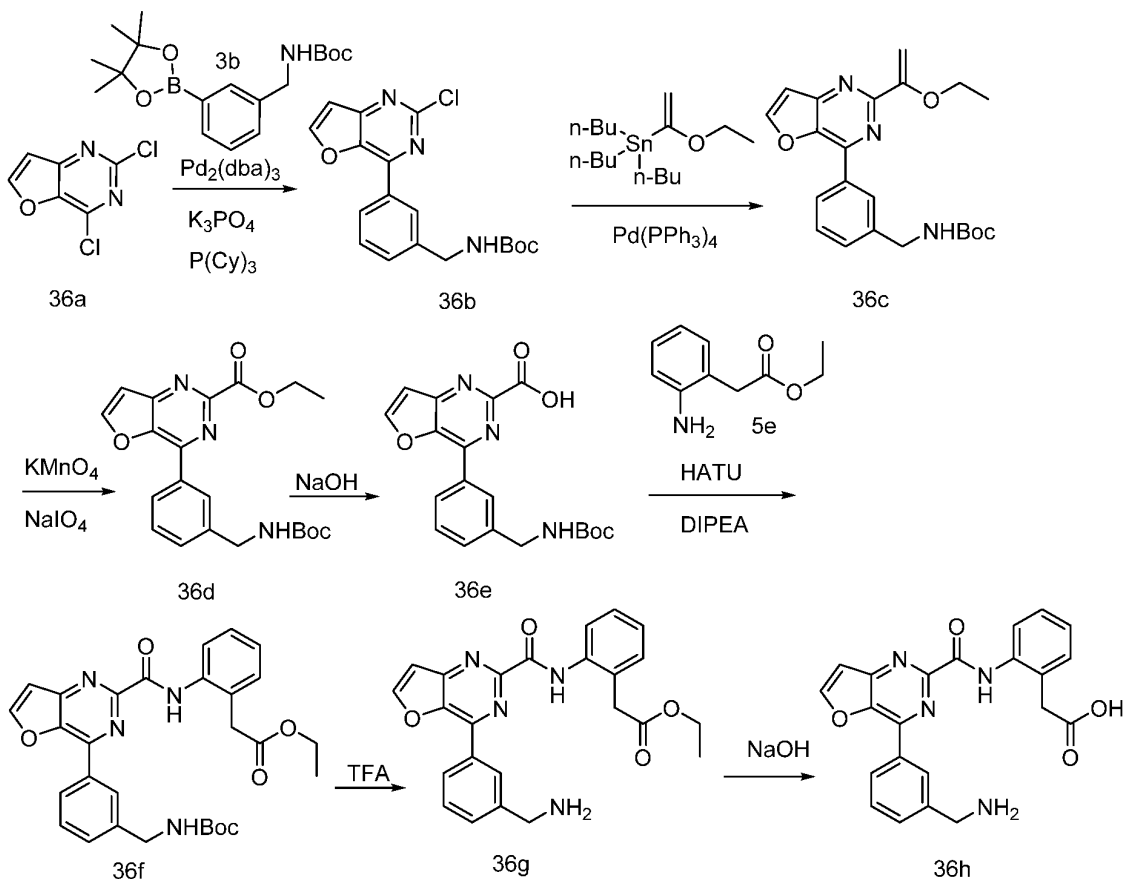
ステップ-5: 2-(2-(1-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸(35f)の調製

化合物35fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL、1:1)中の2-(2-(1-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(35e)(150mg、0.34mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(54mg、1.36mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(1-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,7-ナフチリジン-3-カルボキサミド)フェニル)酢酸(35f)(収量0.12g、収率85%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 1H), 4.20 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H); MS (ES+): 413.3 (M+1), 435.3 (M+Na); (ES-): 411.4 (M-1), 447.3 (M+Cl); HPLC純度: 94.81%.

【0324】

スキーム-36

【化 5 4】



2-((2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3,2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(36h)の調製

ステップ1: 3-(2-クロロフロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(36b)の調製

化合物36bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(100mL)中の2,4-ジクロロフロ[3,2-d]ピリミジン(36a)(3g、15.87mmol; CAS#956034-07-4)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(3.78g、11.34mmol)、水(1mL)中のリン酸三カリウム(8.31mL、24.94mmol、3M水溶液、トリシクロヘキシルホスフィン(0.95g、3.38mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.04g、1.13mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、油浴中120℃で1.5時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、3-(2-クロロフロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(36b)(収量2.65g、収率65%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.74(d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 8.29(d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.66-7.47(m, 3H), 7.33(d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.26(d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.42(s, 9H); MS(ES-): 358.3 & 360.3 (M-1).

【0325】

ステップ2: 3-(2-(1-エトキシビニル)フロ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(36c)の調製

化合物36cは、スキーム1のステップ1に報告する手順に従って、DMF(30

mL) 中の 3-(2-クロロフロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(36b)(2g、5.56mmol)から、1-エトキシビニルトリーn-ブチルスズ(2.46mL、7.23mmol)及びPd(PPh₃)₄(0.64g、0.56mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、3-(2-(1-エトキシビニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(36c)(収量1.80g、収率82%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.66-7.46(m, 3H), 7.35(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.68(d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.68(d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.27(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99(p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.55-1.24(m, 12H); MS(ES⁺): 396.3(M+1); MS(ES⁻): 430.4(M+Cl).

[0326]

ステップ-3: 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(36d)の調製

化合物36dは、スキーム-1のステップ-2に報告する手順に従って、1, 4-ジオキサン(100mL)中の3-(2-(1-エトキシビニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(36c)(1.7g、4.30mmol)から、水(10mL)中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液(1.839g、8.60mmol)及びKMnO₄(0.41g、2.58mmol、及び12時間後の2回目の投入量0.41g、2.58mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(36d)(収量0.55g、収率32%)を黄色の固体として得た。MS(ES⁻): 396.4(M-1).

[0327]

ステップ-4: 4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸(36e)の調製

化合物36eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF/MeOH(10mL、1:1)中の4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル(36d)(0.35g、0.88mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(0.14g、3.52mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸(36e)(収量0.22g、収率68%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36-8.24(m, 2H), 7.57(dd, J = 9.4, 6.6 Hz, 2H), 7.45(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.25(d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.40(s, 9H); MS(ES⁻): 368.3(M-1).

[0328]

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(36f)の調製

化合物 36 f は、スキーム 1 のステップ 4 に報告する手順に従って、DMF (5 mL) 中の 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (36 e) (0.2 g、0.54 mmol) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル (5 e) (120 mg、0.65 mmol)、DIPEA (0.19 mL、1.08 mmol) 及び HATU (250 mg、0.65 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (36 f) (収量 0.17 g、収率 59%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 553.5 (M+Na)。

【0329】

ステップ 6 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (36 g) の調製

化合物 36 g は、スキーム 1 のステップ 5 に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の 2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (36 f) (170 mg、0.32 mmol) から、TFA (0.25 mL、3.2 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (36 g) (収量 0.12 g、収率 87%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.88 - 8.77 (m, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.66 - 8.61 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 4.20 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 431.3 (M+1); HPLC 純度 : 97.05%。

【0330】

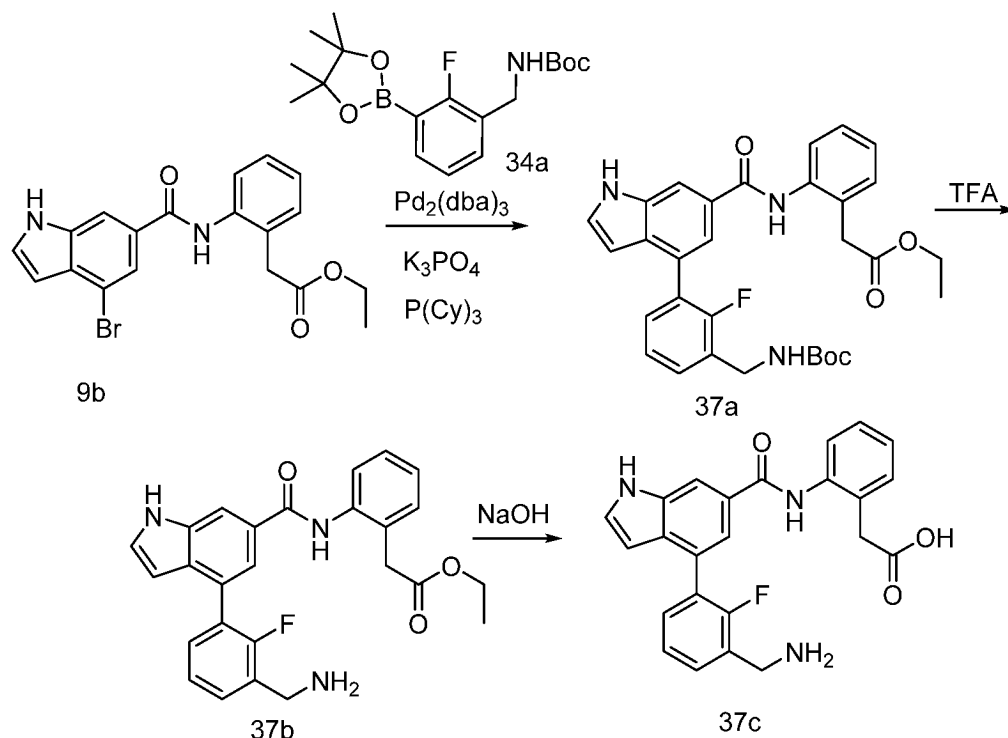
ステップ 7 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (36 h) の調製

化合物 36 h は、スキーム 4 のステップ 4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL、1:1) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (36 g) (600 mg、0.14 mmol) から、水 (2 mL) 中の NaOH (20 mg、0.56 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (36 h) (収量 0.03 g、収率 57%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.94 - 7.70 (m, 3H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H); MS (ES+) : 403.3 (M+1), 425.3 (M+Na); MS (ES-) : 401.3 (M-1), 437.3 (M+Cl)。

【0331】

スキーム-37

【化55】



10

20

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(37c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(37a)の調製

30

化合物37aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-(2-(4-ブromo-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(9b)(0.23g、0.57mmol)から、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(34a)(200mg、0.57mmol)、水(1mL)中のリン酸三カリウム(0.42mL、1.25mmol、3M水溶液)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.05g、0.06mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05g、0.06mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、油浴中120℃で1時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(37a)(収量0.21g、収率68%)を白色固体として得た。MS(ES-) : 544.5 (M-1)。

40

【0332】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(37b)の調製

化合物37bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸

50

エチル (37a) (150mg、0.28mmol) から、TFA (0.21mL、2.75mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (37b) (収量0.09g、収率74%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.17 – 8.07 (m, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 6.50 – 6.36 (m, 1H), 4.18 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 – 3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.14 – 0.86 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.67; MS (ES+) : 446.3 (M+1), 448.3 (M+Na); MS (ES-) : 480.4 (M+Cl). HPLC純度: 93.30%.

【0333】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (37c) の調製

化合物37cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/HF (5mL、1:1) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (37b) (80mg、0.17mmol) から、水 (2mL) 中のNaOH (30mg、0.67mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (37c) (収量0.04g、収率54%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.51; MS (ES+) : 418.3 (M+1); MS (ES-) : 416.4 (M-1), 452.3 (M+Cl). HPLC純度: 97.67%.

【0334】

スキーム-38

10

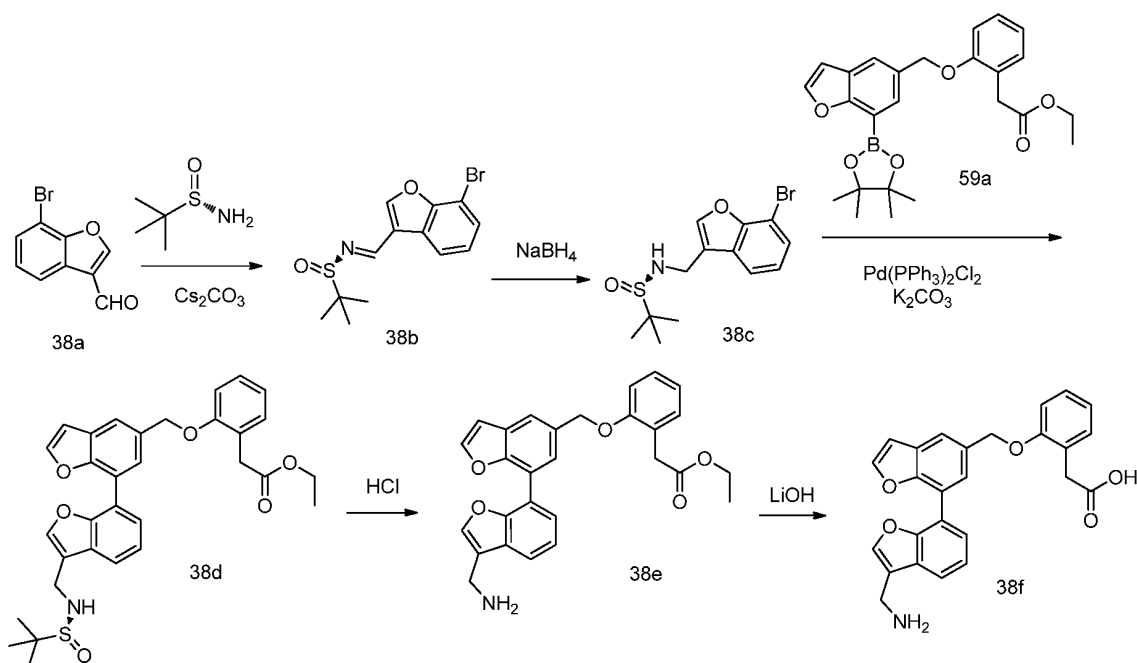
20

30

40

50

【化 5 6】



2-((2-((3'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(38f)の調製

ステップ-1: (S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38b)の調製

化合物38bは、スキーム-220のステップ-1に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の7-ブロモベンゾフラン-3-カルバルデヒド(38a)(110mg、0.489mmol; CAS#1368142-94-2)から、Cs₂CO₃(381mg、1.169mmol)及び(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(119mg、0.982mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、(S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38b)(収量160mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS(ES+): 328.0(M+1)。

【0335】

ステップ-2: (S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38c)の調製

化合物38cは、スキーム-220のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(12mL)及びメタノール(4mL)中の(S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-3-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38b)(160mg、0.487mmol)から、NaBH₄(83mg、2.194mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、ヘキサン中30~100%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、(S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38c)(収量120mg、収率75%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(d, J=1.1Hz, 1H), 7.72(dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.56(dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 7.23(t, J=7.8Hz, 1H), 5.77(t, J=5.5Hz, 1H), 4.28(d t, J=5.6, 1.1Hz, 2H), 1.11(s, 9H)。

【0336】

ステップ-3: (S)-2-(2-((3'-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(38d)の調製

化合物38dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン)-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(178mg、0.408mmol)から、(S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-3-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(38c)(120mg、0.363mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(45mg、0.064mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(158mg、1.143mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、酢酸エチル中30~100%ヘキサンによる溶出)によって精製することで、(S)-2-(2-((3'-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(38d)(収量189mg、収率83%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 560.0 (M+1)。

10

【0337】

ステップ-4: 2-(2-((3'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(38e)の調製

化合物38eは、スキーム-220のステップ-5に報告する手順に従って、メタノール(8mL)中の(S)-2-(2-((3'-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(38d)(182mg、0.325mmol)から、塩酸(1,4-ジオキサン中4M、0.35mL、1.400mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DMA80/DCMを0~80%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((3'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(38e)(収量96mg、収率45%)を黄色の泡として得た。(ES+): 456.0 (M+1)。

20

30

【0338】

ステップ-5: 2-(2-((3'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(38f)の調製

化合物38fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ6mL)中の2-(2-((3'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(38e)(94mg、0.206mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(84mg、2.0mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((3'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(38f)(収量61mg、収率69%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(s, 2H), 8.12(s, 1H), 8.00(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93(dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66(dd, J = 4.7, 3.0 Hz, 2H), 7.42(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17(dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 2H), 7.05(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.53(s, 2H)。MS(ES+): 427.9 (M+1)

40

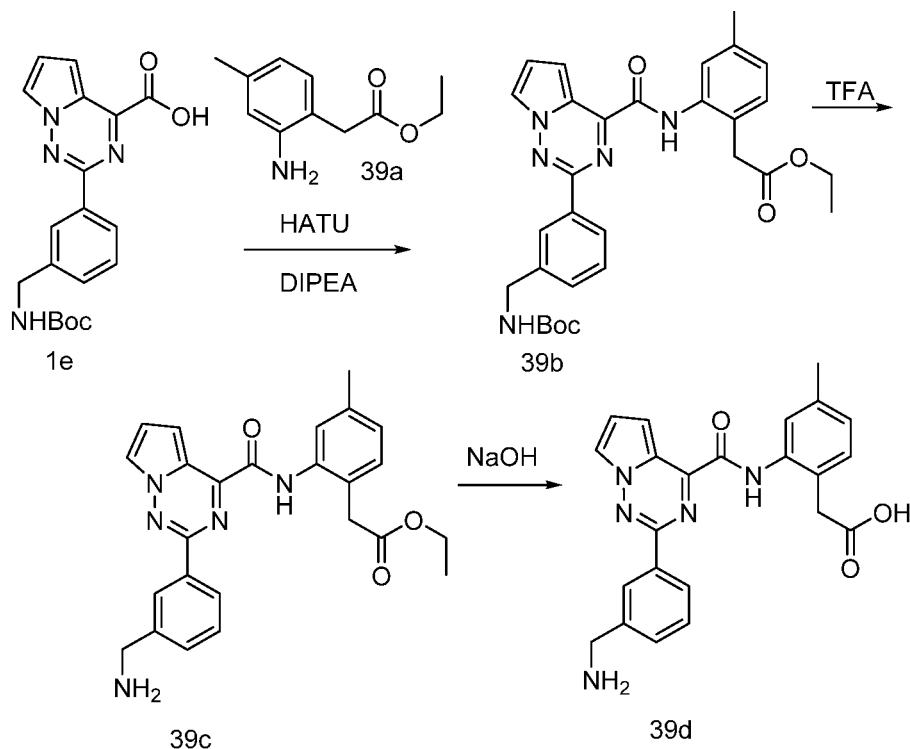
50

; MS (ES-) : 425.9 (M-1). HPLC 純度 99.10%.

【0339】

スキーム-39

【化57】



2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸(39d)の調製

ステップ1: 2-(2-(2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39b)の調製

化合物39bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3mL)中の2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(1e)(0.15g、0.41mmol)から、2-(2-アミノ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39a)(118mg、0.611mmol、CAS#1261742-93-1)、DIPEA(0.213mL、1.22mmol)及びHATU(186mg、0.489mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39b)(収量0.18g、収率81%)をオレンジ色の泡として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76(s, 1H), 8.44(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40-8.32(m, 2H), 7.63(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.47(m, 3H), 7.43(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.22(m, 2H), 7.12-7.03(m, 1H), 4.26(d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 2.36(s, 3H), 1.41(s, 9H), 1.00(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 544.5(M+1).

【0340】

ステップ-2: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39c)の調製

化合物39cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の2-(2-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39b)(180 mg、0.33 mmol)から、TFA(0.255 mL、3.31 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39c)(収量0.055 g、収率38%)のHCl塩を固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77(s, 1H), 8.66-8.55(m, 2H), 8.43-8.27(m, 4H), 7.74-7.54(m, 4H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.15-7.06(m, 1H), 4.18(s, 2H), 4.00(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 2.36(s, 3H), 1.00(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+) 444.4(M+1), MS(ES-) 478.4(M+Cl); HPLC純度: 94.27%

[0341]

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸(39d)の調製

化合物39dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(30 mL)中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39c)(0.11 g、0.248 mmol)から、水酸化ナトリウム(0.62 mL、1.24 mmol、2 M水溶液)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸(39d)(収量0.05 g、収率48.5%)のHCl塩を固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.76(s, 1H), 10.85(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.54(dt, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 8.44-8.30(m, 4H), 7.73-7.59(m, 4H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.08(dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.24-4.12(m, 2H), 3.74(s, 2H), 2.36(s, 3H). MS(ES+) 416.3(M+1), MS(ES-) 414.4(M-1), 829.7(2M-1); HPLC純度: 97.48%.

[0342]

スキーム-40

10

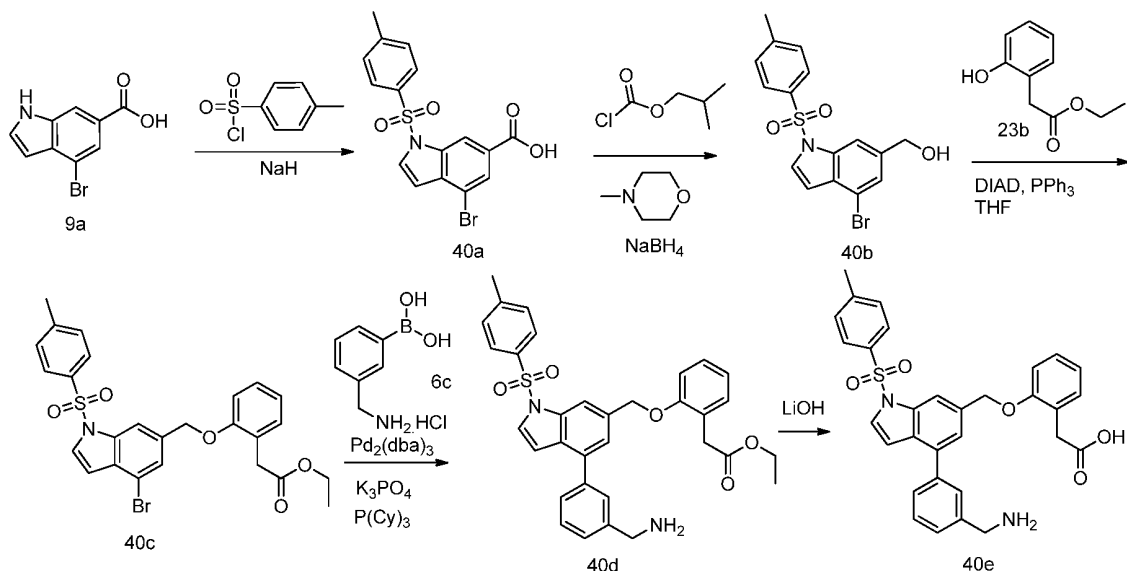
20

30

40

50

【化 5 8】



10

2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(40e)の調製

20

ステップ-1: 4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-カルボン酸(40a)の調製

0℃のDMF(9.5mL)中の4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸(9a)(1.5g、6.25mmol)の溶液に、NaH(鉱油中の60%、0.625g、15.62mmol)を加えた。0℃で15分攪拌した後、トシル-Cl(1.43g、7.50mmol)を1gずつ0℃で15分ごとに加え、反応物を氷浴中でゆっくりと10℃まで温めた。2時間攪拌した後、混合物をH₂O中に入れ、混合物を5M HClで酸性化した。沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-カルボン酸(40a)(収量1.85g、4.69mmol、収率75%)を黄褐色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.42(s, 1H), 8.54-8.48(m, 1H), 8.19(d, J=3.8Hz, 1H), 8.01-7.94(m, 1H), 7.93-7.84(m, 2H), 7.44(d, J=8.1Hz, 2H), 6.92-6.84(m, 1H), 2.33(s, 3H)。

30

【0343】

ステップ-2: (4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メタノール(40b)の調製

化合物40bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-カルボン酸(40a)(1.5g、3.8mmol)から、THF(30mL)中のN-メチルモルホリン(0.5mL、4.57mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.6mL、4.57mmol)及び水(0.8mL)中のNaBH₄(0.43g、11.41mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、(4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メタノール(40b)(収量1.2g、収率82%)を透明な油として得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS(ES+) 402.1, 404.1(M+N_a), (ES-) 378.2, 380.2(M-1)。

40

【0344】

ステップ-3: 2-((4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル

50

メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40c)の調製

化合物40cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、THF(15mL)中の(4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メタノール(40b)(1.2g、3.16mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.07g、4.1mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.739g、4.1mmol)及びDIAD(0.83g、4.1mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40c)(収量0.4g、収率23%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.94(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.94(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81-6.69(m, 4H), 5.26(s, 2H), 4.07-4.01(m, 2H), 3.66(s, 2H), 2.31(s, 3H), 1.03(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0345】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40d)の調製

化合物40dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40c)(400mg、0.74mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(207mg、1.11mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、0.42mL、1.25mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(62mg、0.22mmol)及びPd₂(dba)₃(68mg、0.074mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で20分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40d)(収量48mg、収率11%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37(s, 3H, D₂O交換可能), 8.07(s, 1H), 7.94-7.85(m, 3H), 7.70(s, 1H), 7.61-7.48(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.36(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28-7.19(m, 2H), 7.12-7.04(m, 1H), 7.00(d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.93(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.15-4.04(m, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 2.32(s, 3H), 0.94(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 569.4(M+1); 591.4(M+Na); (ES-): 603.4(M+Cl); HPLC純度: 95.30%.

【0346】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(40e)の調製

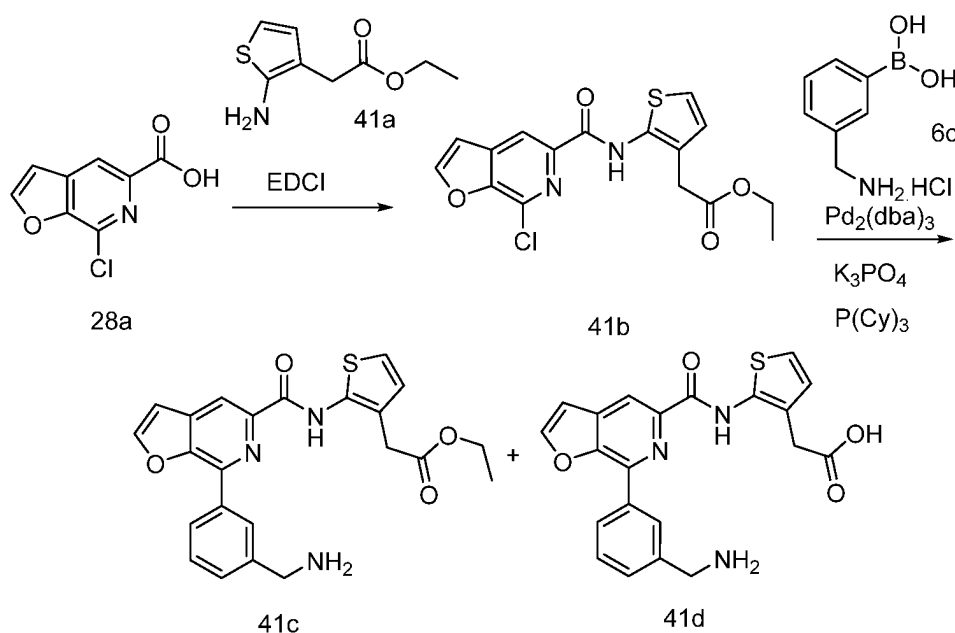
化合物40eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40d)(150mg、0.26mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(11mg、0.26mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カ

ラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (40e) (収量 50 mg、収率 35%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.35 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.48 (m, 3H), 7.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); MS (ES+): 541.4 (M+1); 563.3 (M+Na); (ES-): 539.4 (M-1), 575.4 (M+Cl).

【0347】

スキーム-41

【化59】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸 (41d) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル (41b) の調製

化合物 41b は、スキーム-6 のステップ-1 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸 (28a) (200 mg、1.01 mmol) から、2-(2-アミノチオフェン-3-イル)酢酸エチル (41a) (225 mg、1.22 mmol、CAS # 387390-67-2、PCT 国際出願第 2002002567 号 (2002 年 1 月 10 日) において Adrian L. Iam 及び Harris, William によって報告されている手順に従って調製)、及び EDCI (233 mg、1.22 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル (41b) (収量 320 mg、0.877 mmol、収率 87%) を黄色の固体として得た。¹

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.84 (s, 1H), 8.58 – 8.45 (m, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0348】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸(41d)の調製

化合物41dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル(41b)(140mg、0.38mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(108mg、0.58mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、0.22mL、0.65mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(32mg、0.12mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35mg、0.038mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル(41c)(収量37mg、収率22%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.73 (s, 1H), 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.57 – 8.43 (m, 5H, 部分的に D_2O 交換可能), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 436.3 (M+1); (ES-): 470.3 (M+Cl); HPLC純度: 98.86%。続いて、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸(41d)(収量19mg、収率12%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.84 (s, 1H, D_2O 交換可能), 11.28 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.73 (s, 1H), 8.65 – 8.57 (m, 1H), 8.56 – 8.37 (m, 5H, 部分的に D_2O 交換可能), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H); MS (ES+) 408.3 (M+1); (ES-) 406.3 (M-1), 442.3 (M+Cl); HPLC純度: 99.41%。

【0349】

スキーム-42

10

20

30

40

50

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 42d from compound 1e. The process begins with compound 1e, which is 4-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzyl)-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carboxylic acid. This compound reacts with 4-(4-ethoxycarbonylmethyl-2-methoxyphenyl)aniline (42a) in the presence of HATU and DIPEA to form intermediate 42b. Compound 42b is 4-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzyl)-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carboxamide, 4-(4-ethoxycarbonylmethyl-2-methoxyphenyl)-. This intermediate is then treated with TFA to remove the Boc protecting group, yielding 42c, which is 4-(4-amino-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzyl)-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carboxamide, 4-(4-ethoxycarbonylmethyl-2-methoxyphenyl)-. Finally, compound 42c is treated with NaOH to hydrolyze the ethyl ester, resulting in the final product 42d, which is 4-(4-amino-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzyl)-1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carboxamide, 4-(4-carboxymethyl-2-methoxyphenyl)-.

化合物 42b は、スキーム 1 のステップ 4 に報告する手順に従って、DMF (4 mL) 中の 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸 (1e) (0.18 g、0.49 mmol) から、2-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (42a) (123 mg、0.586 mmol、CAS # 138344-20-4)、DIP EA (0.26 mL、1.47 mmol) 及び HATU (223 mg、0.59 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 0~100% EtOAc による溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (42b) (収量 0.19 g、収率 70%) をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.61 – 7.39 (m, 5H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 – 3.71 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 560.4 (M+1), 582.4 (M+Na); (ES⁻): 558.5 (M-1).

【 0 3 5 0 】

ステップ-2: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(42c)の調製

化合物42cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の2-(2-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(42b)(190 mg、0.34 mmol)から、TFA(0.26 mL、3.4 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(30 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(42c)(収量0.05 g、収率32.0%)をHCl塩として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79(s, 1H), 8.66-8.55(m, 2H), 8.45-8.32(m, 4H), 7.73-7.56(m, 3H), 7.41(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.33(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 4.00(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86-3.75(m, 5H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 460.3(M+1), MS(ES-): 494.3(M+Cl); HPLC純度: 96.26%

【0351】

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸(42d)の調製

化合物42dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(2 mL)中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(42c)(0.11 g、0.239 mmol)から、水酸化ナトリウム(0.24 mL、0.48 mmol、2 M水溶液)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メトキシフェニル)酢酸(42d)(収量0.045 g、収率44%)をHCl塩として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.57-8.34(m, 5H), 7.74-7.59(m, 3H), 7.52(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.36-7.25(m, 2H), 6.85(dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.23-4.12(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.73(s, 2H); MS(ES+): 432.3(M+1); MS(ES-): 430.4(M-1); HPLC純度: 98.05%.

【0352】

スキーム-43

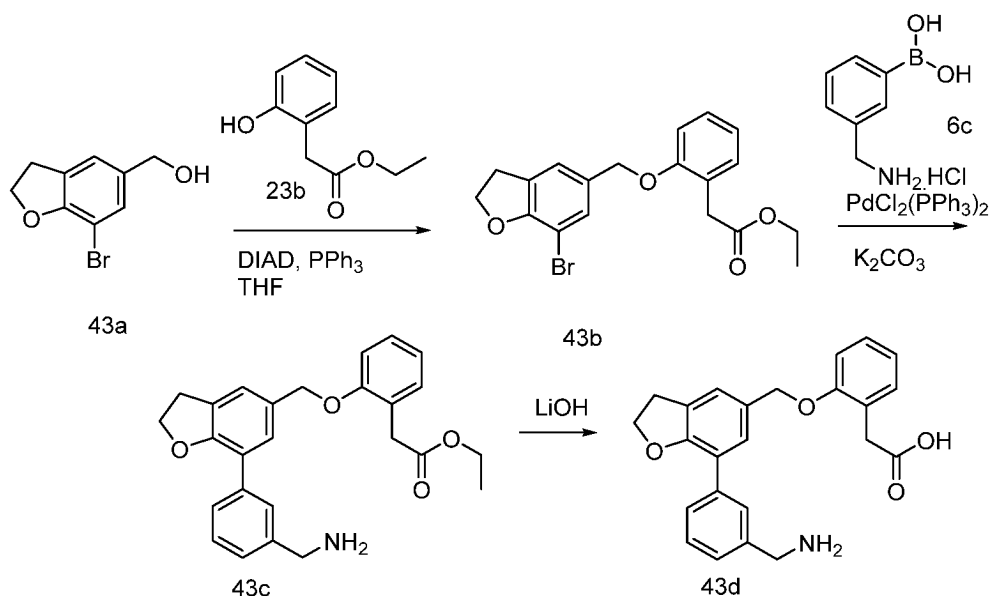
10

20

30

40

50



化合物 43c は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (6 mL) 中の 2- (2- (7-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (43b) (0.52 g、1.33 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.37 g、2.0 mmol)、水 (2 mL) 中の炭酸カリウム (0.55 g、4.0 mmol) の溶液、及び PdCl₂ (PPh₃)₂ (0.140 g、0.2 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃ で 2 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 MeOH を 0~20% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (43c) (収量 0.23 g、収率 42%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 3H), 7

. 79 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) 418.4 (M+1); (ES-) 416.4 (M-1).

【0354】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(43d)の調製

化合物43dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(4mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(43c)(0.12g、0.29mmol)から、水(0.8mL)中の水酸化リチウム水和物(60mg、1.44mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(43d)(収量40mg、収率31%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.60 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H); MS (ES+): 390.4 (M+1); MS (ES-): 388.5 (M-1), 424.4 (M+Cl). HPLC純度: 91.28%.

【0355】

スキーム-44

10

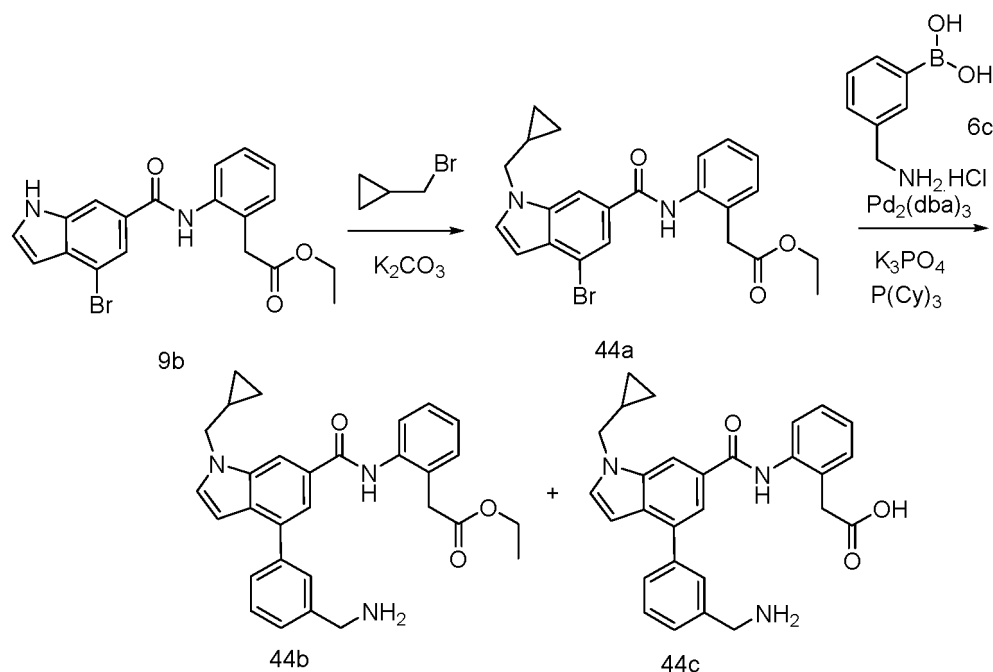
20

30

40

50

【化 6 2】



10

20

2-((2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(44c)の調製

ステップ1: 2-(2-(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(44a)の調製

DMF中の2-(2-(4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(9b)(0.2g、0.50mmol)の溶液に、(ブロモメチル)シクロプロパン(0.07mL、0.75mmol)及び炭酸カリウム(0.14g、1.0mmol)を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(44a)(収量0.15g、収率64%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.02(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.78(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.47-7.19(m, 4H), 6.50(d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.15(d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96(m, 2H), 3.75(s, 2H), 1.32(m, 1H), 1.00(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.58-0.31(m, 4H). MS(ES⁺): 455.3 & 457.3 (M+1).

30

40

【0356】

ステップ2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(44c)の調製

化合物44cは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(44a)(140mg、0.31mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(90mg、0.46mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液)(0.71mL、0.92mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(30mg、0.09mmol)及びPd₂(dba)₃

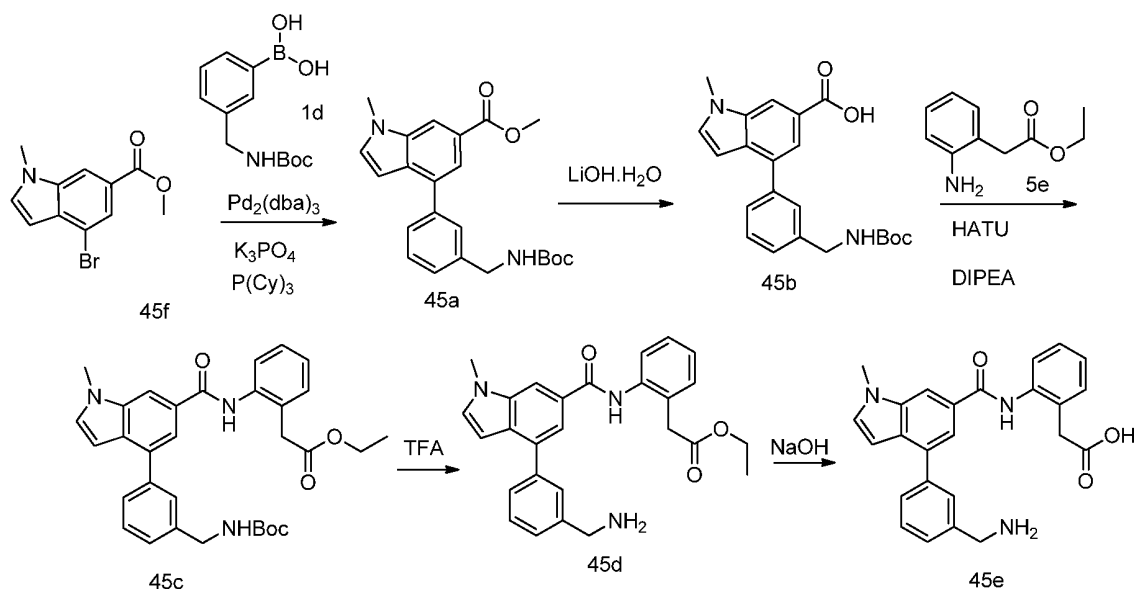
50

(30 mg、0.03 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (44b) (収量 0.06 g、収率 37%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.37 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.62-0.39 (m, 4H); MS (ES⁺): 482.4 (M+1); MS (ES⁻): 516.5 (M+Cl). HPLC 純度: 96.64%. 続いて、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (44c) (収量 0.01 g、収率 7%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.25-4.09 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 1.48-1.29 (m, 1H), 0.60-0.37 (m, 4H); MS (ES⁺): 454.4 (M+1); MS (ES⁻): 452.4 (M-1), 488.4 (M+Cl). HPLC 純度: 97.36%.

[0357]

スキーム-45

[化63]



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(45e)の調製

ステップ-1: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(45a)の調製

化合物45aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(11mL)中の4-ブromo-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(45f)(500mg、1.87mmol; CAS#: 1246867-53-7)から、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ボロン酸(1d)(702mg、2.80mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、1.1mL、3.17mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(157mg、0.56mmol)及びPd₂(dba)₃(171mg、0.19mmol)を窒素雰囲気下で使用し、120℃で45分間、マイクロ波で加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン/酢酸エチルを0%~100%で用いる溶出]によって精製することで、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(45a)(収量620mg、収率84%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 417.3(M+Na)。

[0358]

ステップ-2: 4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(45b)の調製

化合物45bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(15mL)中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(45a)(600mg、1.52mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(383mg、9.13mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(45b)(収量500mg、収率86%)をオフホワイトの固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73(s, 1H, D₂O交換可能), 8.09(s, 1H), 7.73(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60-7.42(m, 4H), 7.27(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.22(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 1.40(s, 9H)。

[0359]

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(45c)の調製

化合物45cは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(10mL)中の4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(45b)(300mg、0.79mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(184mg、1.03mmol)、DIPEA(0.28mL、1.58mmol)及びHATU(360mg、0.79mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(45c)(収量211mg、収率49%)をピンク色の半固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02(s, 1H, D₂O交換可能), 8.11(s, 1H), 7.77(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.54-

7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 564.5 (M+Na); (ES-): 540.5 (M-1).

【0360】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(45d)の調製

化合物45dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(45c)(210mg、0.39mmol)から、DCM(5mL)中のTFA(0.3mL、3.88mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(45d)(収量114mg、収率67%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.45 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (td, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.04 – 3.89 (m, 5H), 3.79 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0361】

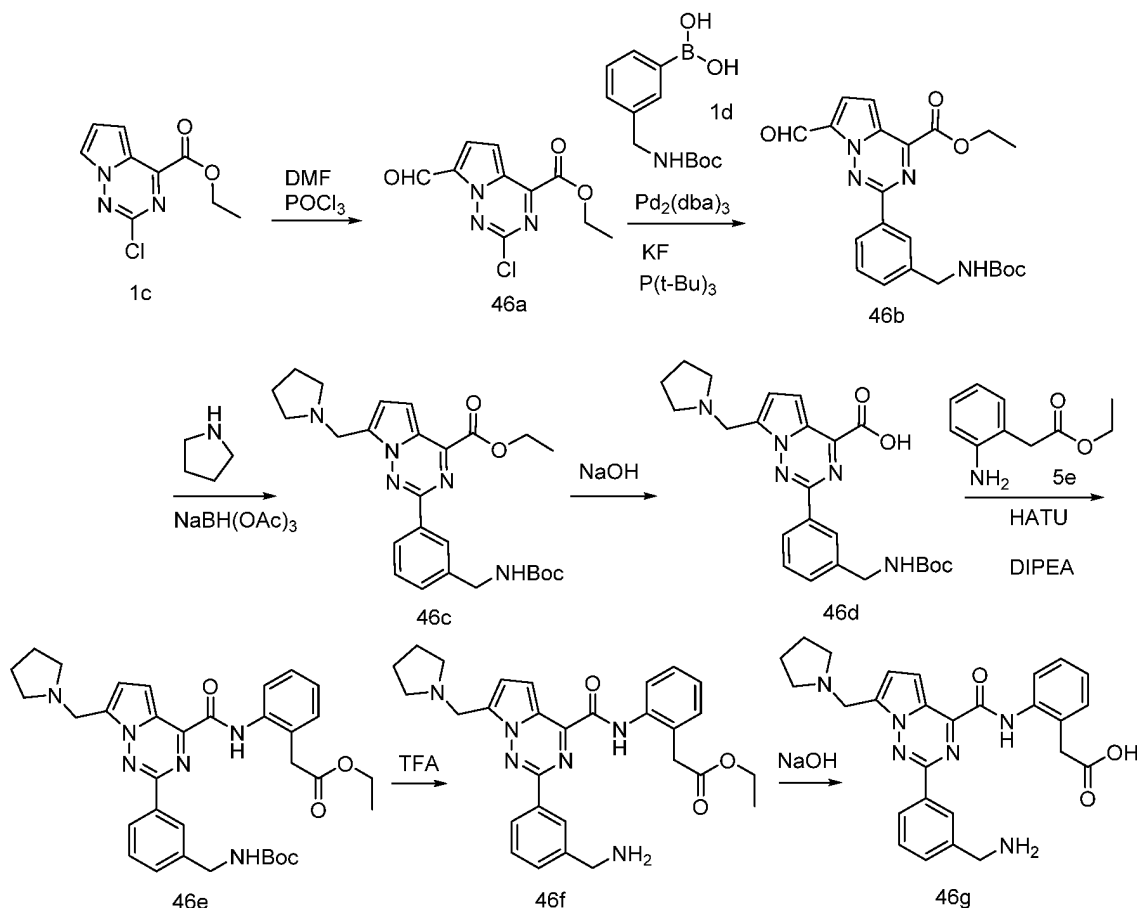
ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(45e)の調製

化合物45eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(45d)(65mg、0.15mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(35mg、0.88mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(45e)(収量29mg、収率48%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.10 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.43 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.18 (s, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 2H), 7.22 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 2H); MS (ES+): 414.3 (M+1); 436.3 (M+Na); (ES-): 412.4 (M-1), 448.4 (M+Cl).

【0362】

スキーム-46

【化 6 4】



2 - (2 - (2 - (3 - (アミノメチル)フェニル) - 7 - (ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (46g) の調製

ステップ-1: 2-クロロ-7-ホルミルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボン酸エチル (46a) の調製

氷水で冷却した密閉管中の POCl_3 (1.239 mL、13.30 mmol) に、DMF (0.515 mL、6.65 mmol) を加え、反応混合物が均質になるまで攪拌した。反応混合物を室温まで温め、2-クロロピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) (300 mg、1.33 mmol) を加え、密閉管中、95℃で5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷冷した NaHCO_3 飽和水溶液 (60 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [ヘキサン/酢酸エチル (1:0~9:1) で溶出するシリカゲル] によって精製して、2-クロロ-7-ホルミルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボン酸エチル (46a) (収量 224 mg、収率 66%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0363】

ステップ-2: 2 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル) - 7 - ホルミルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-カルボン酸エチル (46b) の調製

化合物 46b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、DMF (10 mL) 中の 2-クロロ-7-ホルミルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (46a) (250 mg、0.99 mmol) から、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニルボロン酸 (1d) (371 mg、1.48 mmol)、フッ化カリウム (189 mg、3.25 mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン (1.281 mL、1.28 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (90 mg、0.099 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で一晩加熱することによって、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン/酢酸エチルを 0%~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-ホルミルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (46b) (収量 339 mg、収率 81%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 2H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 12H); MS (ES+): 447.3 (M+1).

【0364】

ステップ 3: 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (46c) の調製

DCE (10 mL) 中の 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-ホルミルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (46b) (150 mg、0.35 mmol) の溶液に、ピロリジン (27.6 mg、0.39 mmol) 及び酢酸 (0.020 mL、0.35 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (90 mg、0.42 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製して、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (46c) (収量 140 mg、収率 83%) を黄色の半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 4H), 1.75 - 1.63 (m, 4H), 1.50 - 1.29 (m, 12H); MS (ES+): 480.4 (M+1); 502.4 (M+Na); (ES-): 478.5 (M-1).

【0365】

ステップ 4: 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (46d) の調製

化合物 46d は、スキーム 4 のステップ 4 に報告する手順に従って、THF/MeOH (10 mL) 中の 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (46c) (140 mg、1.52 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (70 mg、1.75 mmol) の溶液を使用して

、調製した。これをワークアップし、続いて、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 g)、DCM中MeOHを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸 (46d) (収量60mg、収率46%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 – 8.27 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57 – 3.36 (m, 4H), 2.08 – 1.83 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+) : 452.4 (M+1); 474.4 (M+Na); (ES-) : 450.4 (M-1); 486.4 (M+Cl)。

【0366】

ステップ-5: 2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (46e) の調製

化合物46eは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (10 mL) 中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸 (46d) (56mg、0.12mmol) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル (5e) (29mg、0.16mmol)、DIPEA (0.043mL、0.25mmol) 及びHATU (57mg、0.15mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (46e) (収量53mg、収率70%)をピンク色の半固体として得た。MS (ES+) : 613.4 (M+1); 635.4 (M+Na); (ES-) : 611.5 (M-1)。

【0367】

ステップ-6: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (46f) の調製

化合物46fは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (46e) (53mg、0.086mmol) から、DCM (5mL) 中のTFA (0.067mL、0.87mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (46f) (収量27mg、収率61%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H, D₂O交換可能), 9.00 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.71 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (td, J = 7.5, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.14 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.8

10

20

30

40

50

0 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 513.4 (M+1); 535.4 (M+Na).

【0368】

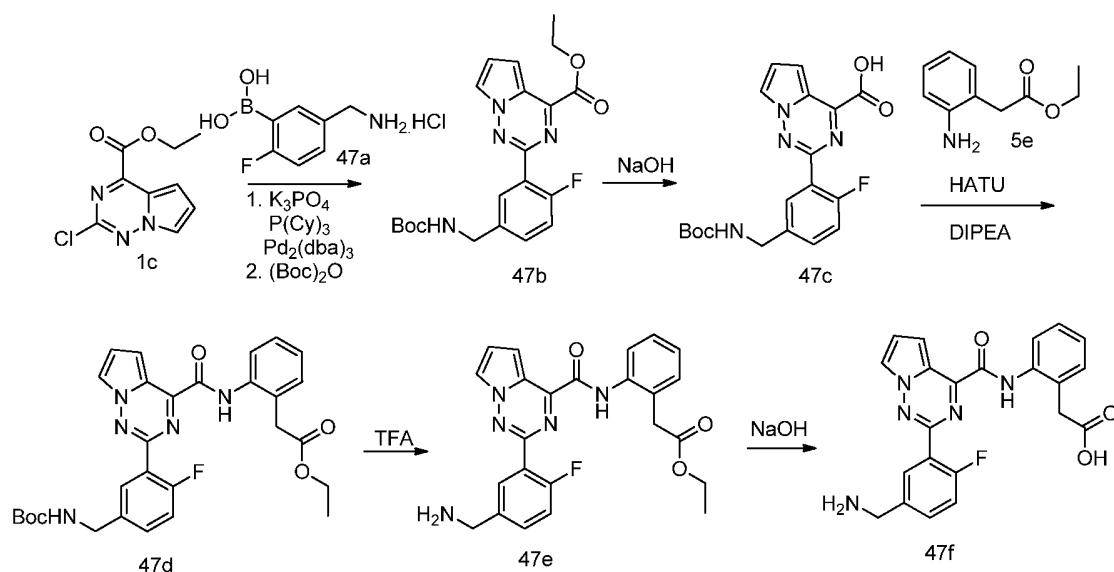
ステップ-7: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(46g)の調製

化合物46gは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL、1:1)中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(46f)(25mg、0.049mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(12mg、0.29mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)-7-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(46g)(収量11mg、収率47%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H, D₂O交換可能), 11.09 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.94 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.80 - 8.60 (m, 4H, 部分的にD₂O交換可能), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 4H), 2.16 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 2H); MS (ES⁺) 485.4 (M+1); (ES⁻) 483.4 (M-1); HPLC純度, 93.69%.

【0369】

スキーム-47

【化65】



2-(2-(2-(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(47f)の調製

ステップ-1: 2-(5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン

酸エチル (47b) の調製

ジオキサン (12 mL) 中の 2-クロロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) (400 mg、1.77 mmol) の溶液に、(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル) ボロン酸塩酸塩 (47a) (546 mg、2.66 mmol; CAS # 1072946-46-3)、三リン酸カリウム 3M 水溶液 (1.182 mL、3.55 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (99 mg、0.355 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162 mg、0.177 mmol) を加えた。混合物を脱気し、アルゴンを充填し、次いで、125℃で30分間、マイクロ波で加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (60 mL) 及び EtOAc (60 mL) で希釈した。二相性層に BOC-無水物 (580 mg、2.66 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。有機層を分離し、水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製して、2-(5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (47b) (収量 0.32 g、0.772 mmol、収率 43.6%) をオレンジ色の泡として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.49 - 7.24 (m, 4H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 12H); MS (ES+): 437.3 (M+Na)

【0370】

ステップ-2: 2-(5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (47c) の調製

化合物 47c は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 中の 2-(5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (47b) (0.32 g、0.772 mmol) から、水酸化ナトリウム (0.772 mL、1.544 mmol、2M 水溶液) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (47c) (収量 0.29 g、収率 97%) を薄オレンジ色の泡として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.43 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 7.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 4.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES-): 385.3 (M-1).

【0371】

ステップ-3: 2-(2-(2-(5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (47d) の調製

化合物 47d は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (3 mL) 中の 2-(5-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (47c) (180 mg、0.47 mmol) から、2-(2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (125 mg、0.7 mmol)、DIPEA (0.24 mL、1.4 mmol) 及び HATU (213 mg、0.56 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc

cを0～60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(47d)(収量0.19g、収率75%)をオレンジ色の泡として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.33 (m, 5H), 7.37 – 7.20 (m, 2H), 4.23 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 548.3 (M+1), 570.3 (M+Na); (ES-): 582.4 (M+Cl).

【0372】

ステップ-4: 2-(2-(2-(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(47e)の調製

化合物47eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(2-(5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(47d)(180mg、0.329mmol)から、TFA(0.025mL、0.329mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(47e)(収量0.045g、収率31%)をHCl塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.49 – 8.32 (m, 4H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 11.1, 8.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -113.01; MS (ES+): 448.3 (M+1), MS (ES-): 482.3 (M+Cl); HPLC 純度94.88%.

【0373】

ステップ-5: 2-(2-(2-(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(47f)の調製

化合物47fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(4mL)中の2-(2-(2-(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(47e)(110mg、0.246mmol)から、NaOHの2M水溶液(0.246mL、0.492mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(5-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(47f)(収量0.045g、収率44%)をHCl塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), 11.12 – 10.76 (m, 1H), 8.66 – 8.55 (m, 1H), 8.51 – 8.33 (m, 4H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.75 – 7.6

10

20

30

40

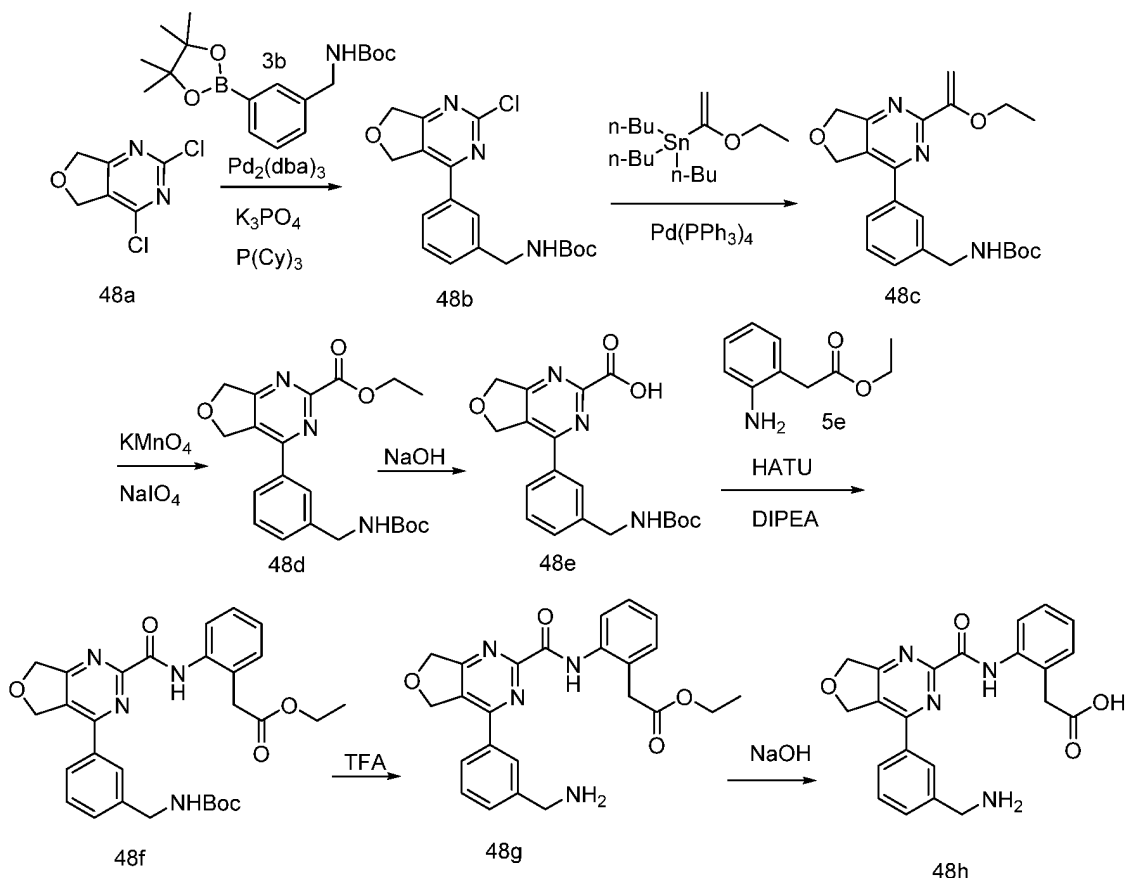
50

5 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 4.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 11.1, 8.5$ Hz, 1H), 7.43–7.34 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 4.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23–4.08 (m, 2H), 3.74 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.49; MS (ES+) 423 (M+1), MS (ES-) 418.3 (M-1); HPLC純度: 97.95 %.

【0374】

スキーム-48

【化66】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(48h)の調製

ステップ1: 3-(2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(48b)の調製

化合物48bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(100mL)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン(48a)(2g、10.47mmol; CAS# 848398-41-4)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(2.49g、7.48mmol)、リン酸三カリウム(5.48mL、16.45mmol、3M水溶液)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.63g、2.24mmol)及びPd₂(dba)₃(0.69g、0.75mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、油浴中120℃で1.5時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、3-(2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン

酸 *tert*-ブチル (48b) (収量 0.72 g、収率 27%) を白色固体として得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 3H), 5.40 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H). MS (ES⁻): 360.4 & 362.3 (M-1).

【0375】

ステップ-2: 3-(2-(1-エトキシビニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (48c) の調製

化合物 48c は、スキーム-1 のステップ-1 に報告する手順に従って、DMF (20 mL) 中の 3-(2-クロロ-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (48b) (0.7 g、1.94 mmol) から、1-エトキシビニルトリー-*n*-ブチルスズ (0.86 mL、2.52 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (0.22 g、0.19 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、3-(2-(1-エトキシビニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (48c) (収量 0.51 g、収率 66%) を白色固体として得た。MS (ES⁺): 398.4 (M+1), 420.3 (M+Na); MS (ES⁻): 396.4 (M-1), 432.4 (M+Cl).

【0376】

ステップ-3: 4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (48d) の調製

化合物 48d は、スキーム-1 のステップ-2 に報告する手順に従って、1,4-ジオキサン (100 mL) 中の 3-(2-(1-エトキシビニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (48c) (0.5 g、1.258 mmol) から、水 (10 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (0.54 g、2.52 mmol) 及び KMnO₄ (0.12 g、0.76 mmol、及び 12 時間後の 2 回目の投入量 0.12 g、0.76 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (48d) (収量 0.28 g、収率 56%) を黄色の固体として得た。MS (ES⁺): 400.3 (M+1), 422.3 (M+Na); MS (ES⁻): 398.4 (M-1).

【0377】

ステップ-4: 4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (48e) の調製

化合物 48e は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF/MeOH (5 mL、1:1) 中の 4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸エチル (48d) (0.28 g、0.70 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.11 g、2.80 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、4-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (48e) (収量 0.16 g、収率 62%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.5

4 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.23 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.41 (s, 9H); MS (ES-): 370.3 (M-1).

【0378】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(48f)の調製

化合物48fは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5mL)中の4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボン酸(48e)(0.16g、0.43mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(0.09g、0.52mmol)、DIPEA(0.15mL、0.86mmol)及びHATU(0.20g、0.52mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(48f)(収量0.17g、収率72%)を白色固体として得た。MS(ES+): 555.3 (M+Na); MS(ES-): 531.6 (M-1).

【0379】

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(48g)の調製

化合物48gは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(48f)(160mg、0.30mmol)から、TFA(0.23mL、3.0mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(48g)(収量0.11g、収率85%)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.62 (s, 3H), 8.19 (m, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.66 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.98 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.01 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); MS(ES+): 433.3 (M+1), 455.3 (M+Na). HPLC純度: 94.03%.

【0380】

ステップ-7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸(48h)の調製

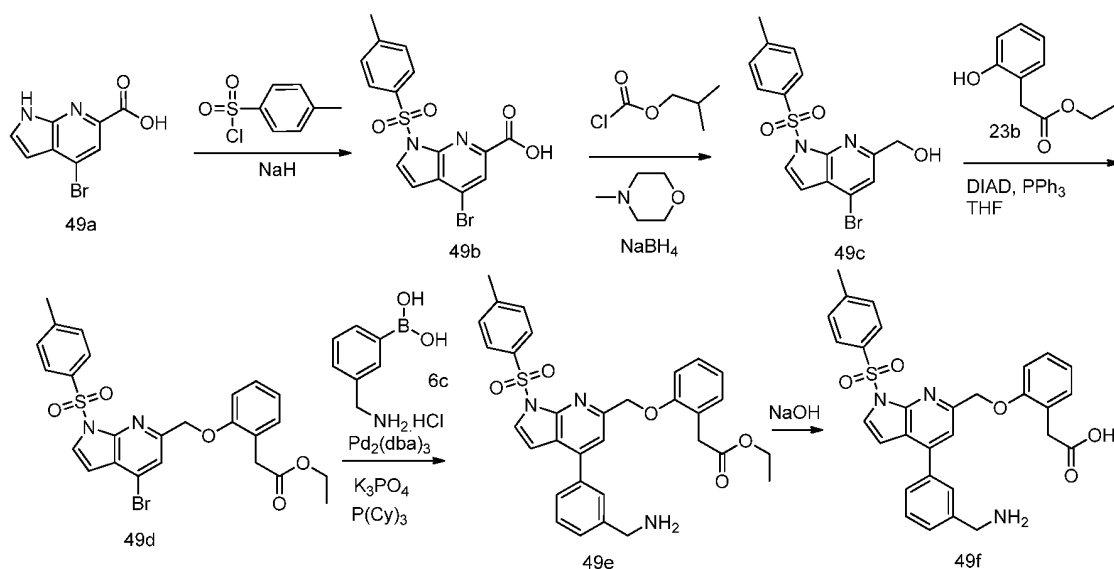
化合物48hは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(48g)(50mg、0.116mmol)から、水(2mL)中のNaOH(18mg、0.462mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相

カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (48 h) (収量 0.016 g、収率 34%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.51 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5, Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5, Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H); MS (ES⁺): 405.3 (M+1), 427.3 (M+Na); MS (ES⁻): 403.3 (M-1), 439.3 (M+Cl). HPLC 純度: 96.60%.

【0381】

スキーム-49

【化67】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (49f) の調製

ステップ-1: 4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸 (49b) の調製

化合物 49b は、スキーム-40 のステップ-1 に報告する手順に従って、DMF (9.5 mL) 中の 4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸 (49a) (0.7 g、2.90 mmol; CAS#: 1190321-81-3) から、NaH (鉱油中 60%、0.29 g、7.26 mmol) 及びトシル-Cl (0.66 g、3.48 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸 (49b) (収量 0.79 g、収率 69%) を黄褐色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES⁻): 393.2 & 395.1 (M-1).

【0382】

ステップ-2: (4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール (49c) の調製

化合物 49c は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、THF (30 mL) 中の 4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カル

ボン酸 (49b) (0.6 g、1.52 mmol) から、N-メチルモルホリン (0.20 mL、1.82 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.24 mL、1.82 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の NaBH_4 (0.17 g、4.55 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、(4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール (49c) (収量 0.27 g、収率 49%) を透明な油として得た。MS (ES+) : 382.5 (M+1) ; MS (ES-) : 415.2 & 417.2 (M+Cl) .

【0383】

ステップ-3 : 2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49d) の調製

化合物 49d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の (4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メタノール (49c) (0.28 g、0.73 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.25 g、0.96 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (0.17 g、0.96 mmol) 及び DIAD (0.19 mL、0.96 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49d) (収量 0.31 g、収率 78%) を無色の油として得た。MS (ES+) : 543.1 & 545.2 (M+1) .

【0384】

ステップ-4 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49e) の調製

化合物 49e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49d) (0.2 g、0.368 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.103 g、0.552 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、0.849 mL、1.104 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.031 g、0.11 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.034 g、0.037 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49e) (収量 0.152 g、収率 73%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 3H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 8.00 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 7.11 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.11 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; MS (ES+) : 570.4 (M+1), 592.3 (M+Na) ; MS (ES-) : 604.4 (M+Cl) . HPLC 純度 : 90.90% .

【0385】

ステップ-5 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-

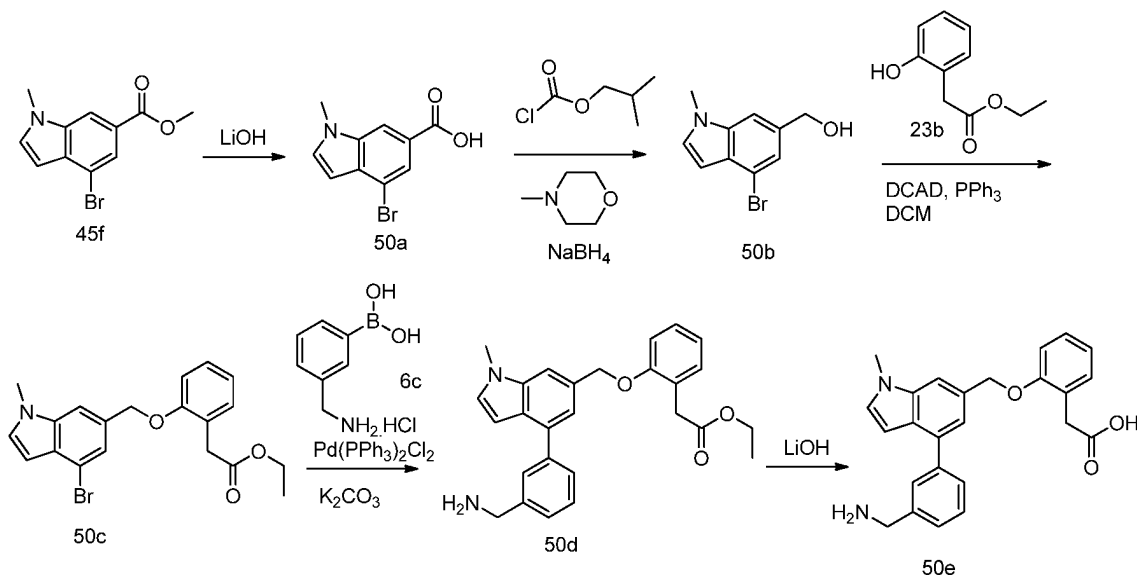
1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(49f)の調製

化合物49fは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(49e)(0.05g、0.088mmol)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(4mg、0.088mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(49f)(収量0.01g、収率21%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29(s, 1H), 8.47(s, 3H), 8.09(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00(d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.70(d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.59(m, 3H), 7.43(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10(d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 4.10(d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 2.35(s, 3H); MS(ES⁺): 542.3(M+1), 564.3(M+Na); MS(ES⁻): 576.4(M+Cl). HPLC純度: 88.38%.

【0386】

スキーム-50

【化68】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(50e)の調製

ステップ1: 4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(50a)の調製

化合物50aは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、THF/MeOH(30mL)中の4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(45f)(3g、11.19mmol)から、水(3mL)中の水酸化リチウム水和物(2.82g、67.1mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップ

し、4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(50a)(収量2.2g、収率77%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.52 – 6.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H). MS (ES-) : 252.1 (M-1).

【0387】

ステップ-2: (4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メタノール(50b)の調製

化合物50bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(50a)(3.7g、14.56mmol)から、THF(100mL)中のN-メチルモルホリン(1.92mL、17.47mmol)、クロロギ酸イソブチル(2.30mL、17.47mmol)及び水中のNaBH₄(1.65g、43.7mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メタノール(50b)(収量2.1g、収率60%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

【0388】

ステップ-3: 2-(2-(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(50c)の調製

化合物50cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(50mL)中の(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メタノール(50b)(1g、4.16mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.42g、5.41mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.98g、5.41mmol)及びジ-4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、1.99g、5.41mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(50c)(収量0.66g、収率39%)を無色の油として得た。MS (ES+) : 424.2 & 426.1 (M+Na).

【0389】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(50d)の調製

化合物50dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(50c)(0.65g、1.62mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.45g、2.42mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(0.67g、4.85mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.17g、0.24mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(50d)(収量0.16g、収率23%)を白色固体として得た。MS (ES+) : 429.3 (M+1).

【0390】

10

20

30

40

50

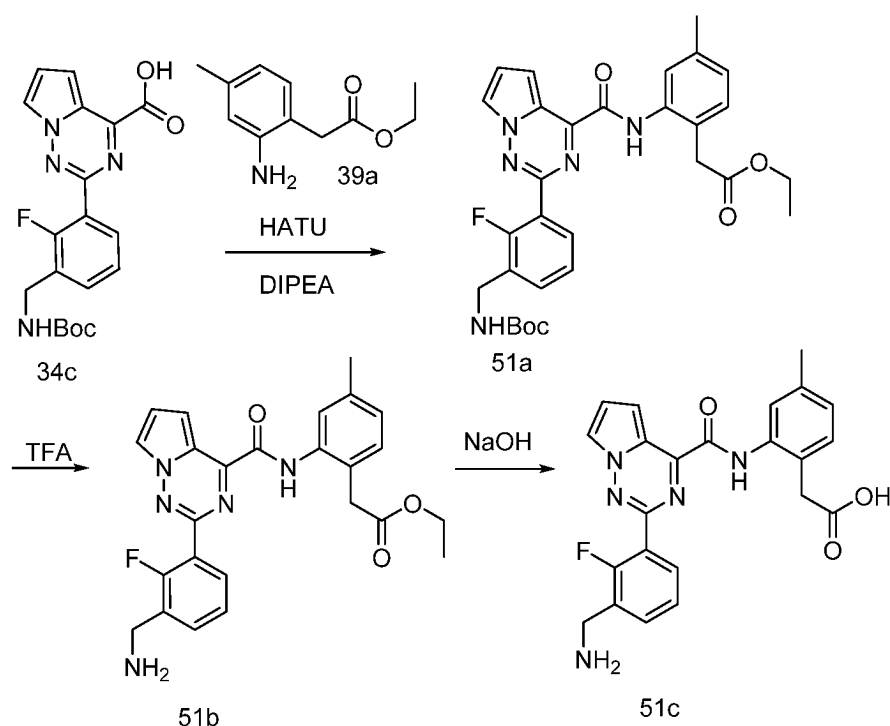
ステップ５：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５０e）の調製

化合物５０eは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、THF／MeOH（８mL）中の２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５０d）（０．１６g、０．３７３mmol）から、水（２mL）中の水酸化リチウム水和物（０．０７８g、１．８６７mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（５０g）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）フェニル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（５０e）（収量０．０４５g、収率３０％）を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-*d*₆）δ ８．３４（s，３H），７．８１（s，１H），７．７２－７．６５（m，１H），７．５９（m，２H），７．５４（d，*J*＝７．６Hz，１H），７．５１－７．４６（m，１H），７．４５（d，*J*＝３．１Hz，１H），７．２７－７．２２（m，２H），７．２１（s，１H），７．１１（d，*J*＝８．１Hz，１H），６．９３－６．８６（m，１H），６．６４（d，*J*＝３．２Hz，１H），５．２８（s，２H），４．１３（s，２H），３．８４（s，３H），３．６０（s，２H）；MS（ES⁺）：４０１．３（*M*＋１），４２３．３（*M*＋Na）；MS（ES[−]）：３９９．３（*M*−１），４３５．３（*M*＋Cl）。HPLC純度：９８．５０％。

【０３９１】

スキーム－５１

【化６９】



２－（２－（２－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ピロロ〔２，１－f〕〔１，２，４〕トリアジン－４－カルボキサミド）－４－メチルフェニル）酢酸（５１c）の調製

ステップ－１：２－（２－（２－（３－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）ピロロ〔２，１－f〕〔１，２，４〕トリアジン－

4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (51a) の調製

化合物51aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (3 mL) 中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(34c) (0.1 g、0.259 mmol) から、2-(2-アミノ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39a) (118 mg、0.611 mmol)、DIPEA (0.136 mL、0.776 mmol) 及びHATU (118 mg、0.311 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAcによる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (51a) (収量0.1 g、収率69%) をオレンジ色の泡として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0392]

ステップ-2: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (51b) の調製

化合物51bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (3 mL) 中の2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (51a) (0.1 g、0.178 mmol) から、TFA (0.137 mL、1.78 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (51b) (収量0.028 g、収率34%) をHCl塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.52 – 8.32 (m, 5H), 7.75 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -116.69; MS (ES⁺): 462.3 (M+1), 484.3 (M+Na); MS (ES⁻): 460.4 (M-1), 496.4 (M+Cl); HPLC 純度99.65%

[0393]

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢酸 (51c) の調製

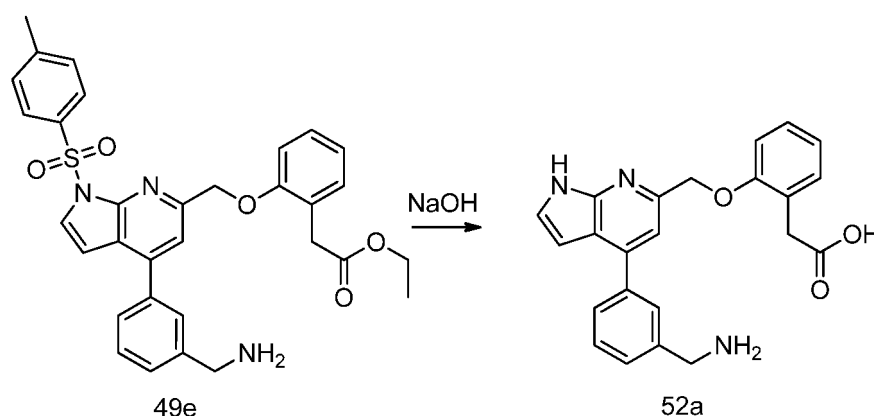
化合物51cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (4 mL) 中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) 酢

酸エチル (51b) (0.07 g、0.152 mmol) から、水酸化ナトリウム (0.152 mL、0.303 mmol、2 M 水溶液) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸 (51c) (収量 0.025 g、収率 38.0%) を HCl 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.52-8.31 (m, 4H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -116.59; MS (ES⁺): 434.3 (M+1), MS (ES⁻): 432.3 (M+Cl); HPLC 純度 97.76%.

【0394】

スキーム-52

【化70】



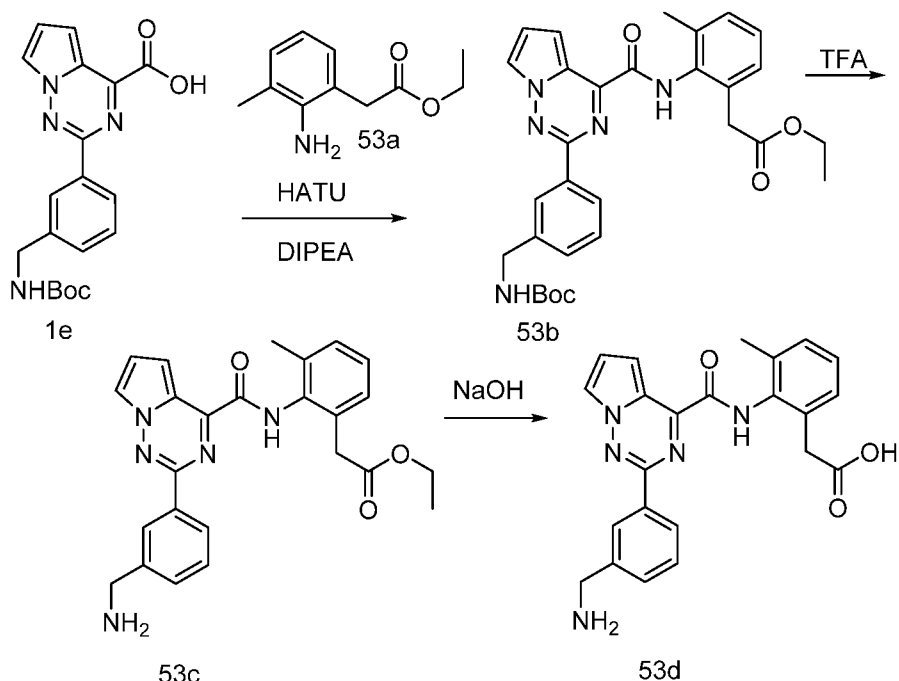
2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (52a) の調製

化合物 52a は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49e) (0.04 g、0.070 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.028 g、0.702 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (52a) (収量 0.012 g、収率 44%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.36 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H); MS (ES⁺): 388.3 (M+1); MS (ES⁻): 386.4 (M-1), 422.3 (M+Cl). HPLC 純度: 91.49%.

【0395】

スキーム-53

【化71】



10

20

2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸(53d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル(53b)の調製

化合物53bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(1e)(0.18g、0.489mmol)から、2-(2-アミノ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(53a)(113mg、0.586mmol、CAS#1261751-05-6)、DIPEA(0.256mL、1.466mmol)及びHATU(223mg、0.586mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル(53b)(収量0.21g、収率79%)をオレンジ色の泡として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(s, 1H), 8.51(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.37-8.32(m, 1H), 7.56-7.47(m, 3H), 7.43(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.20(m, 4H), 4.26(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74(s, 2H), 2.29(s, 3H), 1.41(s, 9H), 0.89(t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

40

【0396】

ステップ-2: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチ

50

ル (53c) の調製

化合物 53c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の 2- (2- (2- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) -3-メチルフェニル) 酢酸エチル (53b) (200 mg、0.368 mmol) から、TFA (0.283 mL、3.68 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (2- (3- (アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) -3-メチルフェニル) 酢酸エチル (53c) (収量 0.035 g、収率 22%) を HCl 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.47 (s, 4H), 8.36 (dt, J = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

【0397】

ステップ-3: 2- (2- (2- (3- (アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) -3-メチルフェニル) 酢酸 (53d) の調製

化合物 53d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (4 mL) 中の 2- (2- (2- (3- (アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) -3-メチルフェニル) 酢酸エチル (53c) (0.12 g、0.271 mmol) から、水酸化ナトリウム (0.135 mL、0.271 mmol、2 M 水溶液) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (2- (3- (アミノメチル) フェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) -3-メチルフェニル) 酢酸 (53d) (収量 0.07 g、0.168 mmol、収率 62.3%) を HCl 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.67 - 8.56 (m, 2H), 8.44 - 8.28 (m, 4H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). MS (ES+) 416.3 (M+1), MS (ES-) 414.4 (M-1); HPLC 純度 98.00%.

【0398】

スキーム-54

10

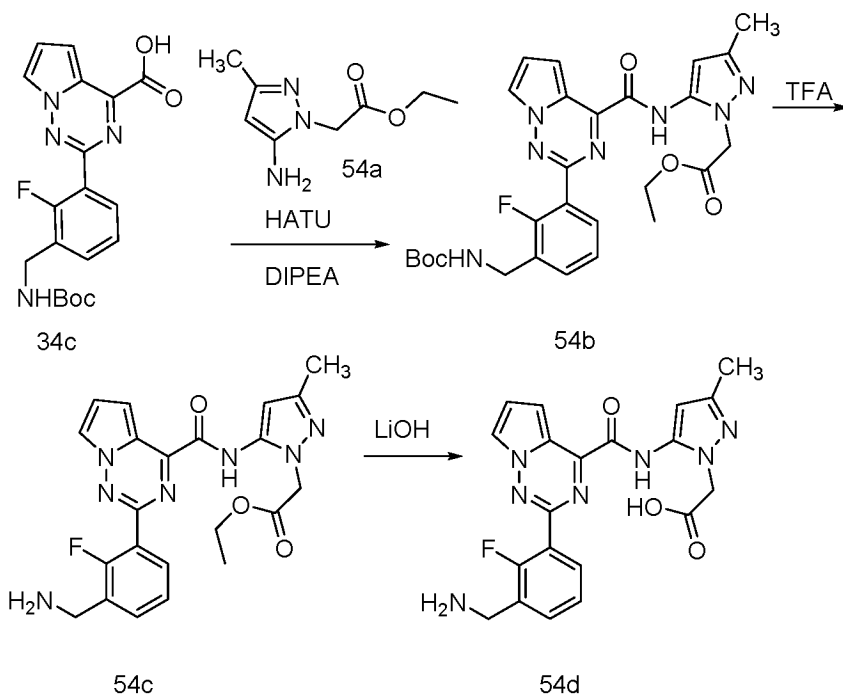
20

30

40

50

【化 7 2】



2-（5-（2-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）ピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-カルボキサミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸（54d）の調製

ステップ-1：2-（5-（2-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-2-フルオロフェニル）ピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-カルボキサミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸エチル（54b）の調製

化合物54bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF（10 mL）中の2-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-2-フルオロフェニル）ピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-カルボン酸（34c）（150 mg、0.388 mmol）から、2-（5-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸エチル（54a）（75 mg、0.388 mmol；CAS # 956440-82-7）、DIPEA（0.203 mL、1.165 mmol）及びHATU（221 mg、0.582 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（12 g）、DCM／メタノール（1：0～19：1）による溶出〕によって精製することで、2-（5-（2-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-2-フルオロフェニル）ピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-カルボキサミド）-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸エチル（54b）（収量0.19 g、収率89%）を茶色の固体として得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 10.85（s，1H），8.40（s，1H），8.26-8.15（m，1H），7.57-7.42（m，3H），7.36（t，J = 7.7 Hz，1H），7.32-7.24（m，1H），6.29（s，1H），5.01（s，2H），4.28（d，J = 6.3 Hz，2H），4.08（q，J = 7.1 Hz，2H），2.17（s，3H），1.40（s，9H），1.11（t，J = 7.1 Hz，3H）；¹⁹F NMR（282 MHz，DMSO-d₆）δ -119.39；MS（ES+）552.3（M+1）；（ES-）550.4（M-1）。

【0399】

ステップ-2: 2-(5-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(54c)の調製

化合物54cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(15 mL)中の2-(5-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(54b)(0.18 g、0.326 mmol)から、TFA(1.01 mL、13.05 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(5-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(54c)(収量0.14 g、収率95%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87(s, 1H), 8.52-8.42(m, 1H), 8.38(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29(s, 3H), 7.77-7.67(m, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.32(dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 5.01(s, 2H), 4.22(s, 2H), 4.09(q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.11(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -116.54; MS(ES+): 452.3(M+1), 474.3(M+Na); MS(ES-): 450.4(M-1).

【0400】

ステップ-3: 2-(5-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(54d)の調製

化合物54dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(20 mL、1:1)中の2-(5-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチル(54c)(0.129 g、0.286 mmol)から、水(10 mL)中の水酸化リチウム水和物(73.4 mg、1.714 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(5-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸(54d)(収量47 mg、収率39%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63(s, 1H), 8.80(s, 3H), 8.49-8.39(m, 1H), 8.16(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.43(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 4.66(s, 2H), 4.14(s, 2H), 2.15(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -115.10; MS(ES-): 422.4(M-1).

【0401】

スキーム-55

10

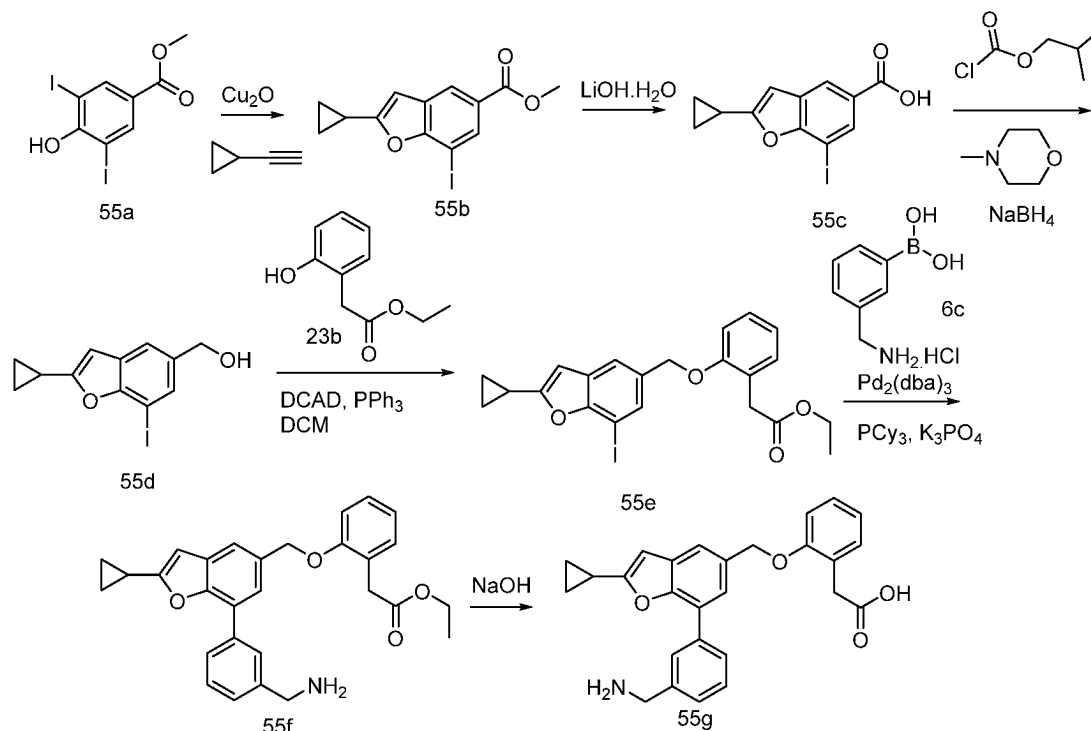
20

30

40

50

【化 7 3】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(55g)の調製

ステップ1：2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(55b)の調製

ピリジン(10 mL)中の4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル(55a)(3 g、7.43 mmol、CAS # 3337-66-4)の溶液に、エチニルシクロプロパン(0.49 g、7.43 mmol、CAS # 6746-94-7)及び酸化銅(I)(0.53 g、3.71 mmol)を加えた。混合物を脱気し、アルゴンを充填し、室温で10分間攪拌し、密閉フラスコ中、125℃で3時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、1 N HCl水溶液(4×100 mL)、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24 g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製して、2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(55b)(収量1.6 g、収率63%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(s, 2H), 6.85(s, 1H), 2.24-2.14(m, 1H), 1.11-1.03(m, 2H), 0.97-0.90(m, 2H); MS(ES⁺): 365.1(M+Na); (ES⁻): 341.1(M-1).

【0402】

ステップ2：2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸(55c)の調製

化合物55cは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10 mL)中の2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(55b)(1.3 g、3.80 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.32 g、7.60 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸(55c)(収量1.19 g、収率95%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DM

S O-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.06 (dt, J = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 0.97 – 0.87 (m, 2H).

【0403】

ステップ-3: (2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル) メタノール (55d) の調製

化合物55dは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸 (55c) (1.16 g、3.54 mmol) から、THF (50 mL) 中のN-メチルモルホリン (0.47 mL、4.2 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.56 mL、4.24 mmol) 及び水 (2.0 mL) 中のNaBH₄ (0.40 g、10.61 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル) メタノール (55d) (収量1.02 g、収率92%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D₂O交換可能), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.09 – 0.98 (m, 2H), 0.93 – 0.85 (m, 2H); MS (ES+): 337.3 (M+Na).

【0404】

ステップ-4: 2-(2-(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (55e) の調製

化合物55eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル) メタノール (55d) (850 mg、2.71 mmol) から、トリフェニルホスフィン (781 mg、2.98 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (536 mg、2.98 mmol) 及びジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、1093 mg、2.98 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (55e) (収量800 mg、収率62%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 1H), 1.14 – 0.98 (m, 5H), 0.96 – 0.83 (m, 3H); MS (ES+): 499.1 (M+Na); (ES-): 475.3 (M-1).

【0405】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (55f) の調製

化合物55fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の2-(2-(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (55e) (250 mg、0.53 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (148 mg、0.787 mmol)、リン酸三カリウム (3 M水溶液、0.30 mL、0.89 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (44.2 mg、0.16 mmol) 及びPd₂(dba)₃ (48 mg、0.052 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ

波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH (9:1、v/v) を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (55f) (収量 120 mg、収率 32%) を遊離塩基として得た。70 mg の遊離塩基を逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製して、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (55f) (収量 25 mg、収率 30%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.95 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.66-7.45 (m, 5H), 7.32-7.17 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.07-0.96 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 2H); MS (ES+): 456.3 (M+1); (ES-): 490.3 (M+Cl).

【0406】

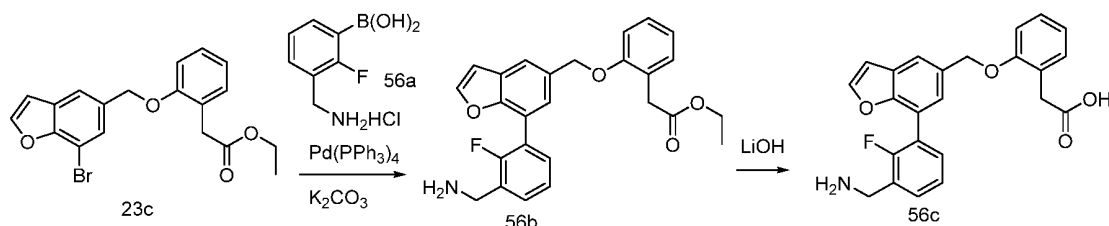
ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (55g) の調製

化合物 55g は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (3 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (55f) (50 mg、0.11 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (21.9 mg、0.55 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100%] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (55g) (収量 21 mg、収率 45%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.43 (s, 2H, D₂O 交換可能), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.49 (m, 4H), 7.29-7.17 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H); MS (ES+): 428.3 (M+1); 450.4 (M+Na); (ES-): 426.4 (M-1), 462.3 (M+Cl).

【0407】

スキーム-56

【化74】



10

20

30

40

50

2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (56c) の調製

ステップ-1: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (56b) の調製

化合物56bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の2- (2- ((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (23c) (250 mg、0.64 mmol) から、(3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ボロン酸塩酸塩 (56a) (198 mg、0.96 mmol; CAS # 1072946-44-1)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (148 mg、0.128 mmol)、水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (266 mg、1.93 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、150℃で55分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc / MeOH (9:1、v/v) を0~100%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (56b) (収量125 mg、収率45%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.52; MS (ES+): 434.3 (M+1).

[0408]

ステップ-2: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (56c) の調製

化合物56cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH / THF (3 mL) 中の2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (56b) (65 mg、0.15 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (25.2 mg、0.60 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (56c) (収量26 mg、収率43%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 - 8.08 (m, 1H, D₂O交換可能), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES+): 406.3 (M+1); 428.3 (M+Na); (ES-): 404.4 (M-1), 440.3 (M+Cl).

[0409]

スキーム-57

10

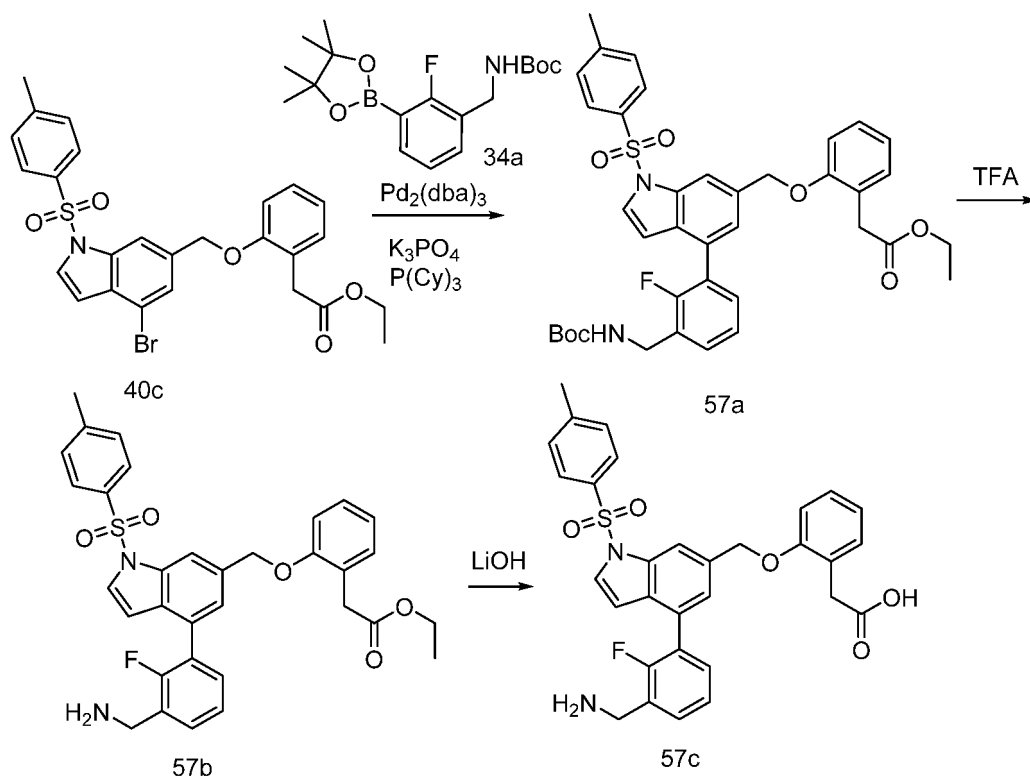
20

30

40

50

【化 7 5】



10

20

2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(57c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(57a)の調製

化合物57aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((4-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(40c)(500mg、0.92mmol)から、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(34a)(0.49g、1.38mmol)、リン酸三カリウムの3M水溶液(0.52mL、1.57mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(78mg、0.277mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80mg、0.09mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(57a)(収量0.36g、収率57%)を白色固体として得た。MS(ES+): 709.4(M+Na), MS(ES-): 685.4(M-1), 721.5(M+Cl). [0410]

30

40

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(57b)の調製

化合物57bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5m

50

L) 中の 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (57a) (0.35 g, 0.51 mmol) から、TFA (0.39 mL, 5.1 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (57b) (収量 0.15 g, 収率 50%) を黄色の固体として得た。MS (ES+) : 587.3 (M+1), MS (ES-) : 621.4 (M+Cl)。

10

【0411】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (57c) の調製

化合物 57c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (10 mL, 1:1) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (57b) (100 mg, 0.17 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (40 mg, 1.02 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (57c) (収量 0.02 g, 収率 16%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 3H), 8.13 (m, 2H), 8.00 - 7.86 (m, 3H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.68 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.11 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.79; MS (ES+) : 559.2 (M+1), 581.3 (M+Na); MS (ES-) : 557.4 (M-1)。

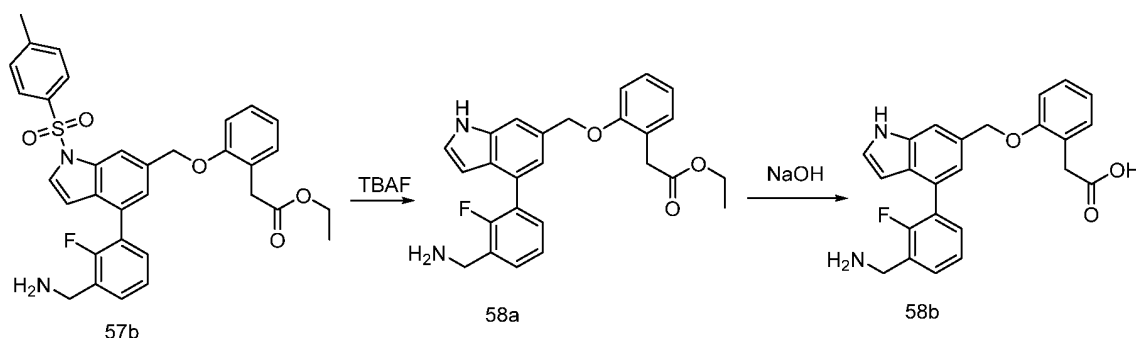
20

30

【0412】

スキーム-58

【化76】



40

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (58b) の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (58a) の調製

THF (5 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (

50

57b) (0.31 g、0.53 mmol) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.38 g、5.28 mmol) を加えた。混合物を THF 中 90℃ で 6 時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc (60 mL) で希釈し、水 (3×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 0~60% EtOAc/MeOH (9:1) を 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (58a) (収量 0.12 g、収率 53%) を紫色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.52 (bs, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.80; MS (ES⁺): 433.3 (M+1), 455.3 (M+Na); MS (ES⁻): 467.3 (M+Cl). HPLC 純度: 92.85%.

[0413]

ステップ-2: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (58b) の調製

化合物 58b は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (5 mL、1:1) 中の 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (58a) (30 mg、0.07 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (10 mg、0.28 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 g)、DCM 中 DMA80 を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (58b) (収量 0.01 g、収率 43%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1082 (bs, 1H); 11.31 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.57 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.65; MS (ES⁺) 405.3 (M+1), 427.2 (M+Na); MS (ES⁻): 439.3 (M+Cl). HPLC 純度: 94.55%.

[0414]

スキーム-59

10

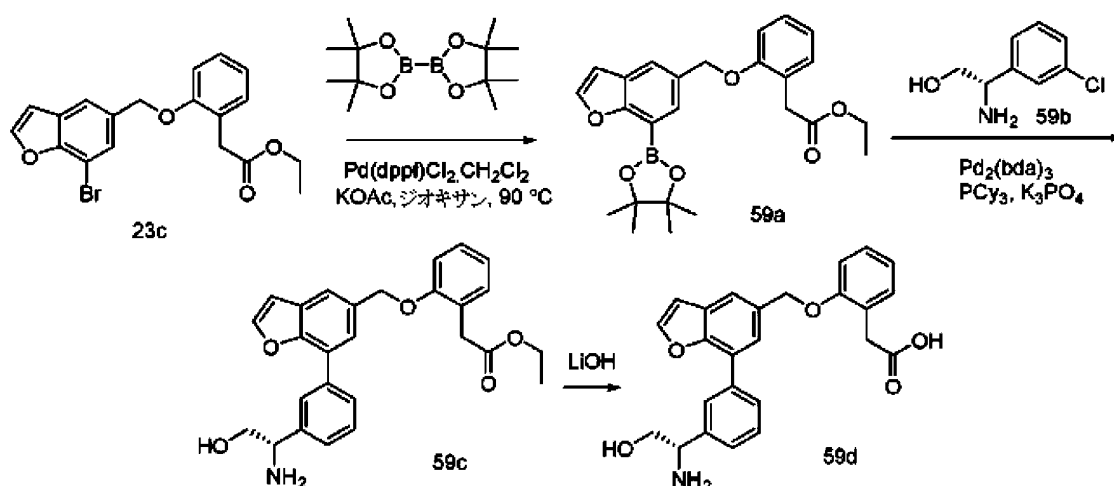
20

30

40

50

【化 77】



(S)-2-(2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(59d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)の調製

無水ジオキサソラン(150 mL)中の2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23c)(8.9 g、22.87 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(8.71 g、34.3 mmol、CAS#: 73183-34-3)及び酢酸カリウム(6.73 g、68.6 mmol)の脱気溶液に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(1.87 g、2.29 mmol)を加えた。得られた混合物を脱気し、アルゴンを充填し、90 °Cで一晩攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc(400 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄した。水層をEtOAc(100 mL×2)で再抽出した。有機層を合わせ、水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80 g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(収量9 g、収率90%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.17(m, 2H), 7.10(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98-6.87(m, 2H), 5.17(s, 2H), 4.00(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 1.34(s, 12H), 1.05(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0415】

ステップ-2: (S)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59c)の調製

化合物59cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソラン(6 mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(450 mg、1.03 mmol)から、(S)-2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール(59b)(301 mg、1.75 mmol; CAS# 66361

1-73-2)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.58mL、1.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(87mg、0.31mmol)及びPd₂(dba)₃(94mg、0.10mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59c)(収量253mg、収率55%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74(s, 3H, D₂O交換可能), 8.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93(dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70-7.54(m, 3H), 7.34-7.19(m, 2H), 7.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97-6.87(m, 1H), 5.66(t, J = 5.0 Hz, 1H, D₂O交換可能), 5.26(s, 2H), 4.38(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 446.3(M+1); 468.4(M+Na); (ES-): 480.3(M+Cl)。

【0416】

ステップ-3: (S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(59d)の調製

化合物59dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL)中の(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59c)(96mg、0.22mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(36mg、0.86mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(59d)(収量65mg、収率72%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25(s, 1H, D₂O交換可能), 8.59(s, 3H, D₂O交換可能), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97-7.87(m, 1H), 7.77(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.54(m, 2H), 7.28-7.20(m, 2H), 7.14-7.03(m, 2H), 6.97-6.78(m, 1H), 5.62(bs, 1H, D₂O交換可能), 5.28(s, 2H), 4.46-4.33(m, 1H), 3.86-3.73(m, 2H), 3.60(s, 2H); MS(ES+): 418.3(M+1); 440.3(M+Na); (ES-): 416.4(M-1), 452.3(M+Cl)。

【0417】

スキーム-60

10

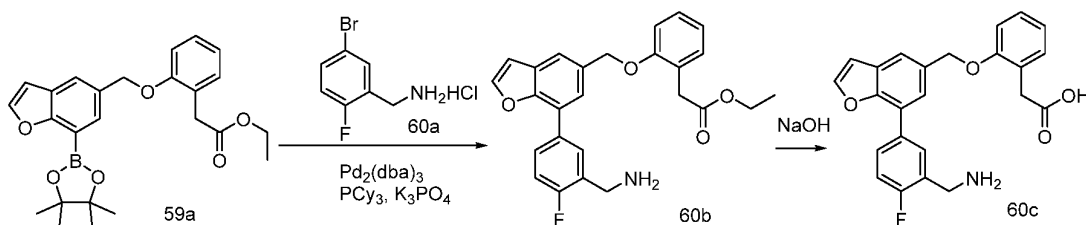
20

30

40

50

【化 78】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(60c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(60b)の調製

化合物60bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソラン(3mL)中の2-((2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(300mg、0.69mmol)から、(5-ブromo-2-フルオロフェニル)メタンアミン塩酸塩(60a)(248mg、1.03mmol、CAS#202865-69-8)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.85mL、2.54mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(58mg、0.21mmol)及びPd₂(dba)₃(63mg、0.069mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(60b)(収量165mg、収率55%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54(s, 3H, D₂O交換可能), 8.16-8.07(m, 2H), 8.03-7.92(m, 1H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.52-7.41(m, 1H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.96-6.87(m, 1H), 5.24(s, 2H), 4.16(s, 2H), 3.94(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 0.99(t, J=7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -117.93; MS(ES+): 434.3(M+1); 476.4(M+Na); (ES-): 468.3(M+Cl).

【0418】

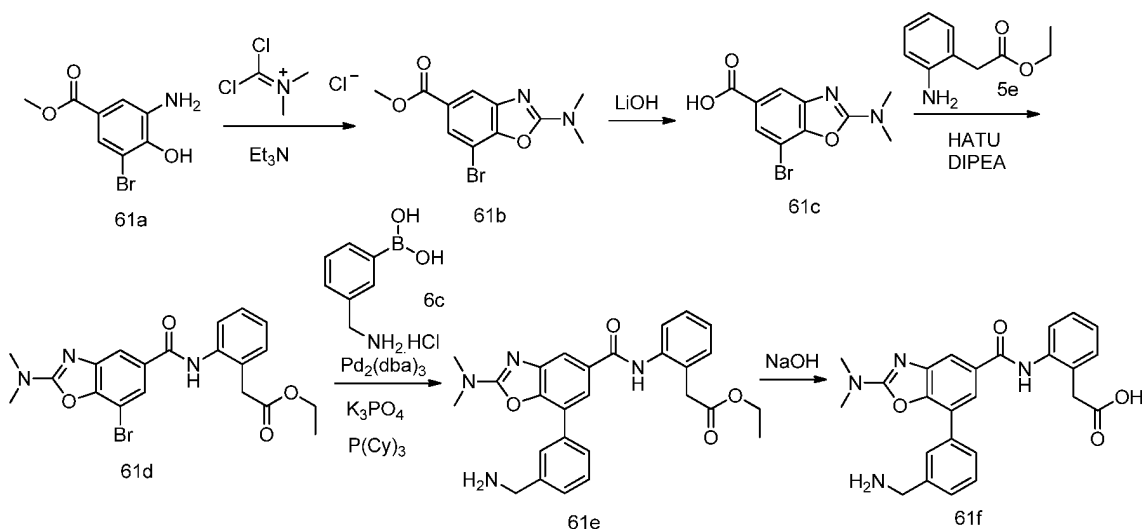
ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(60c)の調製

化合物60cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(3mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(60b)(65mg、0.15mmol)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(24mg、0.6mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(60c)(収量36mg、収率59%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(s, 3H, D₂O交換可能), 8.18-8.10(m, 2H), 8.05-7.96

(m, 1H), 7.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.03; MS (ES+): 406.3 (M+1); (ES-): 404.3 (M-1); 440.3 (M+Cl).
【0419】

スキーム－61

【化79】



2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (ジメチルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (61f) の調製

ステップ－1：7-ブロモ-2- (ジメチルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸メチル (61b) の調製

DCM (10 mL) 中の3-アミノ-5-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (61a) (0.2 g、0.81 mmol; CAS # 260249-10-3) の溶液に、N- (ジクロロメチレン) -N-メチルメタンアミニウムクロリド (0.26 g、1.63 mmol) 及びトリエチルアミン (0.34 mL、2.44 mmol) を加えた。反応混合物を2時間還流加熱し、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を EtOAc 中に溶解し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を0～60%で用いる溶出] によって精製して、7-ブロモ-2- (ジメチルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸メチル (61b) (収量0.22 g、収率90%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (s, 6H); MS (ES+): 299.1 & 301.1 (M+1).
【0420】

ステップ－2：7-ブロモ-2- (ジメチルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸 (61c) の調製

化合物 61c は、スキーム－1のステップ－6に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の7-ブロモ-2- (ジメチルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸メチル (61b) (220 mg、0.735 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.185 g、4.41 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、7-ブロモ-2- (ジメチルアミノ) ベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸 (61c) (収量0.18 g、収率86%) を白色固体として得た。¹

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.14 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.16 (s, 6H); MS (ES $^-$): 283.1 (M-1).

【0421】

ステップ-3: 2-(2-(7-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(61d)の調製

化合物61dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5 mL)中の7-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボン酸(61c)(180 mg、0.76 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(0.14 g、0.76 mmol)、HATU(0.29 g、0.76 mmol)及びDIPEA(0.22 mL、1.26 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(61d)(収量0.17 g、収率60%)を白色固体として得た。MS (ES $^-$): 444.3 & 446.2 (M-1), 482.2 & 484.1 (M+Cl).

【0422】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(61e)の調製

化合物61eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3 mL)中の2-(2-(7-ブロモ-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(61d)(90 mg、0.2 mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(60 mg、0.3 mmol)、リン酸三カリウム(3 M水溶液、0.2 mL、0.61 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(20 mg、0.06 mmol)及びPd₂(dba)₃(20 mg、0.06 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(61e)(収量0.03 g、収率30%)を白色固体として得た。MS (ES $^+$): 473.3 (M+1), MS (ES $^-$): 471.4 (M-1).

【0423】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(61f)の調製

化合物61fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(5 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(61e)(20 mg、0.04 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化ナトリウム(7 mg、0.17 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(61f)(収量0.01 g、収率59%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.60 (s, 3

10

20

30

40

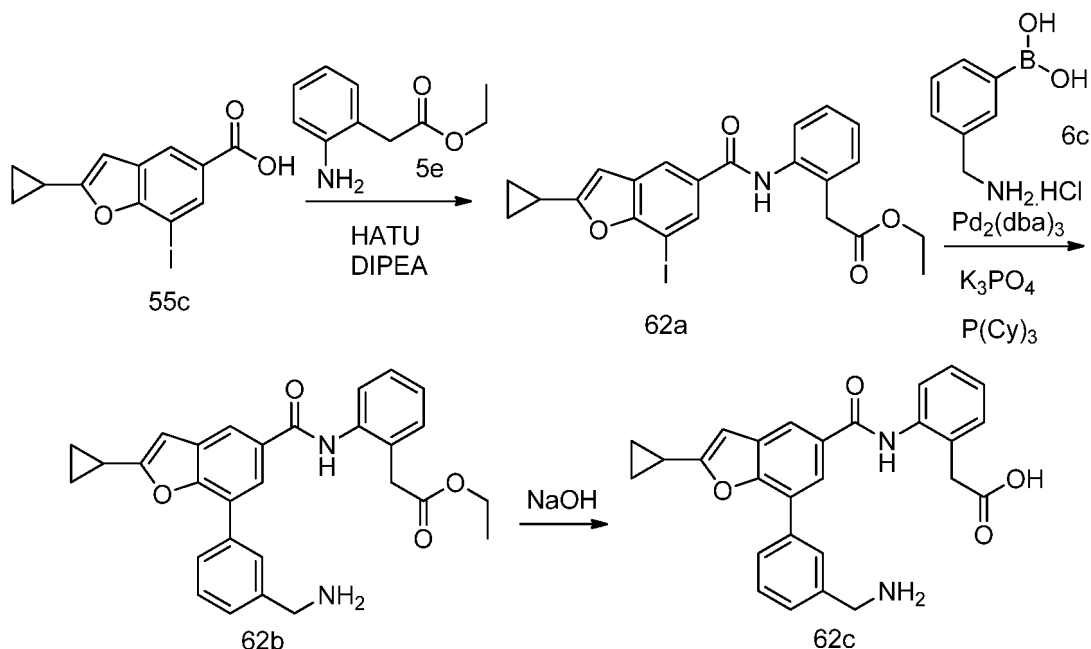
50

H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 5.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.14 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.21 (s, 6H); MS (ES+): 445.3 (M+1), 467.3 (M+Na); MS (ES-): 443.3 (M-1), 439.3 (M+Cl). HPLC 純度: 98.13%.

【0424】

スキーム-62

【化80】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(62c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(62a)の調製

化合物62aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(10 mL)中の2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸(55c)(185 mg、0.56 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(121 mg、0.68 mmol)、HATU(257 mg、0.68 mmol)及びDIPEA(0.20 mL、1.13 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(62a)(収量145 mg、収率53%)を半固体として得た。MS(ES+): 490.2 (M+1); 512.2 (M+Na); (ES-): 488.2 (M-1)。

【0425】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(62b)の調製

化合物62bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3 mL)中の2-(2-(2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(62a)(160 mg、0.33 mmol)から、3-

10

20

30

40

50

(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(92mg、0.49mmol)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.40mL、1.21mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(28mg、0.098mmol)及びPd₂(dba)₃(30mg、0.033mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1%HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(62b)(収量86mg、収率56%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12(s, 1H, D₂O交換可能), 8.44(s, 3H, D₂O交換可能), 8.15-8.11(m, 1H), 8.11-8.07(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.99-7.92(m, 1H), 7.68-7.52(m, 2H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.29-7.21(m, 1H), 6.82(s, 1H), 4.15(s, 2H), 3.95(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78(s, 2H), 2.28-2.16(m, 1H), 1.12-1.03(m, 2H), 1.03-0.93(m, 5H); MS(ES+): 469.3(M+1); (ES-): 503.4(M+Cl).

[0426]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(62c)の調製

化合物62cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(3mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(62b)(53mg、0.11mmol)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(18mg、0.45mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1%HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(62c)(収量15mg、収率31%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37(s, 1H, D₂O交換可能), 10.17(s, 1H, D₂O交換可能), 8.41(s, 3H, D₂O交換可能), 8.14(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05-8.00(m, 1H), 8.00-7.92(m, 1H), 7.67-7.52(m, 2H), 7.51-7.44(m, 1H), 7.37-7.28(m, 2H), 7.22(td, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 4.15(s, 2H), 3.69(s, 2H), 2.28-2.13(m, 1H), 1.11-1.01(m, 2H), 1.01-0.92(m, 2H); MS(ES+): 441.3(M+1); 463.3(M+Na); (ES-): 439.4(M-1); HPLC純度: 98.99%.

[0427]

スキーム-63

10

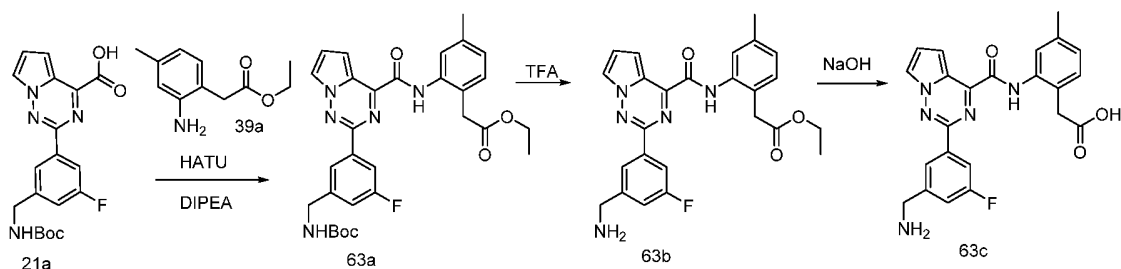
20

30

40

50

【化 8 1】



10

2-((2-((2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸(63c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(63a)の調製

化合物63aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(21a)(0.15g、0.388mmol)から、2-(2-アミノ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(39a)(90mg、0.466mmol)、DIPEA(0.20mL、1.165mmol)及びHATU(0.177g、0.466mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-((2-((2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(63a)(収量0.17g、収率78%)をオレンジ色の泡として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.85(s, 1H), 8.37(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.33(d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.62-7.54(m, 3H), 7.33-7.19(m, 3H), 7.13-7.06(m, 1H), 4.27(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 2.36(s, 3H), 1.42(s, 9H), 1.00(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -113.24; MS(ES+): 562.4(M+1), 584.3(M+Na), (ES-): 560.5(M-1).

20

30

【0428】

ステップ-2: 2-((2-((2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(63b)の調製

化合物63bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(3mL)中の2-((2-((2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(63a)(0.17g、0.303mmol)から、TFA(0.02mL、0.30mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(63b)

40

50

(収量 0.036 g、収率 26%) を HCl 塩として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.58 – 8.47 (m, 1H), 8.45 – 8.34 (m, 2H), 8.27 (s, 3H), 7.63 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.48; MS (ES+): 462.3 (M+1); MS (ES-): 496.3 (M+Cl).

【0429】

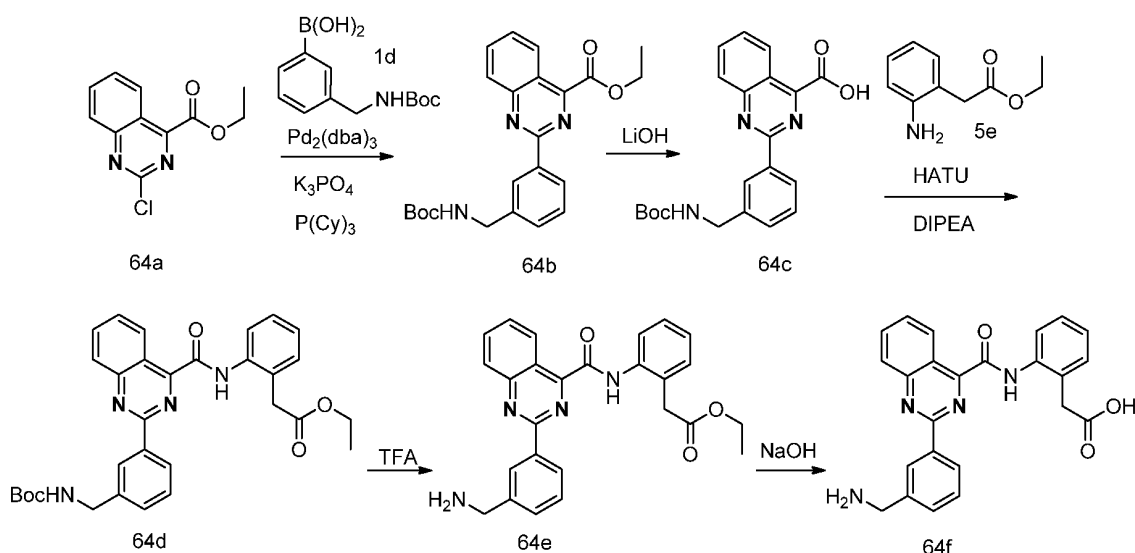
ステップ-3: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸(63c)の調製

化合物 63c は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (2 mL) 中の 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(63b) (0.08 g、0.173 mmol) から、水酸化ナトリウム (0.173 mL、0.347 mmol、2 M 水溶液) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)酢酸(63c) (収量 0.026 g、収率 35%) を HCl 塩として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.51 – 8.35 (m, 6H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.08; MS (ES+): 434.3 (M+1); MS (ES-): 432.4 (M-1); HPLC 純度: 94.02%.

【0430】

スキーム-64

【化82】



10

20

30

40

50

2-((2-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸(64f)の調製

ステップ-1: 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボン酸エチル(64b)の調製

化合物64bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-クロロキナゾリン-4-カルボン酸エチル(64a)(0.4 g、1.69 mmol; CAS # 1092352-52-7)から、3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニルボロン酸(1d)(0.64 g、2.54 mmol)、リン酸三カリウム(3 M水溶液、0.96 mL、2.87 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン100 mg、0.34 mmol)及びPd₂(dba)₃(90 mg、0.09 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボン酸エチル(64b)(収量0.6 g、収率87%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 430.3 (M+Na), MS(ES-): 406.4 (M-1)。

【0431】

ステップ-2: 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボン酸(64c)の調製

化合物64cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(5 mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボン酸エチル(64b)(0.6 g、1.47 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム(0.35 g、14.73 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(30 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボン酸(64c)(収量0.44 g、収率79%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.56(s, 1H), 8.44(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11(d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.80(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 7.44(d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26(d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.43(s, 9H); MS(ES-): 378.4 (M-1)。

【0432】

ステップ-3: 2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(64d)の調製

化合物64dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5 mL)中の2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボン酸(64c)(0.2 g、0.53 mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(0.11 g、0.63 mmol)、DIPEA(0.18 mL、1.05 mmol)及びHATU(0.24 g、0.63 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)キナゾリン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(64d)(収量0.26 g、収率91%)を白色固体として得た。MS(ES+): 541.4 (M-1); MS(ES-): 539.5 (M-1)。

【0433】

10

20

30

40

50

ステップ４：２－（２－（２－（３－（アミノメチル）フェニル）キナゾリン－４－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（６４e）の調製

化合物６４eは、スキーム－１のステップ－５に報告する手順に従って、DCM（５mL）中の２－（２－（２－（３－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）キナゾリン－４－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（６４d）（０．１３g、０．２４mmol）から、TFA（０．１９mL、２．４１mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆カラムクロマトグラフィー〔C18（３０g）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（２－（３－（アミノメチル）フェニル）キナゾリン－４－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（６４e）（収量０．１g、収率９４％）を黄色の固体として得た。MS（ES+）：４４１．４（M+1）。

【０４３４】

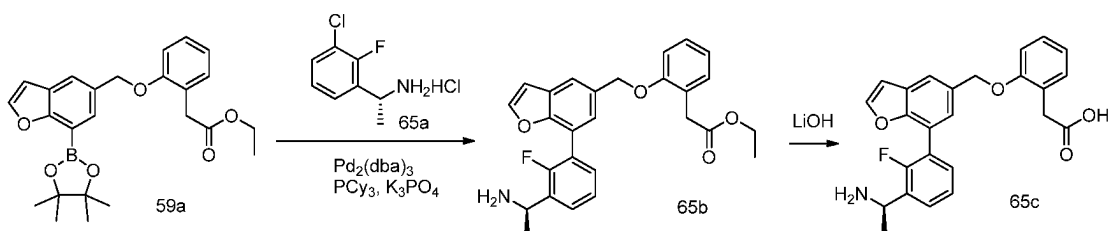
ステップ－５：２－（２－（２－（３－（アミノメチル）フェニル）キナゾリン－４－カルボキサミド）フェニル）酢酸（６４f）の調製

化合物６４fは、スキーム－４のステップ－４に報告する手順に従って、MeOH/HF（５mL）中の２－（２－（２－（３－（アミノメチル）フェニル）キナゾリン－４－カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（６４e）（１００mg、０．２２７mmol）から、水（２mL）中のNaOH（０．０３６g、０．９０８mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（３０g）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～４０％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（２－（３－（アミノメチル）フェニル）キナゾリン－４－カルボキサミド）フェニル）酢酸（６４f）（収量０．０４２g、収率４５％）を黄色の固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ １０．８５（d，J = ２．９Hz，１H），９．０７－８．９４（m，１H），８．８２（t，J = １．８Hz，１H），８．７３（d，J = ７．７Hz，１H），８．５４（s，３H），８．２４－８．０８（m，２H），７．８４（m，２H），７．７４（m，１H），７．６７（t，J = ７．７Hz，１H），７．４１（m，２H），７．２８（t，J = ７．５Hz，１H），４．２０（q，J = ５．８Hz，２H），３．８３（s，２H）；MS（ES+）：４１３．２（M+1）；MS（ES-）：４１１．３（M-1）。HPLC純度：９６．８６％。

【０４３５】

スキーム－６５

【化８３】



（R）－２－（２－（（７－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（６５c）の調製

ステップ－１：（R）－２－（２－（（７－（３－（１－アミノエチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（６５b）の調製

化合物６５bは、スキーム－１のステップ－３に報告する手順に従って、ジオキササン（５mL）中の２－（２－（（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（５９a）（３００mg、０．６９mmol）から、（R）－１－（３－クロロ－２－フルオ

ロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (65a) (289mg、1.38mmol、CAS # 1253792-97-0)、リン酸三カリウム (3M水溶液、0.92mL、2.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (58mg、0.21mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (63mg、0.069mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、130℃で30分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (65b) (収量 256mg、収率 83%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.07 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (td, $J = 7.4, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (td, $J = 7.4, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.79 - 4.62 (m, 1H), 3.92 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+): 448.3 (M+1); (ES-): 482.4 (M+Cl).

[0436]

ステップ-2: (R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (65c) の調製

化合物 65c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、 MeOH/THF (3mL) 中の (R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (65b) (58mg、0.13mmol) から、水 (1mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (21.76mg、0.52mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (65c) (収量 17mg、収率 31%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.68 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.06 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119.76; MS (ES+): 420.3 (M+1); (ES-): 418.3 (M-1); 454.3 (M+Cl).

[0437]

スキーム-66

10

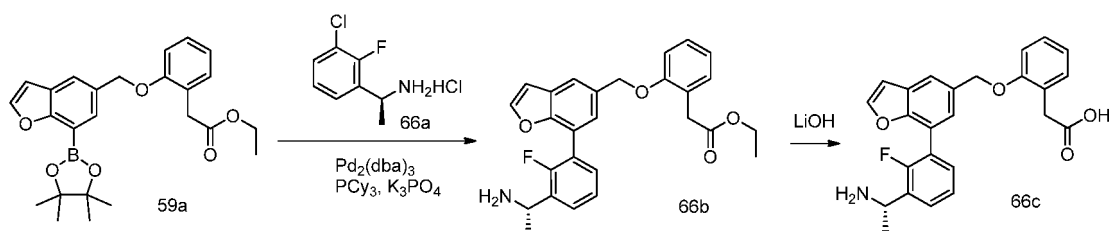
20

30

40

50

【化 8 4】



(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(66c)の調製

ステップ-1: (S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(66b)の調製

化合物66bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(300mg、0.69mmol)から、(S)-1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩(66a)(253mg、1.20mmol、CAS#1313593-59-7)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.92mL、2.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(58mg、0.21mmol)及びPd₂(dba)₃(63mg、0.069mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、130℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(66b)(収量130mg、収率42%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(s, 3H, D₂O交換可能), 8.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88-7.75(m, 2H), 7.69-7.59(m, 1H), 7.51-7.39(m, 2H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.16-7.03(m, 2H), 6.91(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.70(q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 1.59(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.02; MS(ES+): 448.3(M+1); (ES-): 482.3(M+Cl); HPLC純度: 98.77%.

【0438】

ステップ-2: (S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(66c)の調製

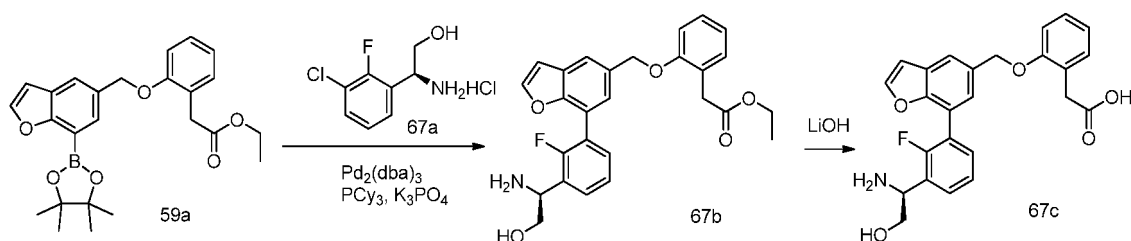
化合物66cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(3mL)中の(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(66b)(72mg、0.16mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(27mg、0.64mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(66c)(収量26mg、収率39%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, D

MSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H, D_2O 交換可能), 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.72 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -119.75; MS (ES+): 420.3 (M+1); (ES-): 418.3 (M-1), 454.3 (M+Cl); HPLC純度: 99.82%.

[0439]

スキーム-67

[化85]



(S)-2-(2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(67c)の調製

ステップ-1: (S)-2-(2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(67b)の調製

化合物67bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-(2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(316 mg、0.72 mmol)から、(S)-2-アミノ-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エタノール塩酸塩(67a)(327 mg、1.45 mmol、CAS#1391506-22-1)、リン酸三カリウム(3 M水溶液、0.41 mL、1.23 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(61 mg、0.22 mmol)及び $Pd_2(dba)_3$ (66 mg、0.072 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(67b)(収量142 mg、収率42%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.67 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.68 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, D_2O 交換可能), 5.24 (s, 2H), 4.60 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, D

MSO- d_6) δ -119.52; MS (ES⁺): 464.3 (M+1); 486.3 (M+Na); (ES⁻): 498.3 (M+Cl); HPLC純度: 98.65%.

【0440】

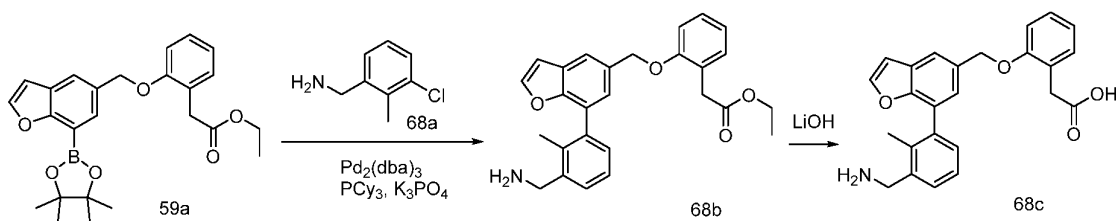
ステップ-2: (S)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(67c)の調製

化合物67cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL)中の(S)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(67b)(65mg、0.14mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム一水和物(24mg、0.56mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(67c)(収量31mg、収率51%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H, D₂O交換可能), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 5.67 (s, 1H, D₂O交換可能), 5.27 (s, 2H), 4.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.58 (s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -119.34; MS (ES⁺) 436.3 (M+1); (ES⁻), 434.3 (M-1); 470.3 (M+Cl); HPLC純度: 99.26%.

【0441】

スキーム-68

【化86】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(68c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(68b)の調製

化合物68bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(315mg、0.72mmol)から、(3-クロロ-2-メチルフェニル)メタンアミン(68a)(225mg、1.44mmol、CAS#226565-61-3)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.41mL、1.23mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(61mg、0.22mmol)及びPd₂(dba)₃(66mg、0.072mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、130℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[

シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-メチルフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (68b) (収量188 mg、収率61%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 3H, D₂O交換可能), 7.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.4 (M+1); 452.3 (M+Na).

【0442】

ステップ-2: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-メチルフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (68c) の調製

化合物68cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (5 mL) 中の2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-メチルフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (68b) (55 mg、0.13 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (22 mg、0.51 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-メチルフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (68c) (収量23 mg、収率45%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H, D₂O交換可能), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.11 (s, 3H); MS (ES+): 402.3 (M+1); 424.3 (M+Na); (ES-): 400.4 (M-1), 436.4 (M+Cl).

【0443】

スキーム-69

10

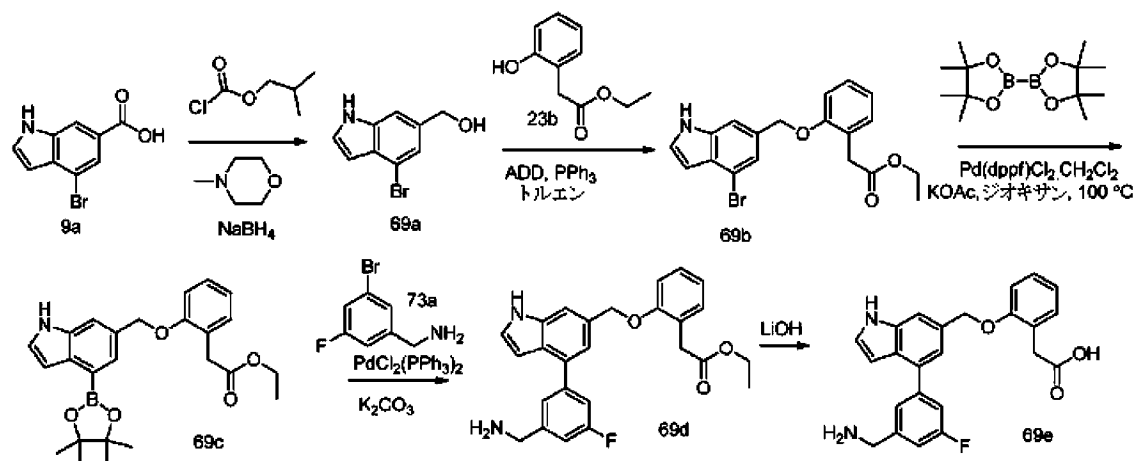
20

30

40

50

【化 8 7】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (69 e) の調製

ステップ - 1 : (4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - イル) メタノール (69 a) の調製

化合物 69 a は、スキーム - 23 のステップ - 1 に報告する手順に従って、THF (100 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (9 a) (10 g、41.7 mmol) から、N - メチルモルホリン (5.50 mL、50.0 mmol)、クロロギ酸イソブチル (6.56 mL、50.0 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の NaBH₄ (4.73 g、125 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中酢酸エチル / MeOH (9 : 1) を 0 ~ 100 % で用いる溶出] によって精製することで、(4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - イル) メタノール (69 a) (収量 6.1 g、収率 65 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 11.41 (s, 1H), 7.42 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

【0444】

ステップ - 2 : 2 - (2 - ((4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (69 b) の調製

化合物 69 b は、スキーム - 23 のステップ - 2 に報告する手順に従って、トルエン (50 mL) 中の (4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - イル) メタノール (69 a) (3 g、13.27 mmol) から、トリフェニルホスフィン (4.52 g、17.25 mmol)、2 - (2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23 b) (3.11 g、17.25 mmol) 及びトルエン (50 mL) 中の (E) - ジアゼン - 1, 2 - ジイルビス (ピペリジン - 1 - イルメタノン) (ADD, 4.35 g、17.25 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (48 g)、ヘキサン中 EtOAc / MeOH (9 : 1) を 0 ~ 10 % で 40 分間、次いで、10 % ~ 50 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (69 b) (収量 1.3 g、収率 25 %) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 11.54 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1

H z, 1 H), 6.39 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

【0445】

ステップ-3: 2-(2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69c)の調製

化合物69cは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、無水ジオキサン(20mL)中の2-(2-((4-ブromo-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69b)(1.3g、3.35mmol)から、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.28g、5.02mmol)、酢酸カリウム(0.986g、10.04mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.41g、0.50mmol)を使用し、アルゴン雰囲気下、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69c)(収量0.98g、収率67%)を黄色の油として得た。MS(ES⁺) 458.2(M+Na).

【0446】

ステップ-4: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69d)の調製

化合物69dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(7mL)中の2-(2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69c)(0.98g、2.25mmol)から、(3-ブromo-5-フルオロフェニル)メタンアミン(73a)(0.20mL、1.50mmol)、水(0.7mL)中の炭酸カリウム(0.52g、3.75mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.16g、0.23mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69d)(収量0.19g、収率29%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44(s, 1H), 8.34(s, 3H), 7.68(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.45(m, 3H), 7.37(d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.28-7.18(m, 3H), 7.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91(dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.68(d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.15(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.87; MS(ES⁺) 433.2(M+1); MS(ES⁻) 431.3(M-1). HPLC: 97.87%.

【0447】

ステップ-5: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(69e)の調製

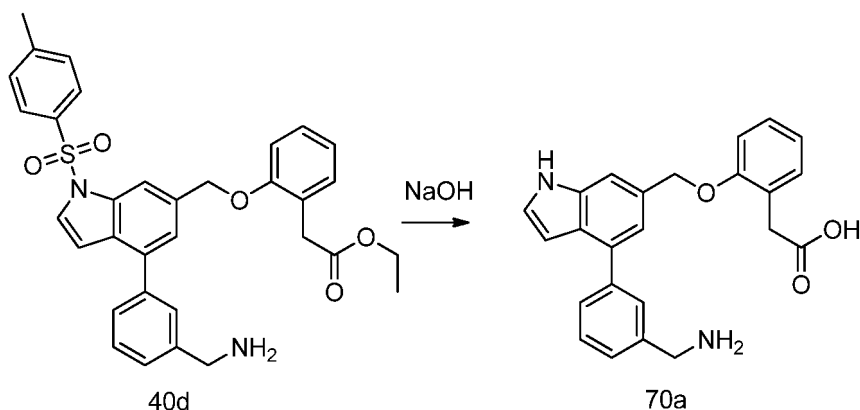
化合物69eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(4mL)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(69d)(0.1

5 g、0.35 mmol) から、水 (0.8 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (73 mg、1.73 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (69e) (収量 0.02 g、収率 15%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.41 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.37 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.58 (s, 2H). ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.73; MS (ES⁺) 405.1 (M+1). HPLC 純度: 95.81%.

[0448]

スキーム-70

[化88]



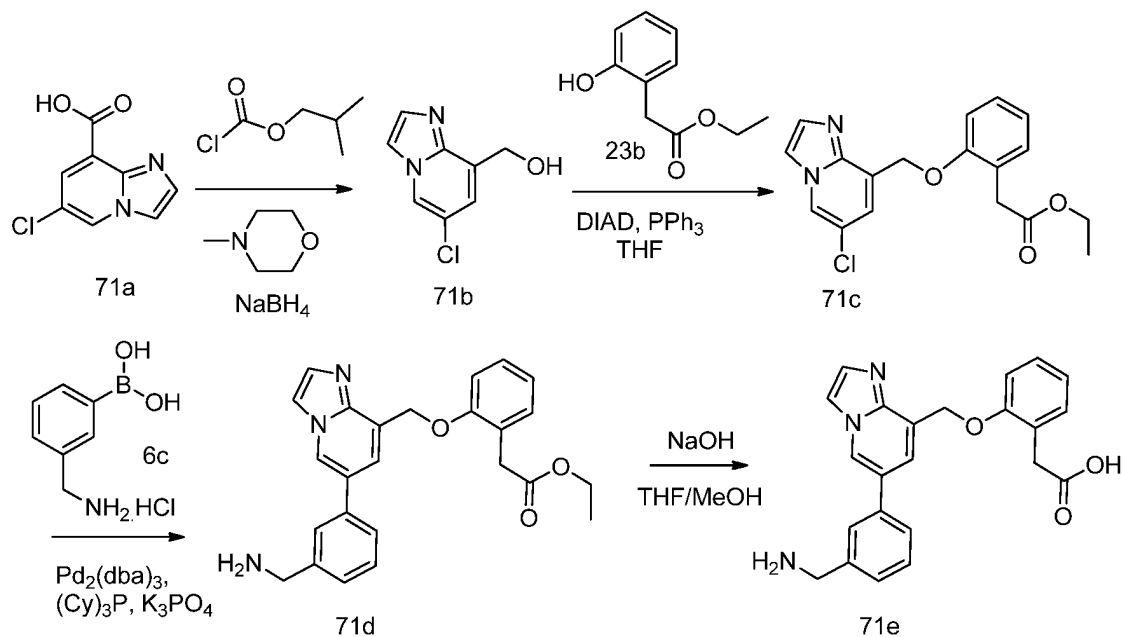
2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (70a) の調製

化合物 70a は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (5 mL、1:1) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (40d) (0.08 g、0.141 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (56 mg、1.41 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (70a) (収量 0.021 g、収率 39%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.34 (s, 4H), 7.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES⁺): 387.3 (M+1); MS (ES⁻): 421.4 (M+Cl).

【0449】

スキーム-71

【化89】



10

20

2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(71e)の調製

ステップ-1: (6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(71b)の調製

化合物71bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸(71a)(1.0g、5.09mmol; CAS#155735-02-7)から、THF(20mL)中のN-メチルモルホリン(0.615mL、5.60mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.735mL、5.60mmol)及び水中のNaBH₄(0.289g、7.63mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(71b)(収量0.401g、収率43%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.76-8.73(m, 1H), 7.99-7.91(m, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.28-7.13(m, 1H), 5.54(s, 1H, D₂O交換可能), 4.84(s, 2H).

30

【0450】

ステップ-2: 2-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(71c)の調製

化合物71cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、THF(25mL)中の(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メタノール(71b)(0.4g、2.19mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.747g、2.85mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.513g、2.85mmol)及びDIAD(0.554mL、2.85mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(71c)(収量0.66g、収率87%)を黄色の固体として得た。

40

50

MS (ES+) : 367.2 (M+Na).

【0451】

ステップ-3: 2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(71d)の調製

化合物71dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(71c)(0.65g、1.89mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.530g、2.83mmol)、リン酸三カリウム(1.3M、1.885mL、5.66mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.159g、0.566mmol)及びPd₂(dba)₃(0.173g、0.189mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(71d)(収量0.151g、収率19%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39-9.35(m, 1H), 8.64(s, 3H, D₂O交換可能), 8.42(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40-8.26(m, 2H), 8.05(s, 1H), 7.90-7.76(m, 1H), 7.69-7.58(m, 2H), 7.38-7.18(m, 3H), 7.05-6.93(m, 1H), 5.58(s, 2H), 4.21-4.03(m, 2H), 3.86(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69(s, 2H), 0.91(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 416.3 (M+1); MS(ES-): 450.4 (M+Cl); HPLC純度: 97.21%. 分析計算値: C₂₅H₂₅N₃O₃-3H₂O-2HCl: C, 55.35; H, 6.13; Cl, 13.07; N, 7.75; 実測値: C, 55.41; H, 5.96; Cl, 13.01; N, 7.79

【0452】

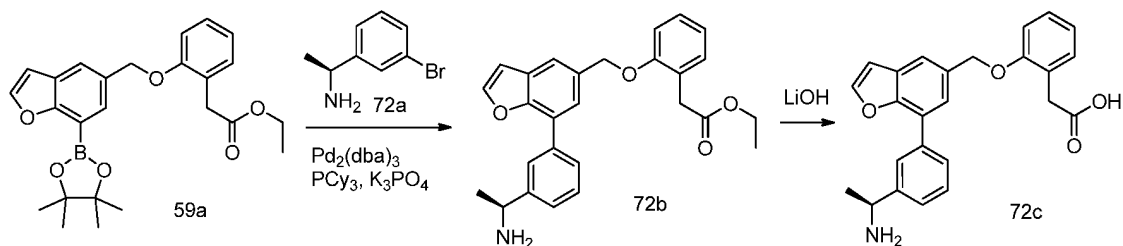
ステップ-4: 2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(71e)の調製

化合物71eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(4mL)及びメタノール(8mL)中の2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(71d)(0.040g、0.096mmol)から、水酸化ナトリウムの2M水溶液(0.193mL、0.385mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(6-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(71e)(収量0.026g、収率70%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35(s, 1H), 8.62(s, 3H, D₂O交換可能, 2H), 8.45-8.39(m, 1H), 8.33(d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.05(s, 1H), 7.88-7.76(m, 1H), 7.64(d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.40-7.16(m, 3H), 7.04-6.94(m, 1H), 5.58(s, 2H), 4.20-4.02(m, 2H), 3.72(s, 2H); MS(ES+): 388.3 (M+1); MS(ES-): 386.4 (M-1); 422.3 (M+Cl); 分析計算値: C₂₃H₂₁N₃O₃-2.0H₂O-2.0HCl: C, 55.65; H, 5.48; N, 8.47; 実測値: C, 55.53; H, 5.71; N, 8.15.

【0453】

スキーム-72

【化 90】



(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(72c)の調製

ステップ-1: (S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(72b)の調製

化合物72bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(450mg、1.03mmol)から、(S)-1-(3-ブロモフェニル)エタンアミン(72a)(351mg、1.75mmol; CAS#139305-96-7)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.58mL、1.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(87mg、0.31mmol)及びPd₂(dba)₃(94mg、0.10mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(72b)(収量312mg、収率70%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65(s, 3H, D₂O交換可能), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96-7.85(m, 1H), 7.74(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67-7.58(m, 3H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.17-7.10(m, 1H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92(td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.50(q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 1.60(d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 430.3(M+1); (ES-): 464.3(M+Cl).

【0454】

ステップ-2: (S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(72c)の調製

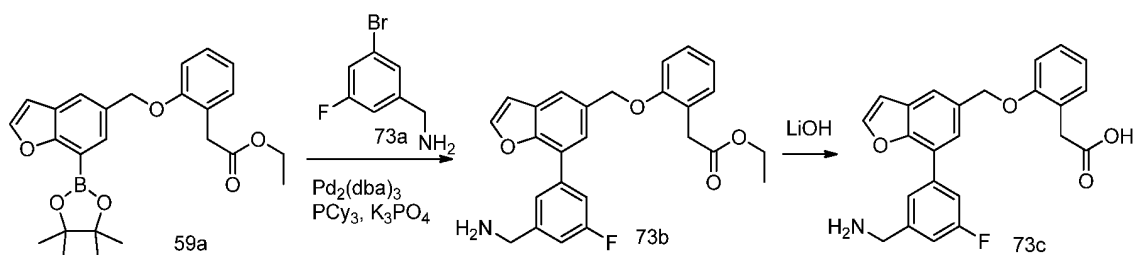
化合物72cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL)中の(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(72b)(145mg、0.34mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(57mg、1.35mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(72c)(収量114mg、収率84%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆)

δ 12.26 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.66 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.03 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES⁺): 402.3 (M+1); 424.3 (M+Na); (ES⁻): 400.4 (M-1), 436.3 (M+Cl).

【0455】

スキーム-73

【化91】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(73c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(73b)の調製

化合物73bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキササン(5mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(59a)(400mg、0.92mmol)から、(3-ブromo-5-フルオロフェニル)メタンアミン(73a)(374mg、1.83mmol; CAS#1094555-68-6)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.52mL、1.56mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(77mg、0.28mmol)及びPd₂(dba)₃(84mg、0.092mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(73b)(収量223mg、収率56%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 434.3 (M+1); (ES⁻): 468.3 (M+Cl);

【0456】

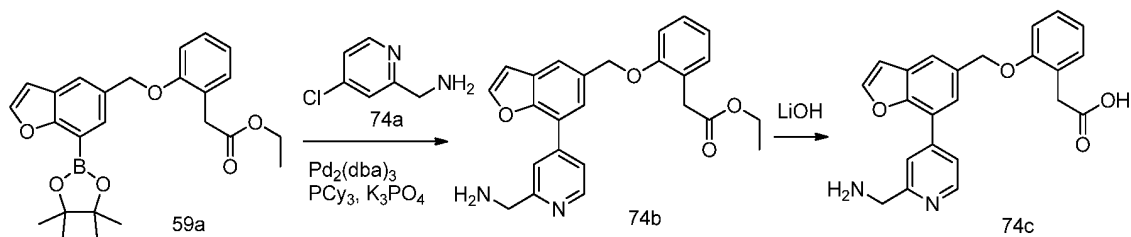
ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-5-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(73c)の調製

化合物 73c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (5 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -5-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (73b) (89 mg、0.21 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (35 mg、0.82 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -5-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (73c) (収量 64 mg、収率 77%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.59 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.57; MS (ES+): 406.3 (M+1); (ES-): 404.4 (M-1), 440.3 (M+Cl).

【0457】

スキーム 74

【化92】



2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (74c) の調製

ステップ 1: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (74b) の調製

化合物 74b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサソラン (3 mL) 中の 2- (2- ((7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (59a) (300 mg、0.69 mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル) メタンアミン (74a) (196 mg、1.38 mmol; CAS # 180748-30-5)、リン酸三カリウム (3M 水溶液、0.39 mL、1.169 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (58 mg、0.21 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (63 mg、0.069 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (74b) (収量 98 mg、収率 34%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.5, 1.8

H z, 1 H), 7.89 – 7.81 (m, 2 H), 7.31 – 7.18 (m, 2 H), 7.17 – 7.07 (m, 2 H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.34 (q, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES+): 417.3 (M+1); 439.3 (M+Na); (ES-): 451.3 (M+Cl).

【0458】

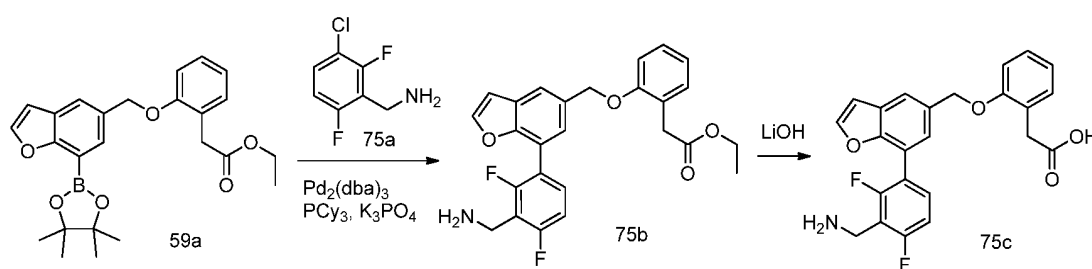
ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(74c)の調製

化合物74cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(74b)(66mg、0.16mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(27mg、0.63mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(74c)(収量36mg、収率59%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 – 8.70 (m, 4 H, D₂O交換可能), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.91 (s, 2 H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.16 – 7.04 (m, 2 H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.38 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.61 (s, 2 H); MS (ES+): 489.3 (M+1); 411.3 (M+Na); (ES-): 387.3 (M-1), 423.3 (M+Cl).

【0459】

スキーム-75

【化93】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(75c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(75b)の調製

化合物75bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソラン(6mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(400mg、0.917mmol)から、(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)メタンアミン(75a)(244mg、1.38mmol; CAS# 261762-46-3)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.52mL、1.56mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(77mg、0.28mmol)及びPd₂(dba)₃(84mg、0.092mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、

マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2, 4-ジフルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (75b) (96.8 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.50, -113.05; MS (ES+): 452.3 (M+1); (ES-): 486.3 (M+Cl).

【0460】

ステップ-2: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2, 4-ジフルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (75c) の調製

化合物 75c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2, 4-ジフルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (75b) (130 mg、0.29 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (36 mg、0.86 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2, 4-ジフルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (75c) (収量 79 mg、収率 65%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 2H, D₂O 交換可能), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.64, -112.92; MS (ES+): 424.3 (M+1); 446.3 (M+Na); (ES-): 422.3 (M-1), 458.3 (M+Cl).

【0461】

スキーム-76

10

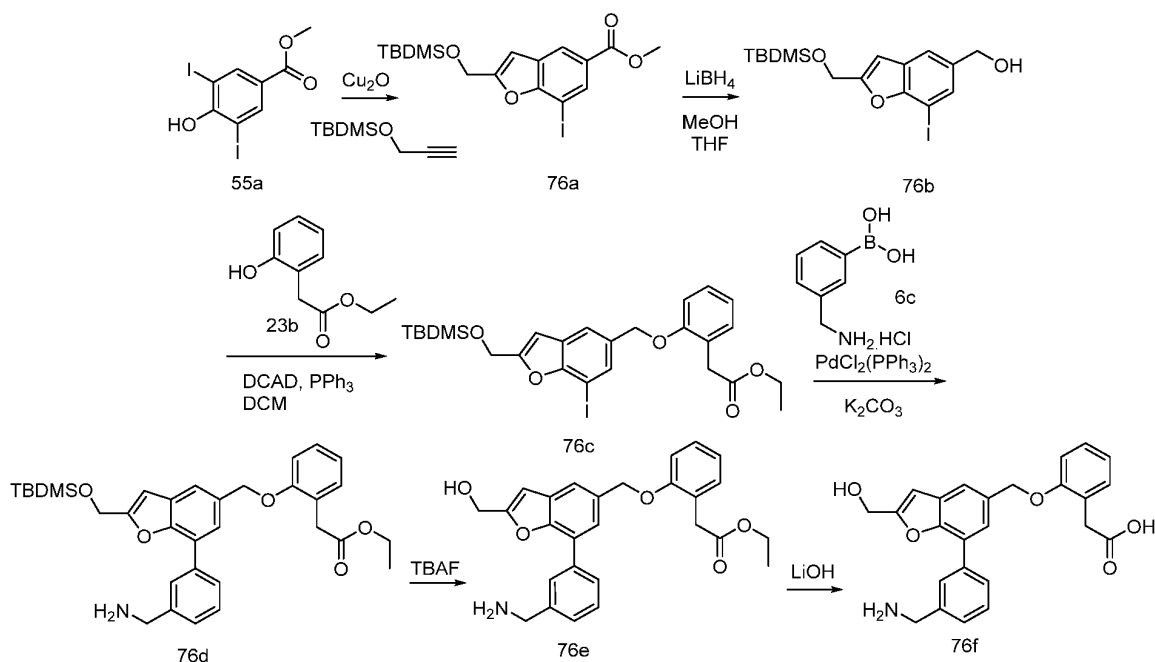
20

30

40

50

【化 9 4】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (76f) の調製

ステップ-1: 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (76a) の調製

化合物 76a は、スキーム 55 のステップ-1 に報告する手順に従って、ピリジン (10 mL) 中の 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル (55a) (5 g、12.38 mmol) から、tert-ブチルジメチル(プロパー-2-イニルオキシ)シラン (2.11 g、12.38 mmol; CAS # 76782-82-6) 及び酸化銅 (I) (0.89 g、6.19 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (76a) (収量 3.2 g、収率 58%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); MS (ES+): 469.1 (M+N).

【0462】

ステップ-2: (2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール (76b) の調製

-78℃の THF (150 mL) 中の 2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (76a) (12 g、26.9 mmol) の溶液に、LiBH₄ (26.9 mL、53.8 mmol、THF 中の 2 M 溶液) 及び MeOH (2.2 mL、53.8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製して、(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール (76b) (収量 10.4

g、収率92%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H, D₂O交換可能), 4.81 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H); MS (ES+): 441.2 (M+Na); (ES-): 417.2 (M-1).

【0463】

ステップ-3: 2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76c)の調製

化合物76cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(50mL)中の2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール(76b)(2.6g、6.22mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.79g、6.84mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(1.23g、6.84mmol)及びDCM(20mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、2.51g、6.84mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76c)(収量2.86g、収率79%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

【0464】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76d)の調製

化合物76dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76c)(1.2g、2.07mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.58g、3.10mmol)、水(4mL)中のK₂CO₃(0.86g、6.20mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.218g、0.310mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1、v/v)を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76d)(収量1.01g、収率87%)を白色固体として得た。MS (ES+): 560.4 (M+1).

【0465】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76e)の調製
0℃のTHF(20mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)

ー２ー（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ベンゾフラン-５-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（**76d**）（**175mg**、**0.31mmol**）の溶液に、**TBAF**（**102mg**、**0.39mmol**）を加えた。反応混合物を室温まで１時間かけて温め、**NH₄Cl**飽和水溶液でクエンチした。反応混合物を**EtOAc**で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（**12g**）、**DCM**中**DMA80**を**0~70%**で用いる溶出〕によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー〔**C18**（**50g**）、水（**0.1% HCl**含有）中**ACN**を**0~100%**で用いる溶出〕を使用する精製によって、**2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（76e）**（収量**70mg**、収率**50%**）の**HCl**塩を白色固体として得た。¹H NMR（**300 MHz**，**DMSO-d₆**） δ **8.41**（s，**3H**，**D₂O**交換可能），**7.98**（s，**1H**），**7.92**（dt， $J = 7.5, 1.7$ Hz，**1H**），**7.66**（d， $J = 1.6$ Hz，**1H**），**7.64 - 7.51**（m，**3H**），**7.31 - 7.18**（m，**2H**），**7.11**（d， $J = 8.1$ Hz，**1H**），**6.96 - 6.87**（m，**1H**），**6.85**（s，**1H**），**5.55**（t， $J = 5.9$ Hz，**1H**，**D₂O**交換可能），**5.23**（s，**2H**），**4.61**（d， $J = 5.9$ Hz，**2H**），**4.13**（s，**2H**），**3.94**（q， $J = 7.1$ Hz，**2H**），**3.63**（s，**2H**），**1.00**（t， $J = 7.1$ Hz，**3H**）；MS（**ES+**）：**446.3**（**M+1**）；**468.3**（**M+Na**）；（**ES-**）：**480.4**（**M+Cl**）。

【**0466**】

ステップ-6：**2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（76f）**の調製

化合物**76f**は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、**MeOH**/**THF**（**30mL**）中の**2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（76e）**（**700mg**、**1.57mmol**）から、水（**3.0mL**）中の水酸化リチウム-水和物（**165mg**、**3.93mmol**）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔**C18**（**50g**）、水（**0.1% HCl**含有）中**ACN**を**0~100%**で用いる溶出〕によって精製することで、**2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（76f）**（収量**455mg**、収率**69%**）の**HCl**塩を白色固体として得た。¹H NMR（**300 MHz**，**DMSO-d₆**） δ **12.21**（s，**1H**，**D₂O**交換可能），**8.61**（s，**3H**，**D₂O**交換可能），**8.02**（s，**1H**），**7.96 - 7.89**（m，**1H**），**7.69**（d， $J = 1.6$ Hz，**1H**），**7.62**（d， $J = 1.7$ Hz，**1H**），**7.60 - 7.54**（m，**2H**），**7.28 - 7.18**（m，**2H**），**7.09**（d， $J = 8.1$ Hz，**1H**），**6.90**（t， $J = 7.4$ Hz，**1H**），**6.84**（s，**1H**），**5.66 - 5.49**（m，**1H**，**D₂O**交換可能），**5.25**（s，**2H**），**4.62**（d， $J = 4.2$ Hz，**2H**），**4.13**（s，**2H**），**3.60**（s，**2H**）；MS（**ES+**）：**418.3**（**M+1**）；（**ES-**）：**416.3**（**M-1**），**452.3**（**M+Cl**）。

【**0467**】

スキーム-77

10

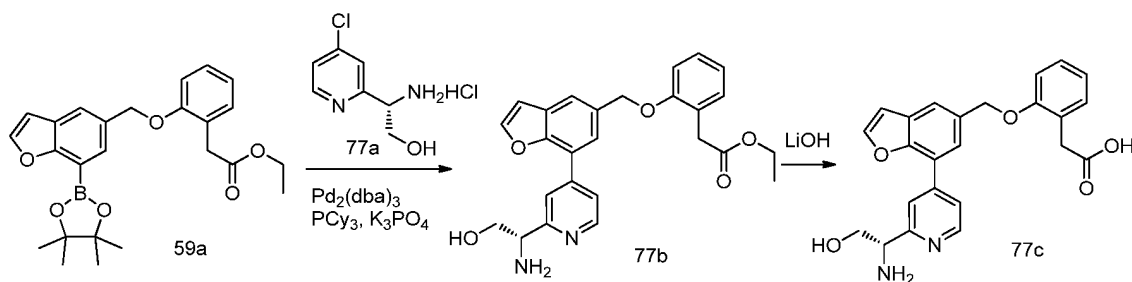
20

30

40

50

【化 9 5】



10

(S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(77c)の調製

ステップ-1: (S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(77b)の調製

化合物77bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6 mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(400 mg、0.917 mmol)から、(S)-2-アミノ-2-(4-クロロピリジン-2-イル)エタノール塩酸塩(77a)(288 mg、1.38 mmol; CAS # 1213411-99-4)、リン酸三カリウム(3 M水溶液、1.13 mL、3.39 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(77 mg、0.28 mmol)及びPd₂(dba)₃(84 mg、0.092 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(77b)(収量215 mg、収率53%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.64(d, J = 5.4 Hz, 3H, D₂O交換可能), 8.19(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03(dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.80(m, 2H), 7.32-7.19(m, 2H), 7.16-7.09(m, 2H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.61-4.49(m, 1H), 3.99-3.82(m, 4H), 3.65(s, 2H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 447.3(M+1); 469.3(M+N_a); (ES⁻): 481.3(M+Cl).

20

30

40

【0468】

ステップ-2: (S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(77c)の調製

化合物77cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10 mL)中の(S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(77b)(88 mg、0.20 mmol)から、水(1 mL)中の水酸化リチウム水和物(25 mg、0.59 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100

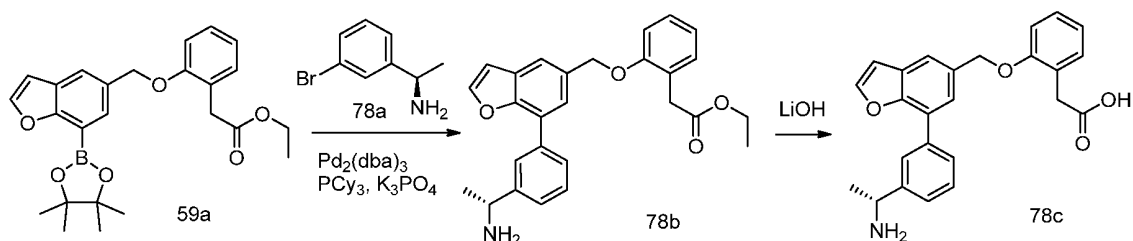
50

%で用いる溶出] によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2-ヒドロキエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(77c)(収量31mg、収率38%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.63 – 8.41 (m, 3H, D₂O交換可能), 8.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.60 – 4.51 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 419.3 (M+1); 441.3 (M+Na); (ES-): 417.3 (M-1), 453.3 (M+Cl).

[0469]

スキーム-78

[化96]



(R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(78c)の調製

ステップ-1: (R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(78b)の調製

化合物78bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(450mg、1.03mmol)から、(R)-1-(3-ブロモフェニル)エタンアミン(78a)(351mg、1.75mmol; CAS#176707-77-0)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.58mL、1.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(87mg、0.31mmol)及びPd₂(dba)₃(94mg、0.10mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(78b)(収量300mg、収率68%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 3H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.57 – 4.43 (m, 1H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz

z, 3H); MS (ES+): 430.3 (M+1); 452.3 (M+Na); (ES-): 464.4 (M+Cl).

【0470】

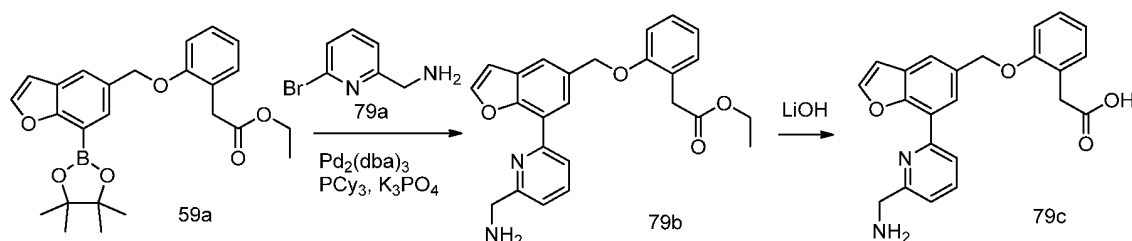
ステップ-2: (R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(78c)の調製

化合物78cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の(R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(78b)(156mg、0.36mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(46mg、1.09mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-((7-(3-(1-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(78c)(収量108mg、収率74%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24(s, 1H, D₂O交換可能), 8.62(s, 3H, D₂O交換可能), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.95-7.88(m, 1H), 7.76(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.10(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.50(q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 1.60(d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+): 402.3 (M+1); (ES-): 400.4 (M-1), 436.3 (M+Cl).

【0471】

スキーム-79

【化97】



2-(2-((7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(79c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(79b)の調製

化合物79bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサノサポロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(450mg、1.03mmol)から、(6-ブロモピリジン-2-イル)メタンアミン(79a)(289mg、1.55mmol; CAS#188637-63-0)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.58mL、1.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(87mg、0.31mmol)及びPd₂(dba)₃(94mg、0.10mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中A

CNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(79b)(収量146mg、収率34%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69(s, 3H, D₂O交換可能), 8.50(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 – 8.31(m, 1H), 8.17(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.19(m, 2H), 7.17 – 7.06(m, 2H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.30(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 417.3(M+1); 439.3(M+Na).

[0472]

ステップ-2: 2-(2-(7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(79c)の調製

化合物79cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-(7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(79b)(66mg、0.16mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(20mg、0.48mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(6-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(79c)(収量36mg、収率59%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56(s, 3H, D₂O交換可能), 8.48(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.35(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.16(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.19(m, 2H), 7.14 – 7.05(m, 2H), 6.91(t, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.35 – 4.28(m, 2H), 3.61(s, 2H); MS(ES+): 389.3(M+1); (ES-): 387.3.3(M-1); 423.3(M+Cl).

[0473]

スキーム-80

10

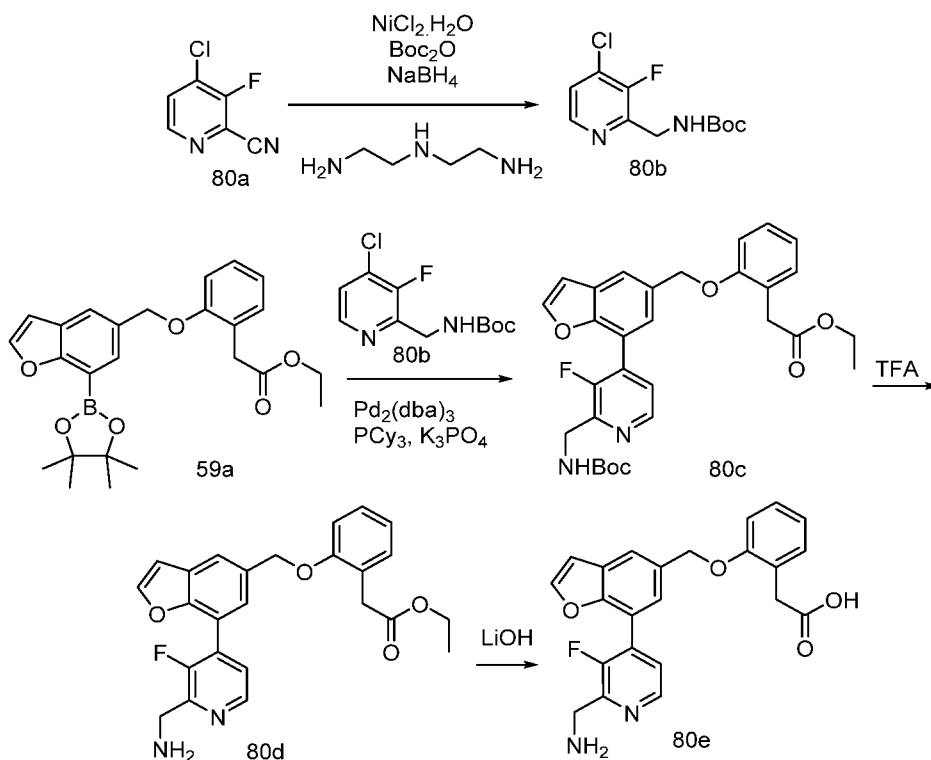
20

30

40

50

【化 9 8】



2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(80e)の調製

ステップ-1: ((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(80b)の調製

メタノール(15 mL)中の4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-ニトリル(80a)(0.26 g、1.661 mmol; CAS # 1155847-43-0)の溶液に、BOC-無水物(0.54 g、2.49 mmol)、塩化ニッケル(II)水和物(0.025 g、0.17 mmol)を加えた。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム(0.19 g、4.98 mmol)を2時間かけて加えた。反応混合物をN1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン(0.9 mL、8.30 mmol)でクエンチし、室温で2時間攪拌し続けた。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を水(60 mL)とEtOAc(60 mL)に分配した。有機層を分離し、水層をEtOAc(40 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12 g、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(80b)(収量0.26 g、収率60%)を結晶性固体として得た。

【0474】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(80c)の調製

化合物80cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6 mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(243 mg、0.56 mmol)から、((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(80b)(145 mg、0.56

mmol)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.32mL、0.95mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(47mg、0.17mmol)及びPd₂(dba)₃(51mg、0.056mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(80c)(収量185mg、収率62%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 7.15-7.08(m, 2H), 6.91(td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.62(s, 2H), 3.34(s, 2H), 1.39(s, 9H), 1.00-0.92(m, 3H); MS(ES+): 535.4(M+1); 557.4(M+Na); (ES-): 534.3(M-1).

【0475】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(80d)の調製
化合物80dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(80c)(182mg、0.34mmol)から、TFA(0.26mL、3.40mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム精製[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(80d)(収量136mg、収率92%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(d, J = 5.0 Hz, 4H, 部分的にD₂O交換可能), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.16-7.09(m, 2H), 6.92(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.36(s, 2H), 3.94(q, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 1.00(t, J = 7.1, 1.3 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.52; MS(ES+): 435.3(M+1); (ES-): 469.3(M+Cl).

【0476】

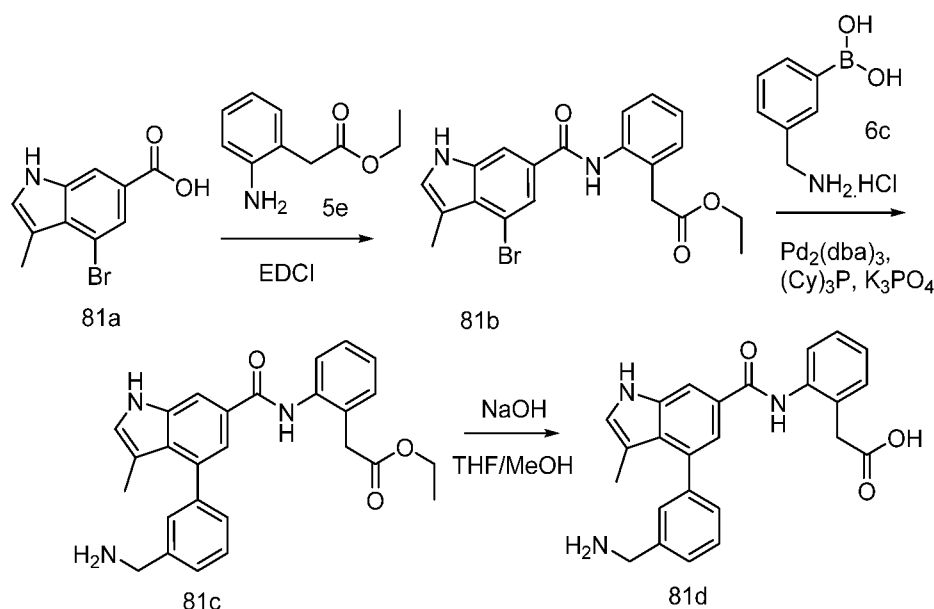
ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(80e)の調製
化合物80eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/HF(10mL)中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(80d)(61mg、0.14mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(18mg、0.42mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロ

ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(80e)(収量32mg、収率56%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73–8.58(m, 4H, 部分的にD₂O交換可能), 8.11(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.28–7.19(m, 2H), 7.14–7.06(m, 2H), 6.91(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.39–4.33(m, 2H), 3.59(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.34; MS(ES+): 407.2(M+1); 429.2(M+Na); (ES-): 405.3(M-1); 441.3(M+Cl).

【0477】

スキーム-81

【化99】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(81d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-ブロモ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(81b)の調製

化合物81bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、メタノール(10mL)中の4-ブロモ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(81a)(0.3g、1.18mmol; CAS#1360890-98-7)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(233mg、1.30mmol)及びEDCI・HCl(272mg、1.42mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~60%EtOAc/MeOH(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(81b)(収量0.11g、収率22%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ES+): 437.1 & 439.1(M+Na), MS(ES-): 449.2 & 451.1(M+Cl).

【0478】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(81c)の調製

化合物 81c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2- (2- (4-ブロモ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (81b) (60 mg、0.14 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (41 mg、0.22 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M、0.33 mL、0.43 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (12 mg、0.04 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg、0.01 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (81c) (収量 0.03 g、収率 39%) の HCl 塩を白色固体として得た。MS (ES+): 442.3 (M+1), MS (ES-): 440.4 (M-1).
【0479】

ステップ-3: 2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (81d) の調製

化合物 81d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF/MeOH (5 mL) 中の 2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (81c) (0.02 g、0.05 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.02 g、0.45 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (81d) (収量 0.01 g、収率 43%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.25 (bs, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.85 (s, 3H); MS (ES+): 414.3 (M+1), 436.3 (M+Na); MS (ES-): 412.4 (M-1), 448.3 (M+Cl). HPLC 純度: 97.98%.

【0480】

スキーム-82

10

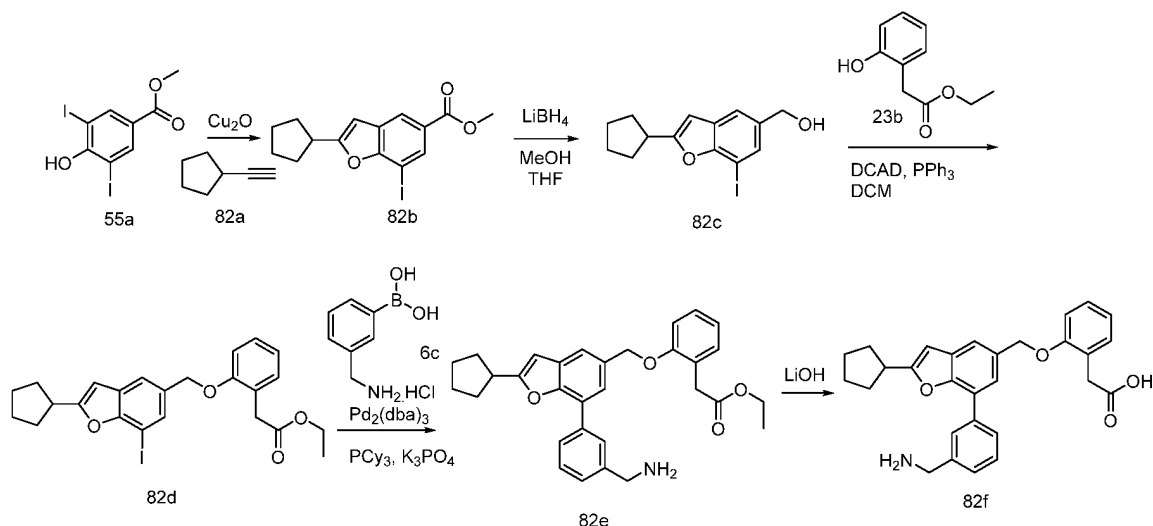
20

30

40

50

【化 100】



2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル)フェニル) - 2 - シクロペンチルベンゾフラン - 5 - イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (82f) の調製

ステップ-1: 2 - シクロペンチル - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - カルボン酸メチル (82b) の調製

化合物 82b は、スキーム-55 のステップ-1 に報告する手順に従って、ピリジン (20 mL) 中の 4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジヨード安息香酸メチル (55a) (6 g、14.85 mmol) から、エチニルシクロペンタン (82a) (1.4 g、14.85 mmol; CAS # 930-51-8) 及び酸化銅 (I) (1.063 g、7.43 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (120 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0 ~ 15 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - シクロペンチル - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - カルボン酸メチル (82b) (収量 5.1 g、収率 93 %) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.19 - 1.56 (m, 8H)。

【0481】

ステップ-2: (2 - シクロペンチル - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - イル) メタノール (82c) の調製

化合物 82c は、スキーム-76 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (30 mL) 中の 2 - シクロペンチル - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - カルボン酸メチル (82b) (4.48 g、12.10 mmol) から、LiBH₄ (18.15 mL、36.3 mmol、THF 中 2 M 溶液) 及び MeOH (1.47 mL、36.3 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0 ~ 60 % で用いる溶出] によって精製することで、(2 - シクロペンチル - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - イル) メタノール (82c) (収量 3.4 g、収率 82 %) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.8 Hz, 1H, D₂O 交換可能), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 6H)。

【0482】

ステップ-3: 2-(2-(2-シクロペンチル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(82d)の調製

化合物82dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の(2-シクロペンチル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール(82c)(3.4g、9.94mmol)から、トリフェニルホスフィン(2.87g、10.93mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(1.970g、10.93mmol)及びDCM(20mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、4.01g、10.93mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-シクロペンチル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(82d)(収量3.2g、収率64%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 7.06(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.76(d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.03(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 3.31-3.20(m, 1H), 2.12-1.98(m, 2H), 1.80-1.64(m, 6H), 1.09(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 527.2(M+Na); (ES-): 503.3(M-1).

【0483】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロペンチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(82e)の調製

化合物82eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(2-(2-シクロペンチル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(82d)(500mg、0.99mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(279mg、1.49mmol)、水(1mL)中のリン酸三カリウムの3M溶液(1.223mL、3.67mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(83mg、0.30mmol)及びPd₂(dba)₃(91mg、0.1mmol)を使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロペンチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(82e)(収量223mg、収率47%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47(s, 3H, D₂O交換可能), 7.99-7.95(m, 1H), 7.92(dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.51(m, 4H), 7.29-7.18(m, 2H), 7.11(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71-6.66(m, 1H), 5.22(s, 2H), 4.12(s, 2H), 3.95(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 2.13-1.98(m, 2H), 1.85-1.59(m, 7H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 484.4(M+1).

【0484】

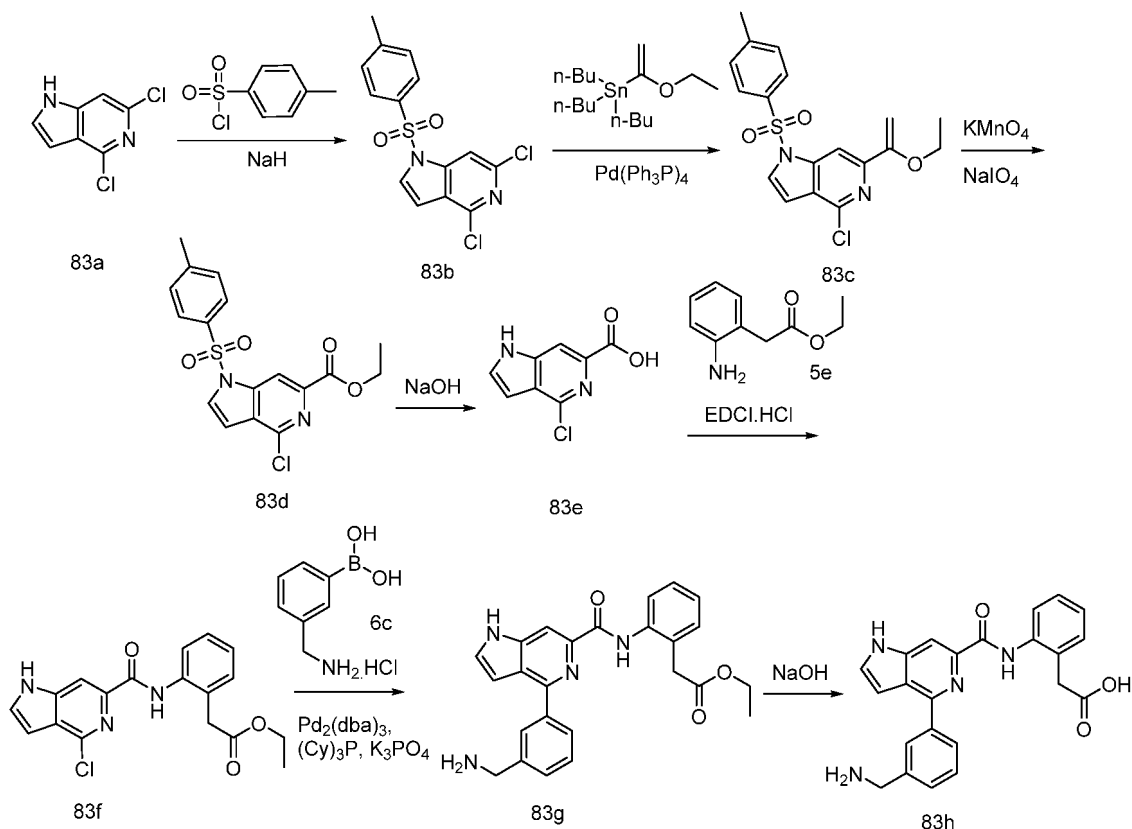
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-シクロペンチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(82f)の調製

化合物 82 f は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-シクロペンチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (82 e) (150 mg、0.31 mmol) から、水 (1.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (39 mg、0.93 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100 % で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-シクロペンチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (82 f) (収量 52 mg、収率 37%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.40 (s, 2H, D₂O 交換可能), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 6H); MS (ES⁺): 456.3 (M+1); (ES⁻): 454.3 (M-1); 490.3 (M+Cl).

[0485]

スキーム 83

[化101]



2- (2- (4- (3- (アミノメチル) フェニル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (83 h) の調製

ステップ 1: 4, 6-ジクロロ-1-トシル-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (83 b) の調製

化合物 83 b は、スキーム 40 のステップ 1 に報告する手順に従って、DMF (30 mL) 中の 4, 6-ジクロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン (83 a) (4 g

、21.39 mmol; CAS # 67139-79-1) から、NaH (鉱油中60%、2.14 g、53.5 mmol) 及びトシル-Cl (4.89 g、25.7 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、4,6-ジクロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83b) (収量6.8 g、収率93%) を黄褐色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。

【0486】

ステップ-2: 4-クロロ-6-(1-エトキシビニル)-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83c)の調製

化合物83cは、スキーム-1のステップ-1に報告する手順に従って、DMF (20 mL) 中の4,6-ジクロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83b) (3 g、8.79 mmol) から、1-エトキシビニルトリー-n-ブチルスズ (3.89 mL、11.43 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (1.02 g、0.88 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、110℃で2時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、4-クロロ-6-(1-エトキシビニル)-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83c) (収量1.6 g、収率48%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 377.2 (M+1), 399.2 (M+Na)。

【0487】

ステップ-3: 4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボン酸エチル(83d)の調製

化合物83dは、スキーム-1のステップ-2に報告する手順に従って、1,4-ジオキサン (100 mL) 中の4-クロロ-6-(1-エトキシビニル)-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン(83c) (1 g、2.65 mmol) から、水 (10 mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム溶液 (1.14 g、5.31 mmol) 及びKMnO₄ (0.252 g、1.592 mmol、及び12時間後の2回目の投入量0.25 g、1.59 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボン酸エチル(83d) (収量0.21 g、収率21%) を黄色の固体として得た。MS (ES+) : 379.1 (M+1), 401.2 (M+Na)。

【0488】

ステップ-4: 4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボン酸(83e)の調製

化合物83eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF/MeOH (5 mL) 中の4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボン酸エチル(83d) (0.2 g、0.53 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.13 g、3.17 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-カルボン酸(83e) (収量0.07 g、収率63%) のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.97 (s, 1H)。MS (ES-) : 195.1 (M-1), 231.1 (M+Cl)。

【0489】

ステップ-5: 2-(2-(4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-6-

カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (83f) の調製

化合物83fは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、MeOH (5 mL) 中の4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボン酸 (83e) (0.06 g, 0.31 mmol) から、2-(2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (0.06 g, 0.34 mmol)、及びEDCI・HCl (0.07 g, 0.37 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (83f) (収量0.02 g、収率18%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ES+) : 358.3 (M+1), 380.2 (M+Na); MS (ES-) : 356.2 (M-1), 392.3 (M+Cl). [0490]

10

ステップ6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (83g) の調製

化合物83gは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2-(2-(4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (83f) (0.02 g, 0.06 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.02 g, 0.08 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M, 0.03 mL, 0.10 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (5 mg, 0.02 mmol) 及びPd₂(dba)₃ (5 mg, 5.59 μmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、酢酸エチル中ヘキサンを0~70%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (83g) (収量0.02 g、収率84%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 429.3 (M+1); MS (ES-) : 427.4 (M-1), 463.5 (M+Cl).

20

[0491]

30

ステップ7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (83h) の調製

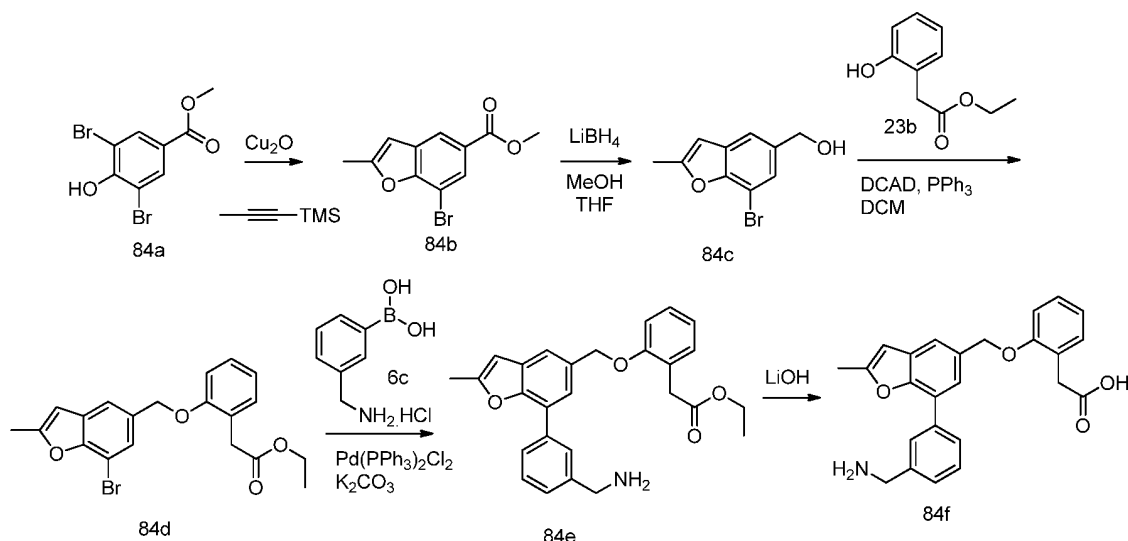
化合物83hは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、MeOH/THF (5 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (83g) (0.02 g, 0.05 mmol) から、水 (2 mL) 中のNaOH (0.15 mL, 0.37 mmol, 2.5 M) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-6-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (83h) (収量0.01 g、収率59%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.69 (s, 3H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H); MS (ES+) : 401.3 (M+1), 423.3 (M+Na); MS (ES-) : 399.4 (M-1), 435.3 (M+Cl). HPLC純度: 98.19%.

40

[0492]

50

スキーム－８４
【化１０２】



10

２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（８４ｆ）の調製

20

ステップ－１：７－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（８４ｂ）の調製

化合物 84b は、スキーム－５５のステップ－１に報告する手順に従って、ピリジン（500 mL）中の 3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル（84a）（150 g、484 mmol；CAS # 41727-47-3）から、1-（トリメチルシリル）-1-プロピン（54.3 g、484 mmol；CAS # 6224-91-5）及び酸化銅（Ⅰ）（69.3 g、484 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（330 g）、ヘキサン中 EtOAc を 0～70% で用いる溶出〕によって精製することで、7-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル（84b）（収量 76 g、収率 58%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.18（d, $J = 1.5$ Hz, 1H）, 7.97（d, $J = 1.5$ Hz, 1H）, 6.85（d, $J = 1.3$ Hz, 1H）, 3.88（s, 3H）, 2.52（s, 3H）。

30

【０４９３】

ステップ－２：（７－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メタノール（８４ｃ）の調製

化合物 84c は、スキーム－７６のステップ－２に報告する手順に従って、THF（500 mL）中の 7-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル（84b）（67 g、249 mmol）から、 LiBH_4 （THF 中 2 M、311 mL、622 mmol）及び MeOH（25.2 mL、622 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、（7-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル）メタノール（84c）（収量 60 g、収率 100%）を透明な油として得た。これを室温で静置すると、白色固体になった。この化合物を更に精製することなく、次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.46（d, $J = 1.4$ Hz, 1H）, 7.39（d, $J = 1.5$ Hz, 1H）, 6.68（d, $J = 1.3$ Hz, 1H）, 5.31（t, $J = 5.8$ Hz, 1H）, 4.55（d, $J = 5.7$ Hz, 2H）, 2.48（s, 3H）。

40

【０４９４】

ステップ－３：２－（２－（（７－ブロモ－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メト

50

キシ) フェニル) 酢酸エチル (84d) の調製

化合物 84d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の (7-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メタノール (84c) (2.2 g、9.13 mmol) から、トリフェニルホスフィン (2.87 g、10.93 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (1.81 g、10.04 mmol) 及び DCM (20 mL) 中のジー (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、3.69 g、10.04 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (84d) (収量 2.2 g、収率 60%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.49 - 6.41 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.53 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0495】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (84e) の調製

化合物 84e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (84d) (500 mg、1.24 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (302 mg、1.61 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (131 mg、0.186 mmol)、水 (3 mL) 中の K₂CO₃ (514 mg、3.72 mmol) の溶液を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (84e) (収量 160 mg、収率 30%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.86 (m, 1H), 6.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1, 1.6 Hz, 3H); MS (ES+): 430.3 (M+1).

【0496】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (84f) の調製

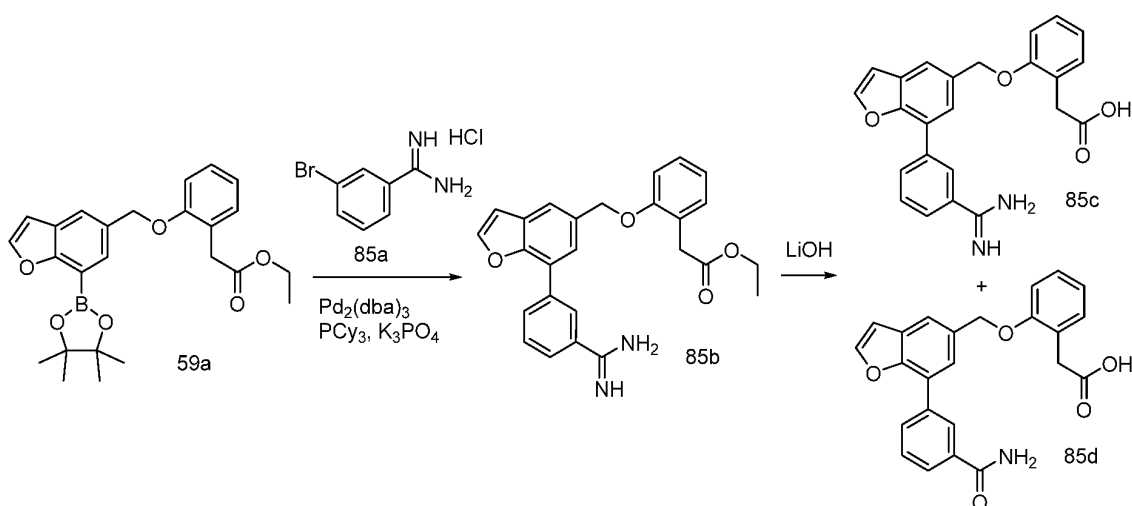
化合物 84f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (84e) (46 mg、0.11 mmol) から、水 (1.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (14 mg、0.32 mmol) の溶液を使用し、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (84f) (収量 17 mg、収率 4

0%)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.40 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); MS (ES+): 402.3 ($M+1$); (ES-): 400.4 ($M-1$), 436.3 ($M+Cl$).

【0497】

スキーム-85

【化103】



2-(2-((7-(3-カルバムイミドイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(85c)及び2-(2-((7-(3-カルバモイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(85d)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(3-カルバムイミドイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(85b)の調製

化合物85bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6 mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(400 mg、0.92 mmol)から、3-ブロモベンズイミドアミド塩酸塩(85a)(367 mg、1.56 mmol; CAS # 16796-52-4)、リン酸三カリウム(3 M水溶液、0.92 mL、2.75 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(77 mg、0.28 mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 mg、0.092 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120°Cで90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-カルバムイミドイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(85b)(収量120 mg、収率31%)を黄色の固体として得た。MS (ES+): 429.3 ($M+1$).

【0498】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-カルバムイミドイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(85c)及び2-(2-((7-(3-カルバモイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(85d)の調製

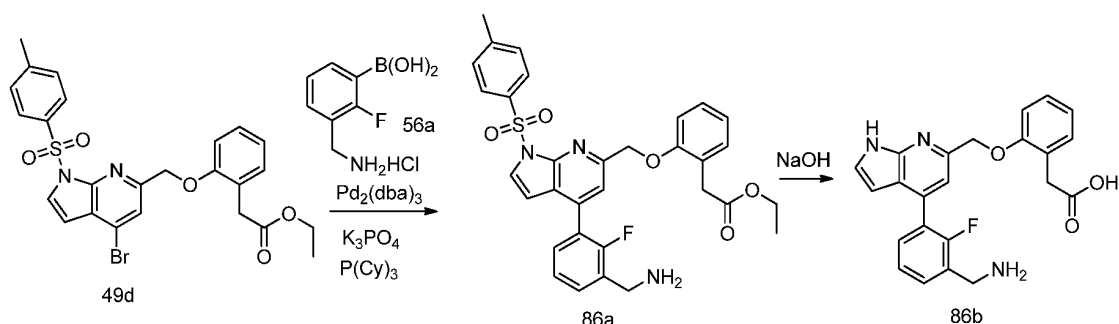
化合物85c及び85dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、M

e OH / THF (10 mL) 中の 2-((7-(3-カルバムイミドイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (85b) (120 mg、0.28 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (35 mg、0.84 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-(3-カルバムイミドイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (85c) (収量 10 mg、収率 9%) の HCl 塩を白色固体として; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H, D_2O 交換可能), 9.45 (s, 2H, D_2O 交換可能), 9.19 (s, 2H, D_2O 交換可能), 8.35 – 8.21 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES $^+$): 401.3 (M+1); 423.3 (M+Na); (ES $^-$): 435.4 (M+Cl); 及び 2-((7-(3-カルバモイルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (85d) (収量 37 mg、収率 33%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.38 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 2H, D_2O 交換可能, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES $^+$) 402.2 (M+1); 424.3 (M+Na); (ES $^-$) 400.3 (M-1), 436.3 (M+Cl).

【0499】

スキーム-86

【化104】



2-((4-((3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (86b) の調製

ステップ-1: 2-((4-((3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (86a) の調製

化合物 86a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2-((4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (49d) (0.08 g、0.15 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (0.045 g、0.221 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、0.08 m

L、0.25 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.01 g、0.04 mmol)及びPd₂(dba)₃(0.01 g、0.02 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(86a)(収量0.06 g、収率71%)を白色固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。

【0500】

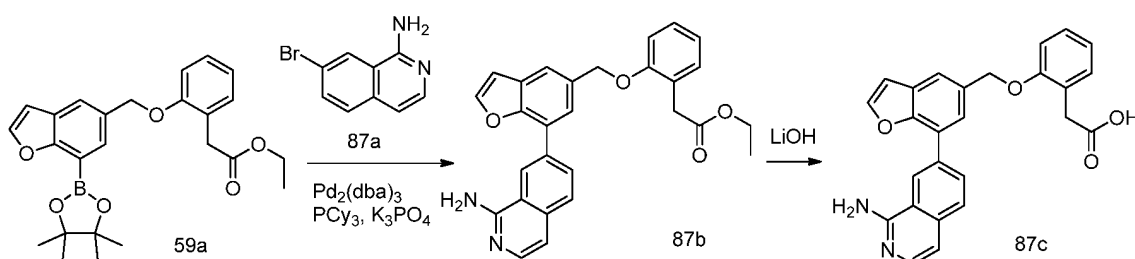
ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(86b)の調製

化合物86bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(6 mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(86a)(0.06 g、0.10 mmol)から、水(1 mL)中の水酸化ナトリウム(0.41 mL、1.02 mmol、2.5 M)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(86b)(収量0.02 g、収率44%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89(s, 1H), 8.55(s, 3H), 7.67(m, 2H), 7.56(t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.21(m, 2H), 7.09(m, 1H), 6.90(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.45(q, J = 2.7 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.16(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60(s, 2H). ; ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.12; MS(ES⁺): 406.3(M+1); MS(ES⁻): 404.3(M-1), 440.3(M+Cl). HPLC純度: 98.61%.

【0501】

スキーム-87

【化105】



2-(2-(7-(1-アミノイソキノリン-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(87c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(1-アミノイソキノリン-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(87b)の調製

化合物87bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(

3 mL) 中の 2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (59a) (400 mg、0.92 mmol) から、7-ブロモイソキノリン-1-アミン (87a) (307 mg、1.38 mmol; CAS # 215453-53-5)、リン酸三カリウム (3M水溶液、0.52 mL、1.56 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (77 mg、0.28 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (84 mg、0.092 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で60分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(1-アミノイソキノリン-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (87b) (収量 154 mg、収率 37%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.39 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.21 (s, 2H, D₂O 交換可能), 9.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 0.94 (t, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H); MS (ES+): 453.3 (M+1); (ES-): 487.3 (M+Cl).

【0502】

ステップ-2: 2-(2-(7-(1-アミノイソキノリン-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (87c) の調製

化合物 87c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL) 中の 2-(2-(7-(1-アミノイソキノリン-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (87b) (114 mg、0.25 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (32 mg、0.76 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(1-アミノイソキノリン-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (87c) (収量 32 mg、収率 30%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.28 (s, 1H, D₂O 交換可能), 12.20 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.10 (s, 2H, D₂O 交換可能), 9.02 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.74 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); MS (ES+): 425.3 (M+1); (ES-): 423.3 (M-1), 459.3 (M+Cl).

【0503】

スキーム-88

10

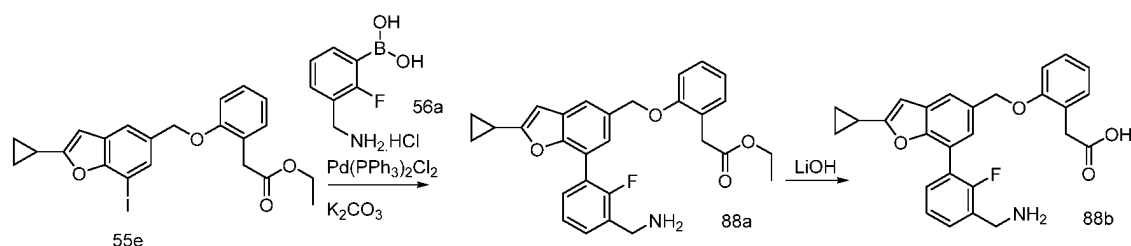
20

30

40

50

【化 106】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(88b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(88a)の調製

化合物88aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-((2-シクロプロピル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(55e)(500mg、1.05mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(345mg、1.68mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(111mg、0.16mmol)及び水(3mL)中の K_2CO_3 (435mg、3.15mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1%)HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(88a)(収量299mg、収率60%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.57(s, 3H, D_2O 交換可能), 7.73-7.57(m, 3H), 7.42(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.28-7.17(m, 2H), 7.10(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.4Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.17(s, 2H), 3.94(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 2.15-2.03(m, 1H), 1.07-0.93(m, 5H), 0.89-0.81(m, 2H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) δ -118.85; MS(ES+): 474.3(M+1).

20

30

【0504】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(88b)の調製

化合物88bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(88a)(185mg、0.39mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(49mg、1.17mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1%)HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェ

40

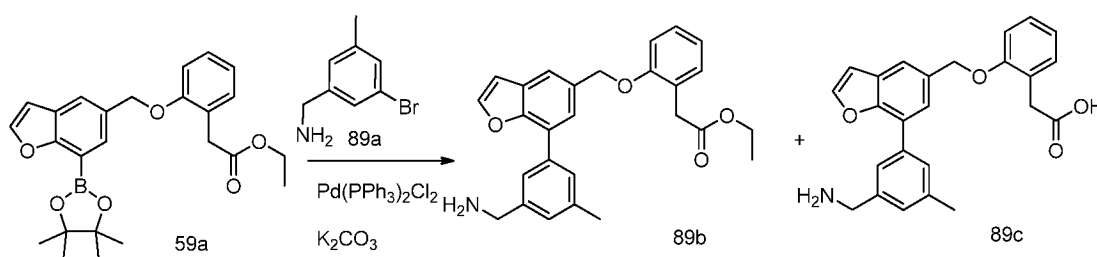
50

ニル) 酢酸 (88b) (収量 135 mg、収率 78%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 2H, D₂O 交換可能), 7.73 – 7.59 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.06 – 0.93 (m, 2H), 0.89 – 0.80 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.64; MS (ES+): 446.3 (M+1); 468.3 (M+Na); (ES-): 444.4 (M-1), 480.3 (M+Cl).

【0505】

スキーム-89

【化107】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-5-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(89c)の調製

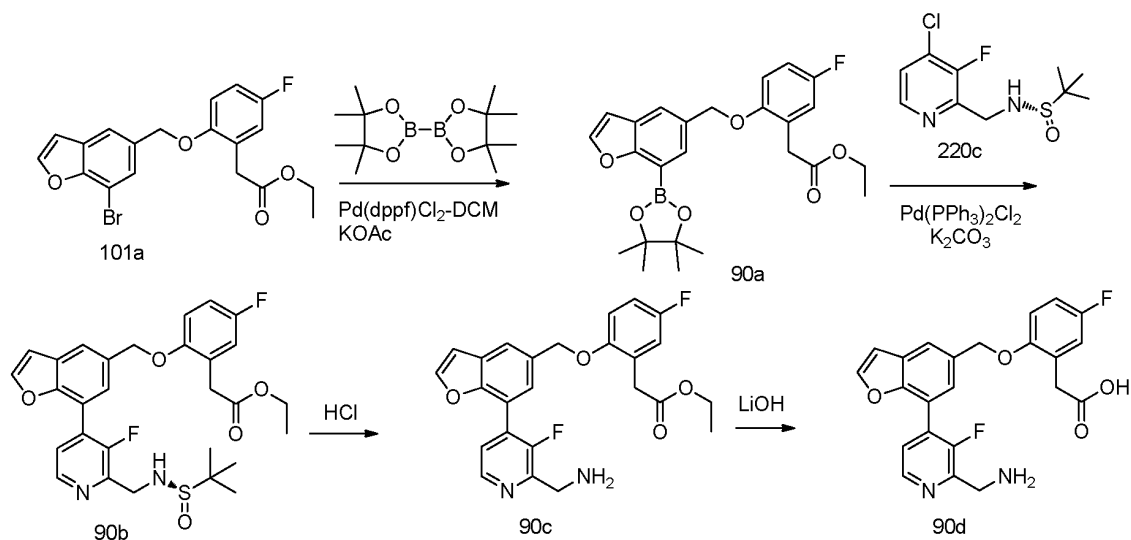
化合物 89c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (59a) (327 mg、0.75 mmol) から、(3-ブromo-5-メチルフェニル)メタンアミン (89a) (150 mg、0.75 mmol; CAS # 1177558-42-7)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (79 mg、0.112 mmol)、水 (3 mL) 中の K₂CO₃ (311 mg、2.25 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100°C で 13 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0 ~ 50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1%) HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-5-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (89b) (収量 83 mg、収率 26%) の HCl 塩を白色固体として; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.3 (M+1); 及び 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-5-メチルフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (89c) (収量 18 mg、収率 6%) の HCl 塩を白色固体として

得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.19 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.25 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ES+): 402.3 ($M+1$); 425.3 ($M+\text{Na}$); (ES-): 400.3 ($M-1$); 436.3 ($M+\text{Cl}$).

【0506】

スキーム-90

【化108】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(90d)の調製

ステップ-1: 2-(5-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(90a)の調製

化合物90aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブromoベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101a)(0.2g、0.49mmol)から、無水ジオキサン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.19g、0.74mmol)、酢酸カリウム(0.10g、0.98mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.06g、0.07mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-(5-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(90a)(収量0.21g、収率94%)を白色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.08 – 1.04 (m, 3H); MS (ES-)

: 453.2 (M-1).

【0507】

ステップ-2: (S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(90b)の調製

化合物90bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(5-フルオロ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(90a)(0.21g、0.46mmol)から、(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(220c)(0.18g、0.69mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.05g、0.07mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(0.16g、1.16mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(90b)(収量0.2g、収率78%)を白色固体として得た。MS(ES+): 557.2 (M+1); MS(ES-): 555.2 (M-1).

【0508】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(90c)の調製

化合物90cは、スキーム-220のステップ-5に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(90b)(0.2g、0.36mmol)から、塩酸(1,4-ジオキサン中4M、0.27mL、1.08mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(90c)(収量0.15g、収率92%)を白色固体として得た。MS(ES+): 453.2 (M+1); MS(ES-): 451.0 (M-1).

【0509】

ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(90d)の調製

化合物90dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ4mL)中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(90c)(0.19g、0.42mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.14g、3.36mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(90d)(収量0.06g、収率31%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.57(s, 3H), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17-7.01(m

【化 1 0 9】



30

40

50

塩基性化し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH (9:1) を 0~50% で用いる溶出] によって精製して、7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸メチル (91c) (収量 0.1 g、収率 38%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); MS (ES+): 270.0 & 272.0 (M+1)。

【0512】

ステップ-3: 7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸 (91d) の調製

化合物 91d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH/THF (5 mL) 中の 7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸メチル (91c) (0.1 g、0.37 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (1.48 mL、3.70 mmol、2.5 M) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸 (91d) (収量 0.08 g、収率 79%) を白色固体として得た。MS (ES-): 254.1 (M-1)。

【0513】

ステップ-4: (7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メタノール (91e) の調製

化合物 91e は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-カルボン酸 (91d) (0.12 g、0.46 mmol) から、THF (10 mL) 中の N-メチルモルホリン (0.06 mL、0.55 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.07 mL、0.55 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の NaBH₄ (0.05 g、1.37 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メタノール (91e) (収量 0.08 g、収率 68%) を透明な油として得た。MS (ES+): 242.0 & 244.1 (M+1)。

【0514】

ステップ-5: 2-(2-(7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (91f) の調製

化合物 91f は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の (7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メタノール (91e) (0.12 g、0.50 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.17 g、0.64 mmol) 2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.12 g、0.64 mmol) 及びジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DIA D、0.24 g、0.64 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (91f) (収量 0.07 g、収率 32%) を無色の油として得た。MS (ES+): 426.1 & 428.1 (M+Na)。

【0515】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (91g) の調製

化合物 91g は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (

10

20

30

40

50

4 mL) 中の 2-(2-(7-ブromo-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (91f) (0.06 g、0.15 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.04 g、0.22 mmol)、リン酸三カリウム (3M水溶液、0.19 mL、0.25 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.01 g、0.05 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.01 g、0.02 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (91g) (収量0.02 g、収率31%) を白色固体として得た。MS (ES+): 431.2 (M+1).

【0516】

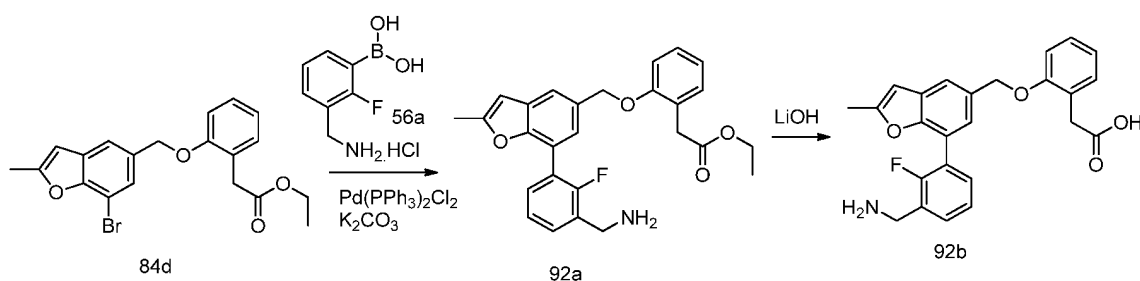
ステップ7: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (91h) の調製

化合物 91h は、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、MeOH/THF (4 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (91g) (0.02 g、0.05 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.15 mL、0.37 mmol、2.5 M) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (91h) (収量0.01 g、収率32%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); MS (ES+): 403.3 (M+1), 425.3 (M+Na); MS (ES-): 401.3 (M-1). HPLC 純度: 87.37%.

【0517】

スキーム92

【化110】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (92b) の調製

ステップ1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (92a) の調製

化合物 92a は、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-(2-(7-ブromo-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (92a) (0.02 g、0.05 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.15 mL、0.37 mmol、2.5 M) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (92b) (収量0.01 g、収率32%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); MS (ES+): 403.3 (M+1), 425.3 (M+Na); MS (ES-): 401.3 (M-1). HPLC 純度: 87.37%.

シ) フェニル) 酢酸エチル (84d) (500mg、1.24mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (331mg、1.61mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (131mg、0.186mmol)、水 (3mL) 中の K_2CO_3 (514mg、3.72mmol) の溶液を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (92a) (収量336mg、収率61%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.74 – 8.30 (m, 3H, D_2O 交換可能), 7.76 – 7.57 (m, 3H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -118.71; MS (ES+): 448.3 (M+1).

【0518】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (92b) の調製
化合物92bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (10mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (92a) (256mg、0.57mmol) から、水 (1.0mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (72.0mg、1.72mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (92b) (収量123mg、収率51%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.04 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.58 (s, 3H, D_2O 交換可能), 7.76 – 7.58 (m, 3H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -118.56; MS (ES+): 420.3 (M+1); (ES-): 418.3 (M-1), 456.3 (M+Cl); HPLC 純度: 100%.

【0519】

スキーム-93

10

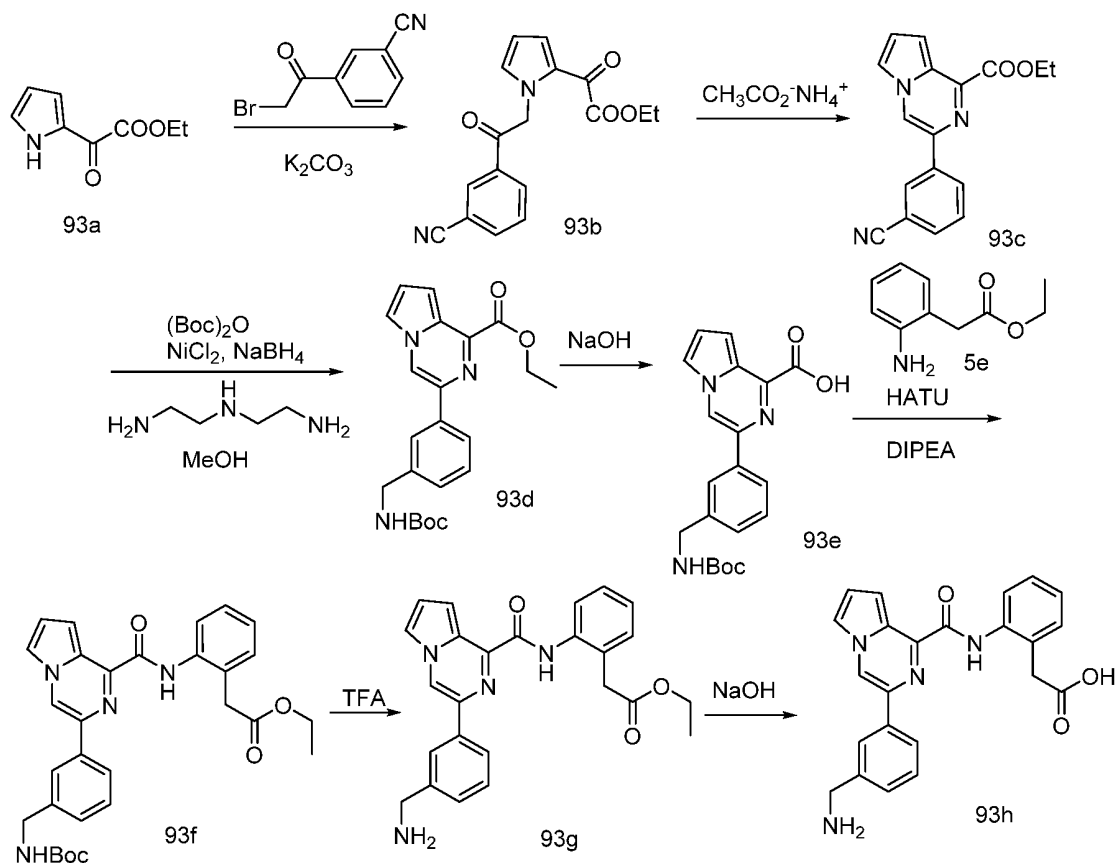
20

30

40

50

【化 1 1 1】



2-((2-(3-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸(93h)の調製

ステップ1: 2-(1-(2-(3-シアノフェニル)-2-オキソエチル)-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソ酢酸エチル(93b)の調製

アセトニトリル(20 mL)中の2-オキソ-2-(1H-ピロール-2-イル)酢酸エチル(93a)(1 g、5.98 mmol; CAS # 27472-43-1)、3-(2-ブロモアセチル)ベンズニトリル(1.608 g、7.18 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.240 g、8.97 mmol)を加え、懸濁液を室温で6時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(30 mL)で希釈し、Celiteパッドで濾過し、EtOAc(2×15 mL)で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24 g、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、2-(1-(2-(3-シアノフェニル)-2-オキソエチル)-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソ酢酸エチル(93b)(収量900 mg、収率49%)をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.98–7.91 (m, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0520】

ステップ2: 3-(3-シアノフェニル)ピロロ[1,2-a]ピラジン-1-カルボン酸エチル(93c)の調製

エタノール(30 mL)中の2-(1-(2-(3-シアノフェニル)-2-オキソエ

チル) - 1H-ピロール-2-イル) - 2-オキソ酢酸エチル (93b) (0.7 g、2.26 mmol) の溶液に、酢酸アンモニウム (1.74 g、22.56 mmol) を加え、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) と EtOAc (80 mL) に分配し、各層を分離した。水層を EtOAc (60 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製して、3-(3-シアノフェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸エチル (93c) (収量 250 mg、収率 38%) を薄オレンジ色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 292.2 (M+1), 314.2 (M+Na).

【0521】

ステップ-3: 3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸エチル (93d) の調製

化合物 93d は、スキーム-80 のステップ-1 に報告する手順に従って、メタノール (20 mL)、THF (5 mL) 中の 3-(3-シアノフェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸エチル (93c) (210 mg、0.721 mmol)、から、BOC-無水物 (0.251 mL、1.08 mmol)、塩化ニッケル (II) (9 mg、0.072 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (82 mg、2.16 mmol) 及び N1-(2-アミノエチル)エタン-1, 2-ジアミン (372 mg、3.60 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~65% で用いる溶出] によって精製することで、3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸エチル (93d) (収量 80 mg、収率 28%) を白色固体として得た。

【0522】

ステップ-4: 3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸 (93e) の調製

化合物 93e は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の 3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸エチル (93d) (75 mg、0.19 mmol) から、NaOH の水溶液 (0.759 mL、0.759 mmol、1M) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DCM-80 による溶出] によって精製することで、3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボン酸 (93e) (収量 40 mg、収率 57%) を無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 4.9 Hz, 9H); MS (ES+): 390.3 (M+Na), (ES-): 366.3 (M-1).

【0523】

ステップ-5: 2-(2-(3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジニン-1-カルボキサミド)フェニル)

酢酸エチル (93f) の調製

化合物93fは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、DMF (2 mL) 中の3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボン酸 (93e) (34 mg、0.093 mmol) から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル (5e) (25 mg、0.14 mmol)、DIPEA (0.05 mL、0.278 mmol) 及びHATU (53 mg、0.14 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~60% EtOAcによる溶出] によって精製することで、2-(2-(3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (93f) (収量34 mg、収率70%) を半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 3H), 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 4.2, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 551.3 (M+Na).

【0524】

ステップ6: 2-(2-(3-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (93g) の調製

化合物93gは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM (2 mL) 中の2-(2-(3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (93f) (30 mg、0.057 mmol) から、TFA (0.044 mL、0.568 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(3-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (93g) (収量25 mg、収率103%) のTFA塩を茶色のシロップ状物質として得た。これを更に精製することなく、次の反応に使用した。MS (ES+): 429.3 (M+1), 451.3 (M+Na).

【0525】

ステップ7: 2-(2-(3-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (93h) の調製

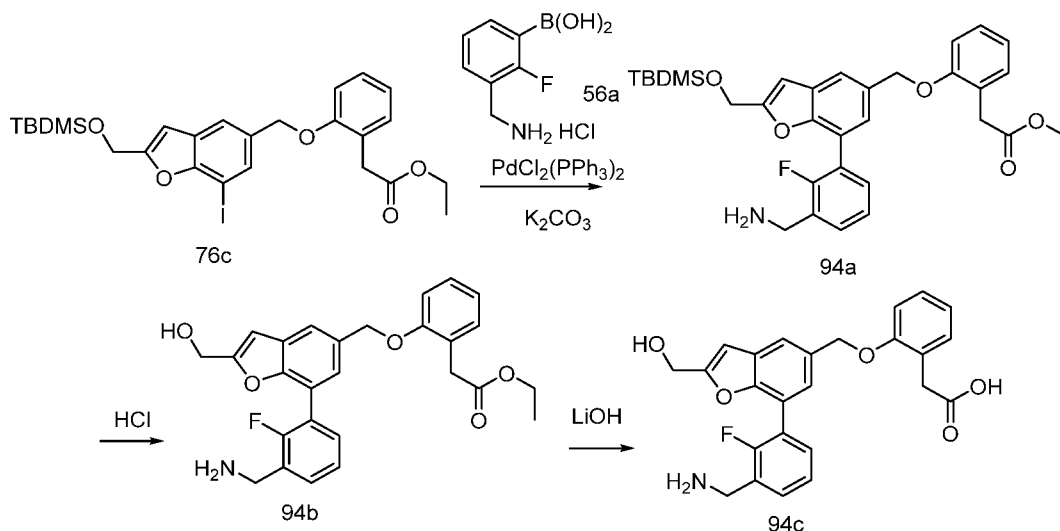
化合物93hは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の2-(2-(3-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (93g) (25 mg、0.057 mmol) から、NaOHの水溶液 (0.114 mL、0.228 mmol、2 M) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(3-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ [1, 2-a]ピラジン-1-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (93h) (収量14 mg、収率61%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H, D₂O交換可能), 9.26 (s, 1H), 8.51 - 8.24 (m, 4H, 3H D₂O交換可能), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 4H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.2

7 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 4.15 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H); MS (ES+): 401.3 (M+1), 423.3 (M+Na), (ES-): 399.3 (M-1); HPLC 純度: 97.62 %.

【0526】

スキーム-94

【化112】



2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (94c) の調製

ステップ-1: 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (94a) の調製

化合物 94a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (50 mL) 中の 2 - (2 - ((2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (76c) (7.2 g、12.40 mmol) から、3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (3.82 g、18.60 mmol)、水 (10 mL) 中の K₂CO₃ (5.14 g、37.2 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (1.31 g、1.86 mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (94a) (収量 5.4 g、収率 75%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.84 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 0.92 (t, J = 7.1, 2.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

【0527】

ステップ-2: 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル)

－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）の調製

THF（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ａ）（７００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の溶液に、HCl（２Ｎ水溶液）（１．８２ｍＬ、３．６３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１２時間攪拌し、真空下で濃縮乾固し、残渣を得た。TLCが反応の完了を示したら、次いで、有機溶媒を除去し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（５０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製して、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）（収量１７３ｍｇ、収率３１％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ ８．６２（s，３H，D₂O交換可能），７．７５－７．６９（m，２H），７．６９－７．６１（m，１H），７．４４（d，J＝７．６ Hz，１H），７．４０－７．３５（m，１H），７．３０－７．１８（m，２H），７．１５－７．０７（m，１H），６．９１（t，J＝７．４，１．２ Hz，１H），６．８５（s，１H），５．５０（t，J＝５．８ Hz，１H，D₂O交換可能），５．２２（s，２H），４．５５（d，J＝４．８ Hz，２H），４．１６（s，２H），３．９４（q，J＝７．１ Hz，２H），３．６２（s，２H），１．０１（t，J＝７．１ Hz，３H）；¹⁹F NMR（２８２ MHz，DMSO-d₆）δ－１１８．７４；MS（ES+）：４６４．３（M+1）；（ES-）：４９８．３（M+Cl）。

【０５２８】

ステップ－３：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９４ｃ）の調製

化合物９４ｃは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、MeOH／THF（１０ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（９４ｂ）（４２０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）から、水（１．０ｍＬ）中の水酸化リチウム－水和物（９２ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（５０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（９４ｃ）（収量２４９ｍｇ、収率７９％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ １２．２１（s，１H，D₂O交換可能），８．６３（s，３H，D₂O交換可能），７．７５（d，J＝１．６ Hz，１H），７．７３－７．６２（m，２H），７．４６－７．３７（m，２H），７．２８－７．１７（m，２H），７．０９（d，J＝８．１ Hz，１H），６．９０（t，J＝７．４ Hz，１H），６．８４（s，１H），５．２４（s，２H），４．５５（s，２H），４．１６（d，J＝５．７ Hz，２H），３．５８（s，２H）；¹⁹F NMR（２８２ MHz，DMSO-d₆）δ－１１８．５７；MS（ES+）：４３６．３（M+1）；（ES-）：４７０．３（M+Cl）。

【０５２９】

スキーム－９５

10

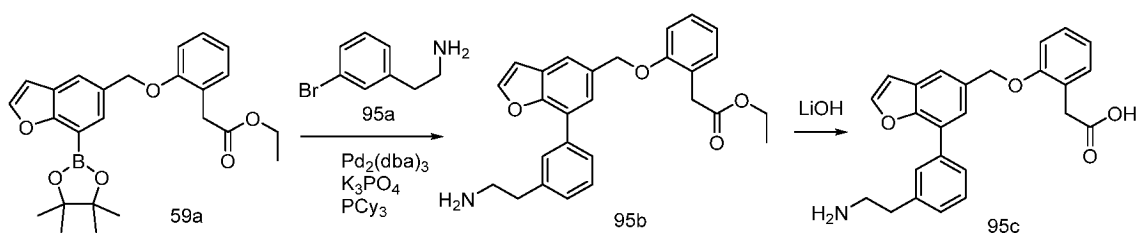
20

30

40

50

【化 1 1 3】



2-((2-((7-(3-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(95c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(95b)の調製

化合物95bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-((2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(450mg、1.03mmol)から、3-ブロモフェネチルアミン(95a)(351mg、1.75mmol; CAS#58971-11-2)、リン酸三カリウム(3M、0.584mL、1.75mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(87mg、0.31mmol)及びPd₂(dba)₃(94mg、0.10mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、120℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(95b)(収量252mg、収率57%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-7.92(m, 4H, 部分的にD₂O交換可能), 7.81-7.73(m, 2H), 7.72(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.02(m, 1H), 6.91(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.18-3.05(m, 2H), 3.05-2.96(m, 2H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 430.3(M+1); (ES-): 464.3(M+Cl).

【0530】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(95c)の調製

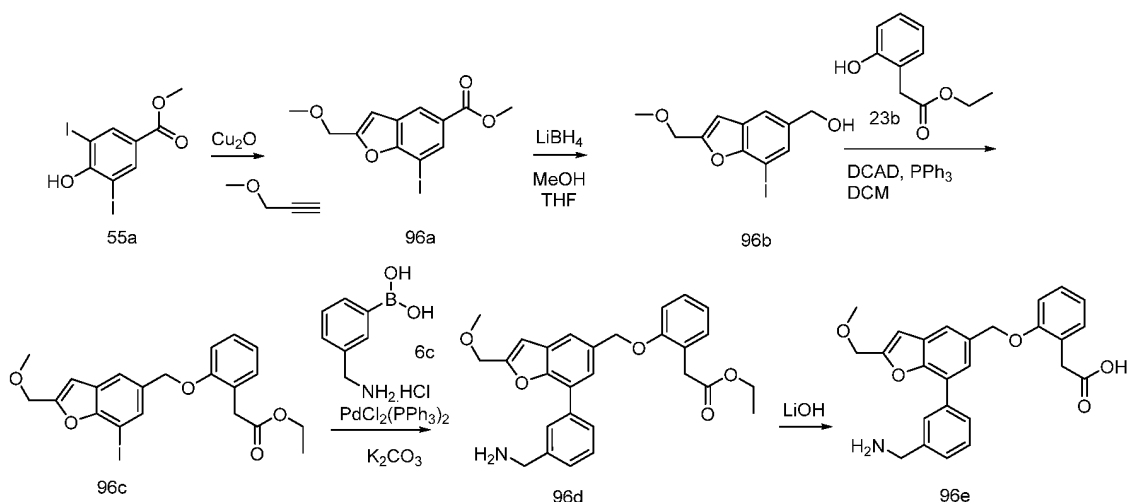
化合物95cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-((2-((7-(3-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(95b)(160mg、0.37mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(47mg、1.12mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(2-アミノエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(95c)(収量82mg、収率55%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18(s, 1H, D₂O交換可能), 8.16-7.96(m, 4H, D₂O交換可能),

7.83 – 7.72 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 2H); MS (ES⁺): 402.3 (M+1); (ES⁻): 400.3 (M-1), 436.3 (M+Cl).

【0531】

スキーム-96

【化114】



2-((7-((3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(96e)の調製

ステップ-1: 7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(96a)の調製

化合物96aは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(15mL)中の4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル(55a)(7g、17.33mmol)から、メチルプロパルギルエーテル(1.22g、17.33mmol)及び酸化銅(I)(1.24g、8.66mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(96a)(収量3.45g、収率58%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.27(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.22(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.36(s, 3H).

【0532】

ステップ-2: (7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)の調製

化合物96bは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(60mL)中の7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(96a)(3.45g、9.97mmol)から、LiBH₄(14.95mL、29.9mmol、THF中2M溶液)及びMeOH(0.96g、29.9mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製すること

10

20

30

40

50

で、(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(収量2.94g、収率93%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.02 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.8, 1.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 4H), 3.33 (s, 3H)。

【0533】

ステップ-3: 2-(2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(96c)の調製

化合物96cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(180mL)中の(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(2.94g、9.24mmol)から、トリフェニルホスフィン(2.67g、10.17mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(1.83g、10.17mmol)及びDCM(20mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、3.73g、10.17mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(96c)(収量3.92g、収率88%)を透明な油として得、これを室温で静置すると、白色固体となった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0534】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(96d)の調製

化合物96dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-(2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(96c)(500mg、1.04mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(254mg、1.35mmol)、水(3mL)中のK₂CO₃(432mg、3.12mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(110mg、0.16mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(96d)(収量262mg、収率55%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 3H, D₂O交換可能), 7.98 (s, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 3H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H); MS (ES⁺): 460.3 (M+1); (ES⁻): 494.3 (M+Cl)。

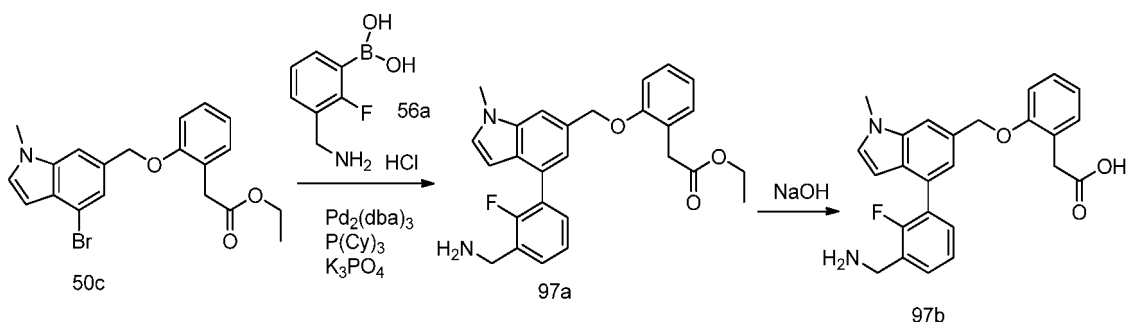
【0535】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(96e)の調製

化合物96eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(96d)(152mg、0.33mmol)から、水(1.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(42mg、0.99mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(96e)(収量95mg、収率67%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22(s, 1H, D₂O交換可能), 8.53(s, 3H, D₂O交換可能), 7.97(s, 1H), 7.95-7.88(m, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.64(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.27-7.17(m, 2H), 7.10(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.90(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.33(s, 3H); MS(ES⁺): 432.3(M+1); (ES⁻): 430.3(M-1), 466.3(M+Cl). [0536]

スキーム-97

[化115]



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(97b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(97a)の調製

化合物97aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(50c)(0.5g、1.24mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩(56a)(0.38g、1.86mmol)、リン酸三カリウム(3M水溶液、0.70mL、2.11mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.11g、0.37mmol)及びPd₂(dba)₃(0.11g、0.12mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、酢酸エチル中ヘキサンを0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メ

トキシ)フェニル)酢酸エチル(97a)(収量0.26g、収率47%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 3H), 7.68 – 7.54 (m, 3H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.88; MS (ES+): 447.3 (M+1); MS (ES-): 481.3 (M+Cl). HPLC純度: 98.44%.

10

【0537】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(97b)の調製

化合物97bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(4mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(97a)(0.08g、0.18mmol)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(0.57mL、1.43mmol、2.5M)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(97b)(収量0.02g、収率21%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.41 (s, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 6.34 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.79; MS (ES+): 419.3 (M+1); MS (ES-): 417.4 (M-1), 453.3 (M+Cl). HPLC純度: 94.07%.

20

30

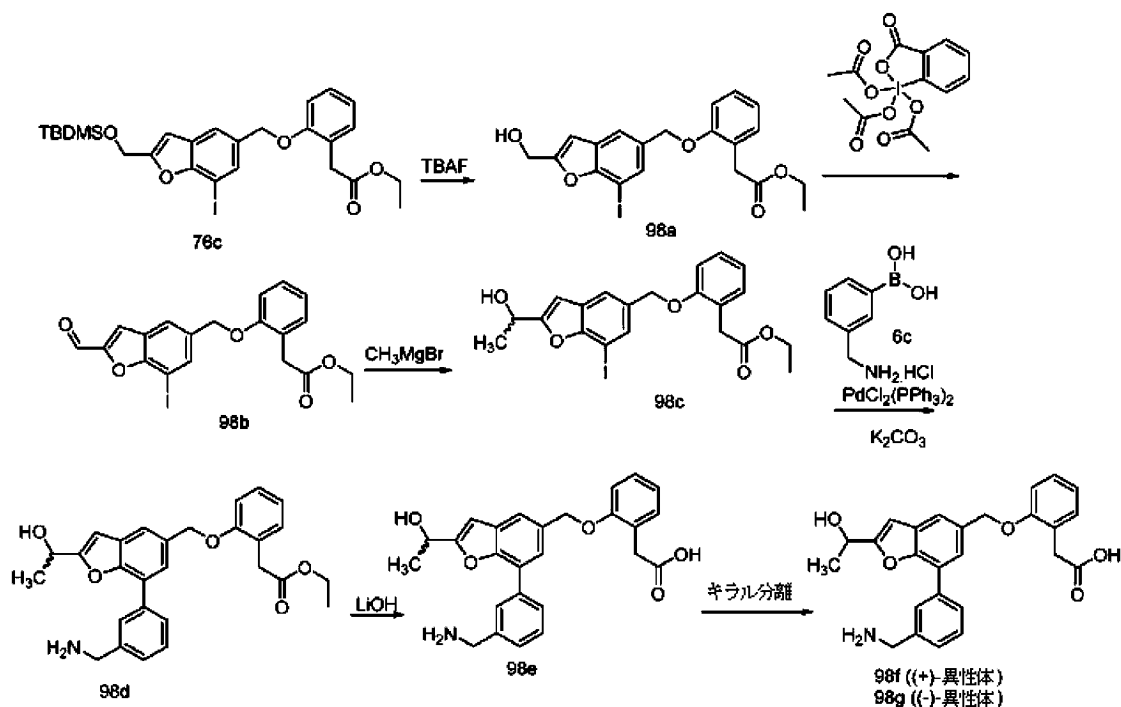
【0538】

スキーム-98

40

50

【化 1 1 6】



10

20

ラセミ体 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (98e)、(+)-異性体 (98f) 及び (-)-異性体 (98g) の調製

ステップ-1: 2-((2-((2-(ヒドロキシメチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98a) の調製

化合物 98a は、スキーム 76 のステップ-5 に報告する手順に従って、THF (60 mL) 中の 2-((2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (76c) (4 g、6.89 mmol) から、TBAF (2.25 g、8.61 mmol) を加えて使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((2-(ヒドロキシメチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98a) (収量 2.5 g、収率 78%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 5.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 489.1 (M+N).

30

40

【0539】

ステップ-2: 2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98b) の調製

【0540】

DCM (20 mL) 中の 2-((2-((2-(ヒドロキシメチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98a) (500 mg、1.07 mmol) の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン (546 mg、1.29 mmol)

50

を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)] によって精製して、2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98b) (収量 410 mg、収率 82%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H) .

10

【0541】

ステップ-3: 2-((2-((2-(1-ヒドロキシエチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98c) の調製

-78℃のTHF (20 mL) 中の2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98b) (410 mg、0.88 mmol) の溶液に、メチルマグネシウムブロミド (THF中の1.4 M) (0.63 mL、0.88 mmol) を加えた。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌し、NH₄Cl 飽和溶液でクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出] によって精製して、2-((2-((2-(1-ヒドロキシエチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98c) (収量 290 mg、収率 68%) を黄色の半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.61 – 5.53 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.92 – 4.80 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 503.2 (M+Na) .

20

30

【0542】

ステップ-4: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98d) の調製

化合物 98d は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の2-((2-((2-(1-ヒドロキシエチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98c) (285 mg、0.59 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (145 mg、0.77 mmol)、水 (3 mL) 中のK₂CO₃ (246 mg、1.78 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (63 mg、0.089 mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98d) (収量 156 mg、収率 57%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.65 (d, J =

40

50

1.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.58 (s, 1H, D₂O交換可能), 5.23 (s, 2H), 4.88 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1, 1.5 Hz, 3H); MS (ES+): 460.3 (M+1); (ES-): 494.3 (M+Cl).

【0543】

ステップ5: ラセミ体2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(98e)の調製

化合物98eは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(98d)(92mg、0.20mmol)から、水(1.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(25mg、0.6mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、ラセミ体2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(98e)(収量53mg、収率61%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.49 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.05 – 7.90 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.88 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (ES+): 432.3 (M+1); (ES-): 430.4 (M-1), 466.3 (M+Cl).

【0544】

ステップ6: (+)-異性体2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(98f)及び(-)-異性体2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(98g)の調製

ラセミ体化合物2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(98e)(30mg)を、キラルカラム(CHIRALPAK IBN)を使用してキラル分離に供し、ヘキサン/エタノール/TEA(85/15/0.1)で溶出して、以下を得た。

1. ピーク1(17.2mg)を白色の口ウ状物質として得た。このキラル分離から得た試料をアセトニトリル及び水中に溶解し、凍結乾燥させて乾固して、(+)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(98f)(9mg)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 – 8.28 (m, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 2H), 5.59 (s, 1H, D₂O交換可能), 5.25 (s, 2H), 4

10

20

30

40

50

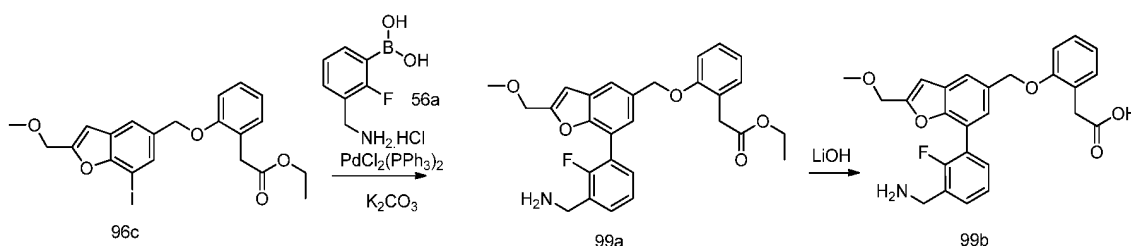
. 88 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (ES+): 432.2 ($M+1$), MS (ES-): 430.2 ($M-1$); エナンチオマー純度: (% ee) = 93.7%; 旋光度: $[\alpha]_D = (+) 28.0$ [DMSO/CH₃OH (1:1), 0.05].

2. ピーク2 (71.3 mg) を黄色の口ウ状物質として得た。このキラル分離から得た試料をアセトニトリル及び水中に溶解し、凍結乾燥させて乾固して、(-)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸 (98 g) (26 mg) を得た。これを逆相カラムクロマトグラフィー [EZ-REP、C-18カラム、50 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって更に精製して、(-)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸 (98 g) (2.1 mg) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.31 (bs, 3H, D₂O交換可能), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H, D₂O交換可能), 5.25 (s, 2H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.29 - 4.05 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ES+): 432.3 ($M+1$), MS (ES-): 430.3 ($M-1$); エナンチオマー純度: (% ee) = 70.85; 旋光度: $[\alpha]_D = (-) 24.0$ [DMSO/CH₃OH (1:1), 0.05].

【0545】

スキーム-99

【化117】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸 (99b) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル (99a) の調製

化合物99aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の2-(2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル (96c) (500 mg、1.04 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (278 mg、1.35 mmol)、水 (3 mL) 中のK₂CO₃ (432 mg、3.12 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (110 mg、0.16 mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DM

A80を0～50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0～100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (99a) (収量 386 mg、収率 78%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (t, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 478.3 (M+1); (ES⁻): 512.3 (M+Cl).

【0546】

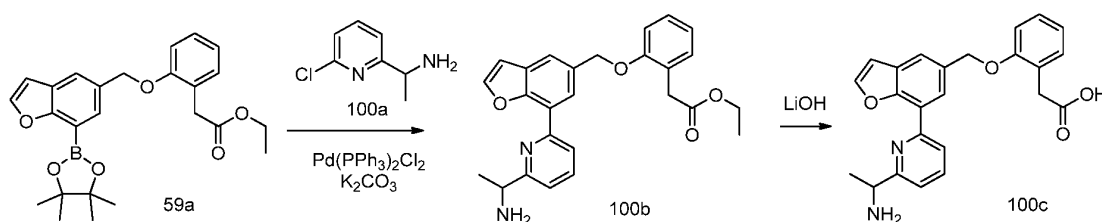
ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (99b) の調製

化合物 99b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (10 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (99a) (120 mg、0.251 mmol) から、水 (1.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (32 mg、0.75 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0～100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (99b) (収量 63 mg、収率 56%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.60 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.67; MS (ES⁺): 450.3 (M+1); 472.3 (M+Na); (ES⁻): 448.3 (M-1), 484.3 (M+Cl).

【0547】

スキーム-100

【化118】



2-(2-(7-(6-(1-アミノエチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (100c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(6-(1-アミノエチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (100b) の調製

化合物100bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(300mg、0.69mmol)から、1-(6-クロロピリジン-2-イル)エタンアミン(100a)(108mg、0.69mmol;CAS#1060811-97-3)、炭酸カリウム(190mg、1.38mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(97mg、0.14mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で90分間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(6-(1-アミノエチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(100b)(収量82mg、収率28%)を白色固体として得た。MS(ES+):431.3(M+1)。

【0548】

ステップ-2:2-(2-(7-(6-(1-アミノエチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(100c)の調製

化合物100cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-(7-(6-(1-アミノエチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(100b)(82mg、0.19mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(24mg、0.57mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(6-(1-アミノエチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(100c)(収量29mg、収率38%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(s, 3H, D₂O交換可能), 8.53(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35(d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.16(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.16-7.06(m, 2H), 6.91(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.70-4.54(m, 1H), 3.61(s, 2H), 1.62(d, J = 6.8 Hz, 3H); MS(ES+):403.3(M+1);425.3(M+Na);(ES-):401.3(M-1), 437.3(M+Cl)。

【0549】

スキーム-101

10

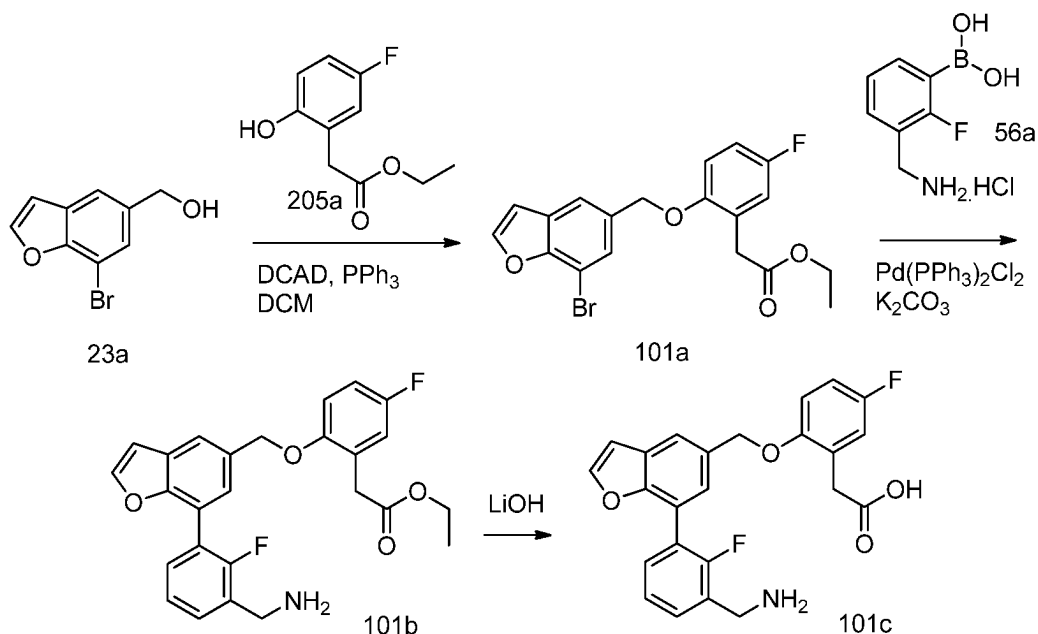
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(101c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101a)の調製

化合物101aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a) (2 g、8.81 mmol) から、トリフェニルホスフィン(3.00 g、11.45 mmol)、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(205a) (2.27 g、11.45 mmol) 及びDCM (20 mL) 中のジー(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、4.20 g、11.45 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24 g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101a) (収量1.04 g、収率29%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁻): 406.9 (M-1).

30

40

【0550】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101b)の調製

化合物101bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4 mL)中の2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101a) (0.3 g、0.74 mmol) から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a) (0.23 g、1.11 mmol)、水(0.5 mL)中のK₂CO₃ (0.20 g、1.47 mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.08 g、0.11 mmol)を使用し、アルゴン

50

雰囲気下、90℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ(12g)、DCM中MeOHを0～50%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101b)(収量0.21g、収率63%)を白色固体として得、次いで、これを逆相カラムクロマトグラフィー〔C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、化合物101bのHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 3H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.53, 124.00; MS (ES+): 452.9 (M+1); MS (ES-): 450.9 (M-1).

【0551】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(101c)の調製
化合物101cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ6mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(101b)(0.16g、0.35mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.12g、2.84mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(101c)(収量0.08g、収率53%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 3H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.40, 124.07; MS (ES+): 424.9 (M+1); MS (ES-): 422.9 (M-1).

【0552】

スキーム-102

10

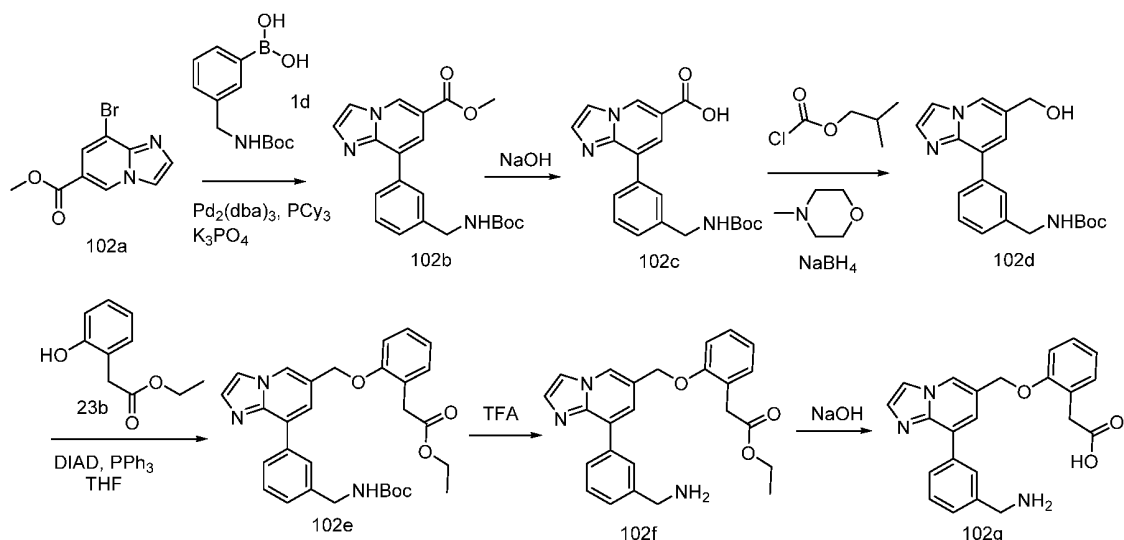
20

30

40

50

【化 1 2 0】



2 - (2 - ((8 - (3 - (アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (102g) の調製

ステップ-1: 8 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (102b) の調製

化合物 102b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の 8-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (102a) (1.00 g、3.92 mmol; CAS # 1234616-08-0) から、3 - ((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニルボロン酸 (1d) (0.984 g、3.92 mmol)、水 (1 mL) 中のリン酸三カリウム (2.222 mL、6.66 mmol; 3 M 溶液)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.220 g、0.784 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.197 g、0.216 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、90℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc / メタノール (9:1) を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、8 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (102b) (収量 1.289 g、収率 86%) を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS (ES+): 382.3 (M+1).

【0553】

ステップ-2: 8 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (102c) の調製

化合物 102c は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 及びメタノール (20 mL) 中の 8 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸メチル (102b) (1.25 g、3.28 mmol) から、水酸化ナトリウム (2 M 水溶液) (6.55 mL、13.11 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、8 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸 (102c) (収量 1.06 g、収率 88%)

）をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.50 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 3H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

【0554】

ステップ-3: 3-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(102d)の調製

化合物102dは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボン酸(102c) (0.60g、1.633mmol)から、THF (20mL)中のN-メチルモルホリン (0.215mL、1.960mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.257mL、1.960mmol) 及び水 (3mL) 中の NaBH_4 (0.185g、4.90mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH (9:1) を0~40%で用いる溶出] によって精製することで、3-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(102d) (収量0.443g、収率77%)を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 – 8.44 (m, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.6$, 1.1 Hz, 2H), 4.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 354.3 (M+1), 376.3 (M+Na); MS (ES-): 352.3 (M-1).

【0555】

ステップ-4: 2-(2-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(102e)の調製

化合物102eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、THF (25mL)中の3-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(102d) (0.300g、0.849mmol)から、トリフェニルホスフィン (0.289g、1.104mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b) (0.199g、1.104mmol) 及びDIAD (0.215mL、1.104mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(102e) (収量0.328g、収率75%)を淡黄色の固体として得た。MS (ES+): 516.4 (M+1), 538.3 (M+Na); MS (ES-): 514.5 (M-1), 550.4 (M+Cl).

【0556】

ステップ-5: 2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(102f)の調製

化合物102fは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10mL)中の2-(2-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(102e) (0.318g、0.617mmol)から、TFA (0.713mL、9.25mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム

10

20

30

40

50

[C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (102 f) (収量 0.172 g、収率 67%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 3H), 8.53 – 8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 416.3 (M+1); MS (ES-) : 450.3 (M+Cl).

【0557】

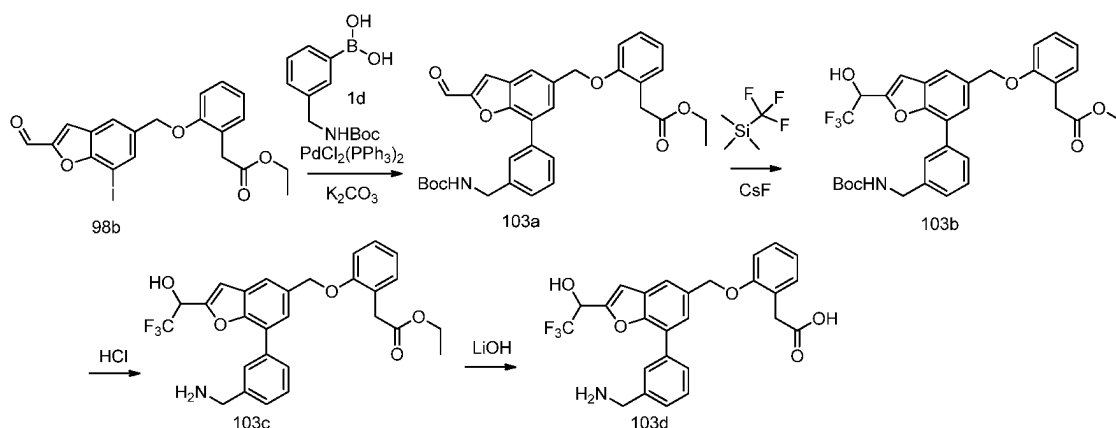
ステップ-6 : 2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (102 g) の調製

化合物 102 g は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (4 mL) 及びメタノール (8 mL) 中の 2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (102 f) (0.055 g、0.132 mmol) から、水酸化ナトリウム (0.265 mL、0.530 mmol、2 M 水溶液) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (102 g) (収量 0.023 g、収率 45%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.01 (s, 1H), 8.66 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.55 – 8.44 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.89 – 7.77 (m, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.15 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H); MS (ES+) : 388.3 (M+1); MS (ES-) : 386.3 (M-1), 422.3 (M+Cl), 773.5 (2M-1); HPLC 純度 : 98.95%

【0558】

スキーム-103

【化121】



10

20

30

40

50

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(103d)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103a)の調製

化合物103aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98b)(2.2g、4.74mmol)から、(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニルボロン酸(1d)(1.79g、7.11mmol)、水(3mL)中の K_2CO_3 (1.965g、14.22mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.50g、0.71mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103a)(収量1.52g、収率59%)を茶色の半固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90(s, 1H), 8.07(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.93(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81-7.71(m, 3H), 7.52(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49-7.39(m, 1H), 7.35(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.12(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.24(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 1.38(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 566.3(M+Na); (ES-) 542.5(M-1).

【0559】

ステップ-2: 2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103b)の調製

トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(CAS#: 81290-20-2)(283mg、1.99mmol)及びCsF(233mg、1.53mmol)を、無水THF(20mL)中の2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103a)(833mg、1.53mmol)の溶液に室温でアルゴン下に加え、混合物を20分間超音波処理して、反応を開始した。混合物を室温で12時間攪拌し、その後、HCl水溶液(1M、15mL)を加え、混合物を更に15分間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、(EtOAc/ヘキサン7:3)による溶出]によって精製して、2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103b)(収量312mg、収率33%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81-7.69(m, 3H), 7.60(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.41(m, 2H), 7.36-7.18(m, 4H), 7.17-7.07(m, 2H), 6.91(t, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.56-5.42(m, 1H), 5.24(s, 2H), 4.23(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 1.39(s, 9H)

, 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -75.90; MS (ES+): 636.3 (M+Na).

【0560】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103c)の調製

化合物103cは、スキーム-94のステップ-2に報告する手順に従って、THF (10 mL) 中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103b) (300 mg, 0.49 mmol) から、塩酸 (2.45 mL, 4.89 mmol) を使用し、60°Cで2時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM中DMA80を0~60%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103c) (収量109 mg、収率43%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 3H, D_2O 交換可能), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.53 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -75.83; MS (ES+): 514.3 (M+1); (ES-): 512.3 (M+1); 548.3 (M+Cl).

【0561】

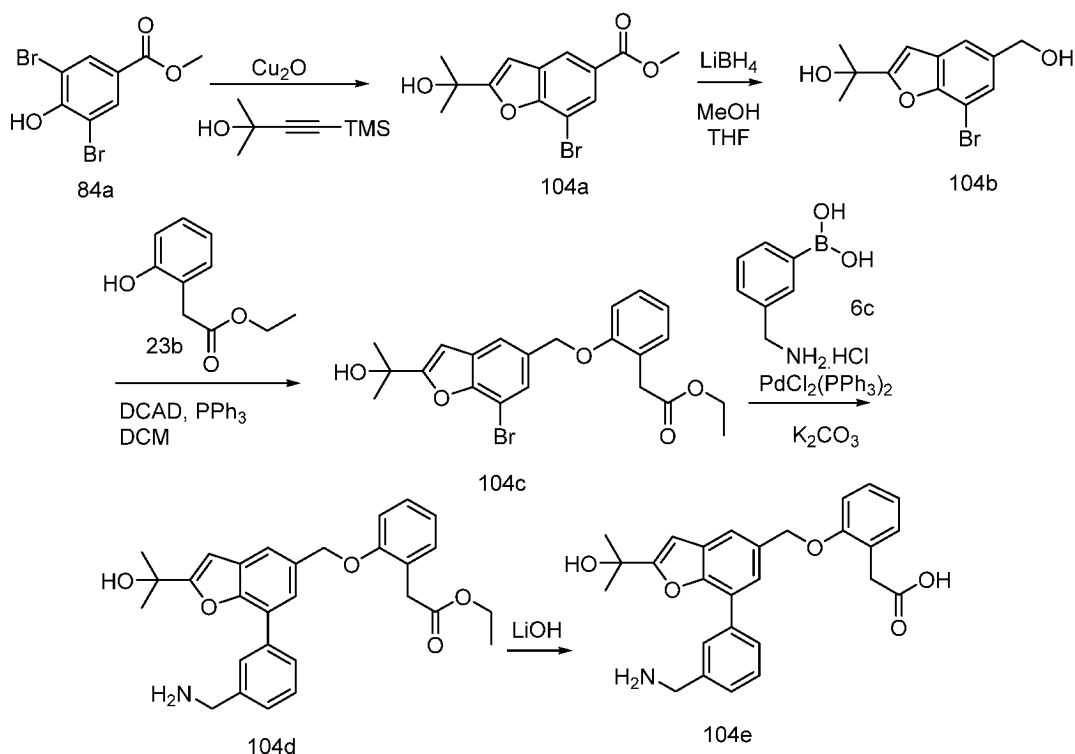
ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(103d)の調製

化合物103dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103c) (78 mg, 0.15 mmol) から、水 (1.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (19 mg, 0.46 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(103d) (収量39 mg、収率53%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.41 (s, 2H, D_2O 交換可能), 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.60 - 5.47 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -75.81; MS (ES+): 486.3 (M+

1) ; (ES-) : 484.3 (M-1) , 520.3 (M+Cl) .

【0562】

【化122】



スキーム-104

2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(104e)の調製
 ステップ-1: 7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(104a)の調製

化合物104aは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(20 mL)中の3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(84a)(7 g、22.59 mmol)から、2-メチル-4-(トリメチルシリル)ブタ-3-イン-2-オール(3.53 g、22.59 mmol; CAS #: 5272-33-3)及び酸化銅(I)(3.23 g、22.59 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24 g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(104a)(収量5 g、収率71%)を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H, D_2O 交換可能), 3.89 (s, 3H), 1.55 (s, 6H) .

【0563】

ステップ-2: 2-(7-ブロモ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-オール(104b)の調製

化合物104bは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(60 mL)中の7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(104a)(4 g、12.77 mmol)から、 LiBH_4 (19.16 mL、38.3 mmol、THF中2 M溶液)及びMeOH(1.23 g、38.3 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマ

トグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(7-ブロモ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-オール (104b) (収量 2.86 g、収率 79%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H, D₂O 交換可能), 5.28 (t, J = 5.8, 1.1 Hz, 1H, D₂O 交換可能), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.53 (s, 6H)。

【0564】

ステップ-3: 2-(2-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (104c) の調製

化合物 104c は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (180 mL) 中の 2-(7-ブロモ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-2-オール (104b) (2.82 g、9.89 mmol) から、トリフェニルホスフィン (2.85 g、10.88 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (1.87 g、10.38 mmol) 及び DCM (20 mL) 中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (DCAD、3.99 g、10.88 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (104c) (収量 1.8 g、収率 41%) を透明な油として得、これを静置すると、白色固体になった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0565】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (104d) の調製

化合物 104d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (25 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (104c) (700 mg、1.57 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (381 mg、2.03 mmol)、水 (3 mL) 中の K₂CO₃ (649 mg、4.69 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (165 mg、0.24 mmol) を使用し、100℃ で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (104d) (収量 585 mg、収率 79%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.48 (s, 1H, D₂O 交換可能), 5

. 23 (s, 2H), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 474.3 (M+1); (ES-): 508.3 (M+Cl)

【0566】

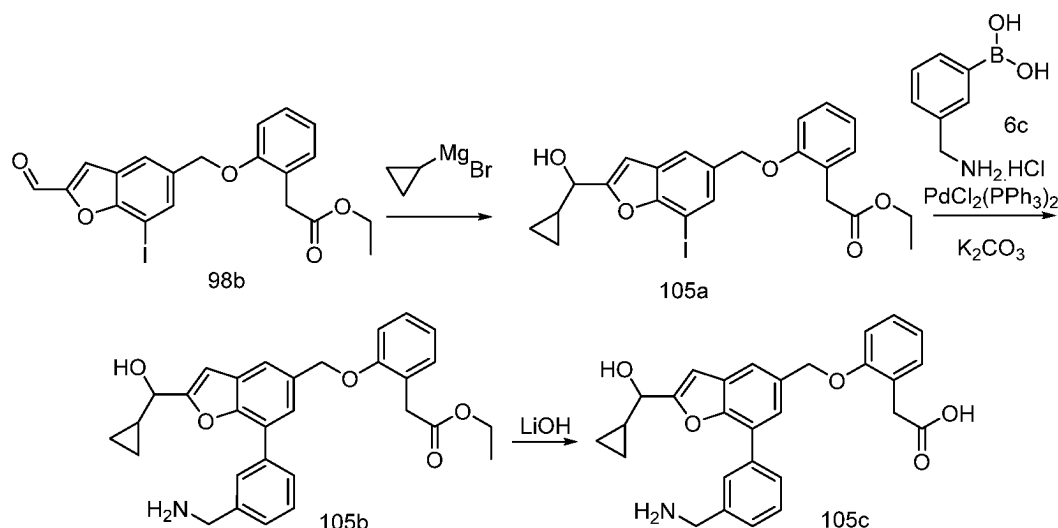
ステップ5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(104e)の調製

化合物104eは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(5mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(104d)(70mg、0.15mmol)から、水(1.0mL)中の水酸化リチウム水和物(12.41mg、0.30mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(4g)、DCM中DMA80を0~80%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(104e)(収量20mg、収率30%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.67 (m, 2H), 5.50 (s, 1H, D₂O交換可能), 5.25 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.55 (s, 6H); ¹H NMR(300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.64 (s, 6H); MS (ES+): 446.3 (M+1); (ES-): 444.4 (M-1), 480.3 (M+Cl).

【0567】

スキーム105

【化123】



10

20

30

40

50

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(105c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(105a)の調製

化合物105aは、スキーム-98のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98b)(500mg、1.08mmol)から、シクロプロピルマグネシウムブロミド(THF中1.0M、1.185mL、1.185mmol)を-78℃で使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(105a)(収量227mg、収率42%)を透明な油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.69(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.29-7.16(m, 2H), 7.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97-6.80(m, 2H), 5.64(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.16(t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.03(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61(s, 2H), 1.34-1.18(m, 1H), 1.09(t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.59-0.28(m, 4H).

[0568]

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(105b)の調製

化合物105bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-((2-((2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(105a)(227mg、0.45mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(109mg、0.58mmol)、水(3mL)中のK₂CO₃(186mg、1.35mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(47mg、0.067mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(105b)(収量150mg、収率69%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.86(s, 1H), 7.77(dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.11(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94-6.86(m, 1H), 6.81(s, 1H), 5.55(s, 1H), 5.23(s, 2H), 4.16(d, J = 7.6 Hz, 1H, D₂O交換可能), 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.63(s, 2H), 1.32-1.16(m, 1H), 1.00(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.58-0.48(m, 2H), 0.48-0.37(m, 2H); MS(ES⁺): 486.3(M+1); (ES⁻): 484.3(M-1), 520.4(M+Cl).

[0569]

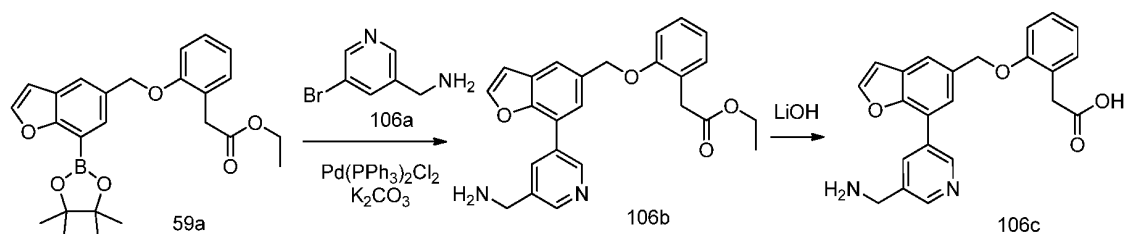
ステップ-3: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(105c)の調製

化合物 105c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (105b) (96 mg、0.20 mmol) から、水 (1.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (25 mg、0.6 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (105c) (収量 50 mg、収率 55%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.33-1.21 (m, 1H), 0.59-0.48 (m, 2H), 0.48-0.33 (m, 2H); MS (ES+): 458.3 (M+1); 480.3 (M+Na); (ES-): 456.4 (M-1), 492.3 (M+Cl).

[0570]

スキーム 106

[化124]



2- (2- ((7- (5- (アミノメチル) ピリジン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (106c) の調製

ステップ 1: 2- (2- ((7- (5- (アミノメチル) ピリジン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (106b) の調製

化合物 106b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (59a) (382 mg、0.88 mmol) から、(5-ブロモピリジン-3-イル) メタンアミン (106a) (246 mg、1.31 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (92 mg、0.13 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (363 mg、2.63 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で 2 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (5- (アミノメチル) ピリジン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (106b) (収量 112 mg、収率 31%) を白色固体として得た。MS (ES+): 417.3 (M+1).

[0571]

ステップ 2: 2- (2- ((7- (5- (アミノメチル) ピリジン-3-イル) ベン

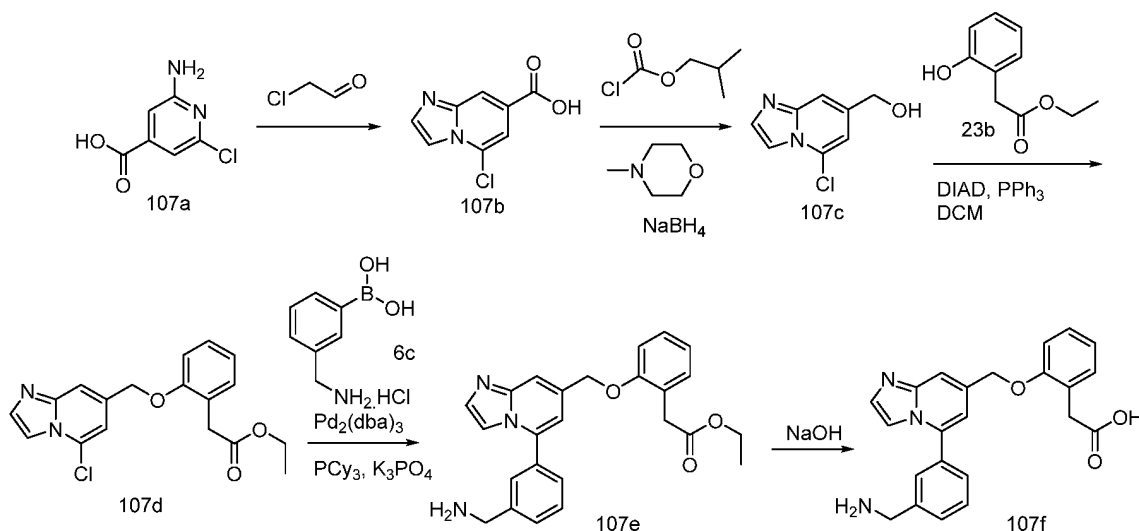
ゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(106c)の調製

化合物106cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-((7-(5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(106b)(112mg、0.27mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(34mg、0.81mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(106c)(収量55mg、収率53%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 8.58(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.76(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.06(m, 3H), 6.98(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86-6.77(m, 1H), 5.29(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.43(s, 2H); MS(ES⁺): 389.3(M+1); 411.2(M+Na); (ES⁻): 387.3(M-1), 423.3(M+Cl).

【0572】

スキーム-107

【化125】



2-(2-((5-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(107f)の調製

ステップ-1: 5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸(107b)の調製

EtOH(20mL)中の2-アミノ-6-クロロイソニコチン酸(107a)(0.5g、2.90mmol; CAS# 6313-55-9)の溶液に、2-クロロアセトアルデヒド(1.47mL、11.59mmol)を加え、還流下で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出]によって精製して、5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸(107b)(収量0.45g、収率79%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.77(d, J = 1.3 Hz

, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H); MS (ES+): 197.0 & 199.1 (M+1); MS (ES-): 195.1 & 197.1 (M-1).

【0573】

ステップ-2: (5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メタノール (107c) の調製

化合物107cは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボン酸 (107b) (0.6 g、3.05 mmol) から、THF (50 mL) 中のN-メチルモルホリン (0.40 mL、3.66 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.48 mL、3.66 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中のNaBH₄ (0.35 g、9.16 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、(5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メタノール (107c) (収量0.3 g、収率54%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 5.8, 1.1 Hz, 2H); MS (ES+): 183.1 (M+1).

【0574】

ステップ-3: 2-(2-(5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (107d) の調製

化合物107dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の(5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メタノール (107c) (0.15 g、0.82 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.28 g、1.07 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.19 g、1.07 mmol) 及びジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DIAD, 0.39 g、1.07 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (107d) (収量0.2 g、収率71%) を無色の油として得た。MS (ES-): 343.2 (M-1).

【0575】

ステップ-4: 2-(2-(5-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (107e) の調製

化合物107eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2-(2-(5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (107d) (0.15 g、0.44 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.12 g、0.65 mmol)、リン酸三カリウム (3M水溶液、0.25 mL、0.74 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.04 g、0.13 mmol) 及びPd₂(dba)₃ (0.04 g、0.04 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で120分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(5-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (107e) (収量0.08 g、収率44%) を白色固体として得た。MS (ES+): 416.3 (M+1).

【0576】

ステップ-5: 2-(2-(5-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (107f) の調製

化合物107fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF (4 mL) 中の2-(2-(5-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [

10

20

30

40

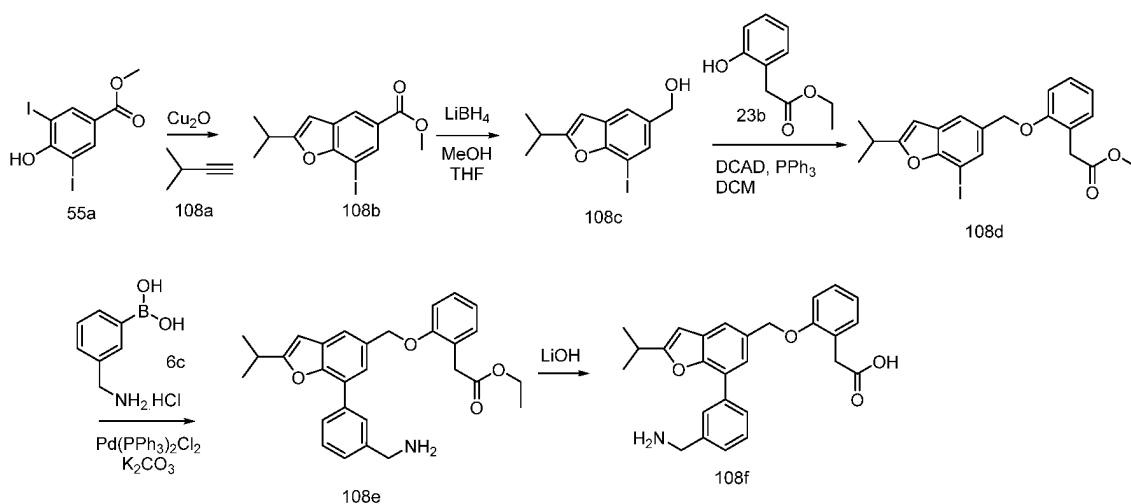
50

1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (107e) 0.07 g、0.17 mmol から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.61 mL、1.52 mmol、2.5 M) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(5-(3-(アミノメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (107f) (収量 0.01 g、収率 9%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.89 (s, 1H), 8.55 (s, 3H), 7.67 (dt, J = 14.6, 6.9 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.45 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.16 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES⁺): 388.3 (M+1); MS (ES⁻): 386.3 (M-1), 422.3 (M+Cl). HPLC 純度: 95.72%.

【0577】

スキーム-108

【化126】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (108f) の調製

ステップ-1: 7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (108b) の調製

化合物 108b は、スキーム-55 のステップ-1 に報告する手順に従って、ピリジン (10 mL) 中の 4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル (55a) (10 g、24.76 mmol) から、3-メチルブター-1-イン (108a) (1.69 g、24.76 mmol; CAS #: 598-23-2) 及び酸化銅 (I) (1.77 g、12.38 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (108b) (収量 5.77 g、収率 68%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 1.32 (d,

$J = 6.9 \text{ Hz}$, 6H).

【0578】

ステップ-2: (7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メタノール (108c) の調製

化合物108cは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF (200mL) 中の7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (108b) (4.77g、13.86mmol) から、 LiBH_4 (13.86mL、27.7mmol、THF中の2M溶液) 及びMeOH (1.12mL、27.7mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、(7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メタノール (108c) (収量2.7g、収率62%) を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.27 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.52 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 6H).

10

【0579】

ステップ-3: 2-(2-(7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (108d) の調製

化合物108dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (50mL) 中の(7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メタノール (108c) (2.7g、8.54mmol) から、トリフェニルホスフィン (2.46g、9.39mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (1.69g、9.39mmol) 及びDCM (20mL) 中のジ-(4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、3.45g、9.39mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (108d) (収量2.8g、収率69%) を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.18 – 2.99 (m, 1H), 1.29 (s, 7H), 1.09 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

20

30

【0580】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (108e) の調製

化合物108eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (20mL) 中の2-(2-(7-ヨード-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (108d) (850mg、1.78mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (433mg、2.31mmol)、水 (5mL) 中の K_2CO_3 (737mg、5.33mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (187mg、0.27mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (108e) (収量468mg

40

50

、収率58%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 3H, D₂O交換可能), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 458.3 (M+1); (ES-): 492.3 (M+Cl).

【0581】

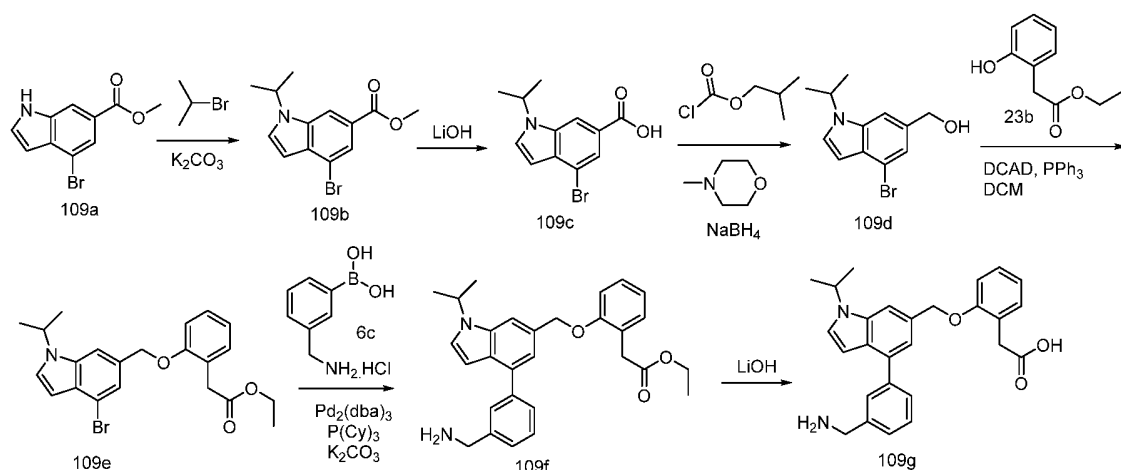
ステップ5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(108f)の調製

化合物108fは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(108e)(225mg、0.49mmol)から、水(1.0mL)中の水酸化リチウム水和物(62mg、1.48mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソプロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(108f)(収量165mg、収率78%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ES+): 430.3 (M+1); (ES-): 428.4 (M+1); 464.4 (M+Cl).

【0582】

スキーム109

【化127】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(109g)の調製

10

20

30

40

50

ステップ-1：4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109b)の調製

DMF(10mL)中の4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109a)(1.5g、5.90mmol;CAS#882679-96-1)の溶液に、2-ブロモプロパン(1.3mL、14.76mmol)、炭酸カリウム(2.86g、20.66mmol)を加え、60℃で3日間加熱した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109b)(収量0.85g、収率49%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.20(s, 1H), 7.90(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 6.54(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.92(m Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 6H); MS(ES+): 297.4(M+1).

【0583】

ステップ-2：4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルボン酸(109c)の調製

化合物109cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(20mL)中の4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109b)(0.8g、2.70mmol)から、水(3mL)中の水酸化リチウム水和物(0.68g、16.21mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルボン酸(109c)(収量0.7g、収率92%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.96(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.88(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 6.52(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 6H); MS(ES-): 282.2(M-1).

【0584】

ステップ-3：(4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メタノール(109d)の調製

化合物109dは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-カルボン酸(109c)(0.75g、2.66mmol)から、THF(100mL)中のN-メチルモルホリン(0.35mL、3.19mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.42mL、3.19mmol)及び水(0.8mL)中のNaBH₄(0.30g、7.97mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メタノール(109d)(収量0.65g、収率91%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.58(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.37(d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.24(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.73(m, 1H), 4.58(d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.45(d, J = 6.7 Hz, 6H).

【0585】

ステップ-4：2-(2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(109e)の調製

化合物109eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メタノール(109d)(0.65g、2.42mmol)から、トリフェニルホスフィン(0

10

20

30

40

50

・ 83 g、3.15 mmol)、2-(2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (0.57 g、3.15 mmol) 及びジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (DCAD、1.16 g、3.15 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH (9:1) を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (109e) (収量 0.12 g、収率 12%) を無色の油として得た。MS (ES-) : 428.3 & 430.2 (M-1)。

【0586】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (109f) の調製

化合物 109f は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (109e) (0.3 g、0.70 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.2 g、1.05 mmol)、水 (2 mL) 中の K_2CO_3 (0.29 g、2.09 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.07 g、0.11 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 MeOH を 0~20% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (109f) (収量 0.25 g、収率 79%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 3H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.81 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 457.5 (M+1); MS (ES-) : 491.6 (M+Cl)。HPLC 純度: 97.55%。

【0587】

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (109g) の調製

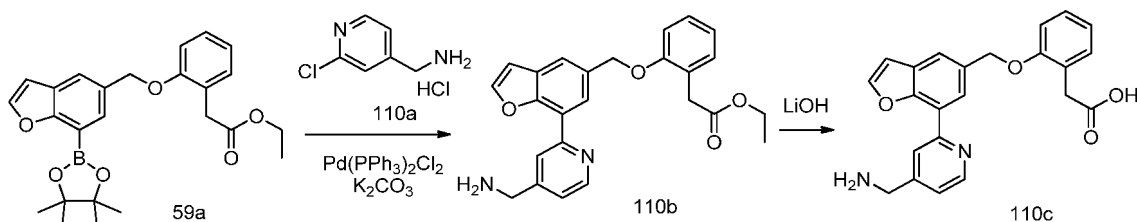
化合物 109g は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (4 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (109f) (0.04 g、0.09 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.02 g、0.53 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (109g) (収量 0.02 g、収率 56%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.33 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz

, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 6.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.81 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES-): 427.5 (M-1).

【0588】

スキーム-110

【化128】



10

2-(2-(7-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(110c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(110b)の調製

化合物110bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(330mg、0.76mmol)から、(2-クロロピリジン-4-イル)メタンアミン塩酸塩(110a)(203mg、1.14mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(80mg、0.11mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(314mg、2.27mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(110b)(収量220mg、収率70%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.23 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 417.3 (M+1); (ES-): 451.4 (M+Cl).

20

30

40

【0589】

ステップ-2: 2-(2-(7-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(110c)の調製

化合物110cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(20mL)中の2-(2-(7-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(110b)(133mg

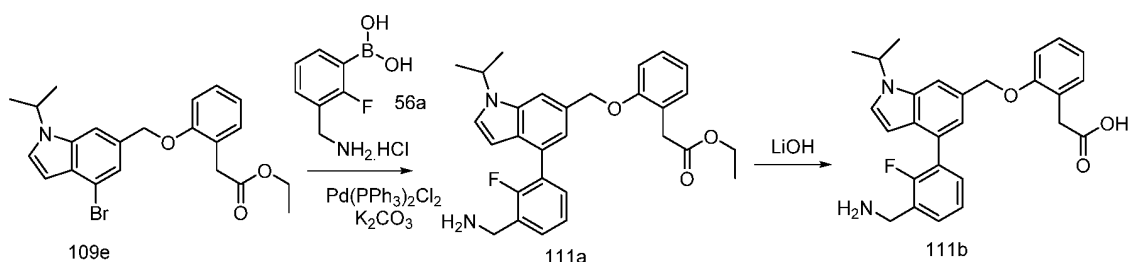
50

、0.32 mmol から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (27 mg、0.64 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (110c) (収量 72 mg、収率 58%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES⁺): 389.3 (M+1); (ES⁻): 387.3 (M-1); 423.3 (M+Cl)。

【0590】

スキーム-111

【化129】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (111b) の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (111a) の調製

化合物 111a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-(2-(4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (109e) (0.4 g、0.93 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (0.29 g、1.39 mmol)、水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (0.39 g、2.79 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.10 g、0.14 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 MeOH を 0~20% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (111a) (収量 0.31 g、収率 70%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.16

(s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.90; MS (ES+): 475.4 (M+1); MS (ES-): 509.5 (M+Cl). HPLC純度: 91.15%.

【0591】

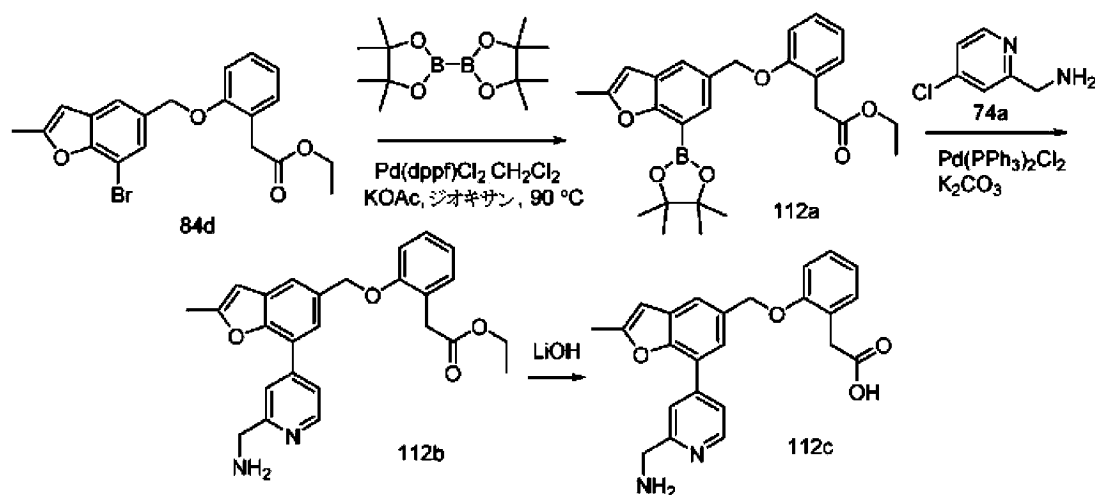
ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(111b)の調製

化合物111bは、スキーム-1のステップ-6に従って、THF/MeOH(8mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(111a)(0.15g、0.32mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(0.066g、1.58mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(111b)(収量0.03g、収率23%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.20 (s, 1H), 8.46 (s, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.37 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.84; MS (ES+): 447.3 (M+1); MS (ES-): 445.4 (M-1), 481.4 (M+Cl). HPLC純度: 90.91%.

【0592】

スキーム-112

【化130】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(112c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル

) 酢酸エチル (112a) の調製

化合物112aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブromo-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(84d)(5g、12.40mmol)から、無水ジオキサン(100mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(4.72g、18.60mmol、CAS#:73183-34-3)、酢酸カリウム(3.65g、37.2mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(1.01g、1.240mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(112a)(収量5.2g、収率93%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.17(m, 2H), 7.09(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96-6.85(m, 1H), 6.58(d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.00(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 2.47(s, 3H), 1.33(s, 12H), 1.06(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0593】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(112b)の調製
 化合物112bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-(2-(2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(112a)(1.5g、3.33mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(0.71g、5.00mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.35g、0.500mmol)及び水(5mL)中のK₂CO₃(1.38g、9.99mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(112b)(収量616mg、収率43%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.59(s, 3H, D₂O交換可能), 8.09-8.03(m, 1H), 7.96(dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.14-7.08(m, 1H), 6.92(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.73(d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.36-4.23(m, 2H), 3.95(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 2.52(s, 3H), 1.00(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 431.3(M+1); (ES-): 465.4(M+Cl)

【0594】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(112c)の調製

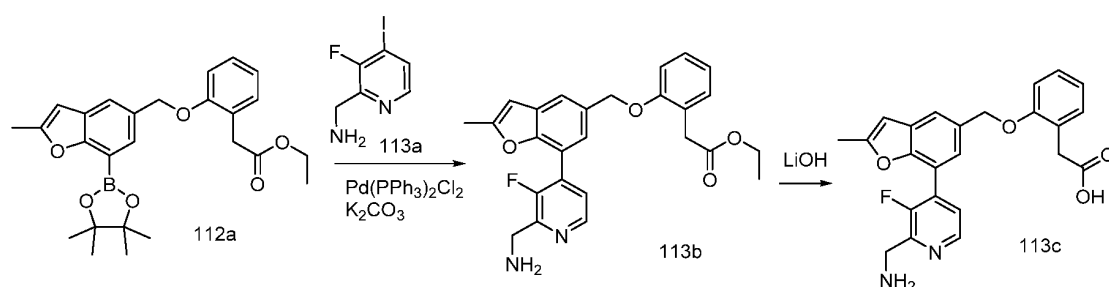
化合物112cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(112b)(332mg、0.77mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(6

5 mg、1.54 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (112c) (収量 278 mg、収率 90%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+): 403.3 (M+1); (ES-): 401.3 (M-1), 437.3 (M+Cl).

【0595】

スキーム-113

【化131】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (113c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (113b) の調製

化合物 113b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (8 mL) 中の 2-(2-(2-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (112a) (500 mg、1.11 mmol) から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン (113a) (200 mg、0.79 mmol; CAS # 1805589-86-9)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (83 mg、0.12 mmol) 及び水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (329 mg、2.38 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で1時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (113b) (収量 170 mg、収率 48%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.78 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (d

, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.00 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\delta -128.74$; MS (ES+): 449.3 (M+1); (ES-): 483.3 (M+Cl).

【0596】

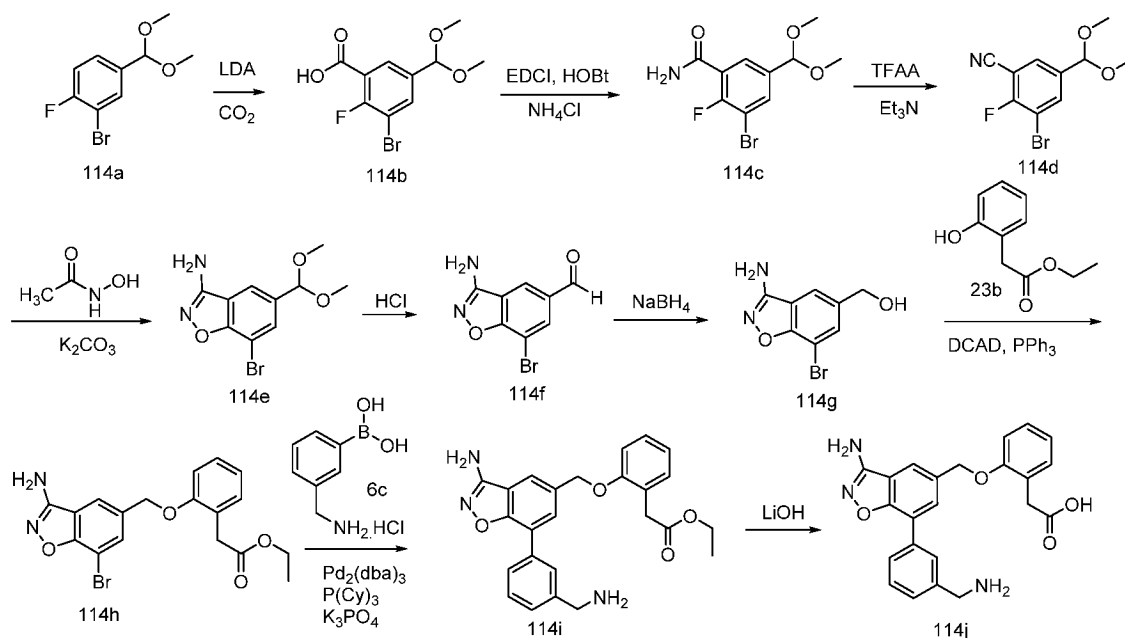
ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(113c)の調製

化合物113cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(10mL)中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(113b)(112mg、0.25mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(21mg、0.50mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(113c)(収量67mg、収率64%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\delta 12.28$ (s, 1H , D_2O 交換可能), $8.69 - 8.54$ (m, 4H , 部分的に D_2O 交換可能), $7.82 - 7.74$ (m, 2H), 7.49 (s, 1H), $7.28 - 7.19$ (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), $4.45 - 4.28$ (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.45 (s, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\delta -128.55$; MS (ES+): 421.3 (M+1); (ES-): 455.3 (M+Cl).

【0597】

スキーム-114

【化132】



2-(2-((3-アミノ-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[d]イソオ

キサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(114j)の調製

ステップ-1: 3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロ安息香酸(114b)の調製

-78℃まで冷却したTHF(30mL)中のリチウムジイソプロピルアミド(7.23mL、14.45mmol)の溶液に、THF(10mL)中の2-ブロモ-4-(ジメトキシメチル)-1-フルオロベンゼン(114a)(3g、12.04mmol; CAS# 81358-65-8)の溶液を加え、-78℃で25分間攪拌した。反応混合物をドライアイスでクエンチし、-78℃で1時間攪拌し、0.5時間かけて室温まで温めた。反応混合物を水(50mL)、酢酸エチル(100mL)で希釈し、4N HClでpH4まで酸性化した。水層を分離し、酢酸エチル(75mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(75mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロ安息香酸(114b)(収量2.56g、収率73%)を黄色の固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS(ES-): 291.1 & 293.1 (M-1)。

【0598】

ステップ-2: 3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズアミド(114c)の調製

DMF(35mL)中の3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロ安息香酸(114b)(2.4g、8.19mmol)、塩化アンモニウム(1.314g、24.57mmol)、及び1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(0.111g、0.819mmol)の懸濁液に、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(2.355g、12.28mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.85mL、16.38mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(2×75mL)、ブライン(75mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)で溶出するシリカゲル]によって精製して、3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズアミド(114c)(収量435mg、収率18%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89(s, 1H), 7.78-7.70(m, 2H), 7.60(dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 5.42(s, 1H), 3.27(d, J = 0.7 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -108.83; MS(ES-): 326.1 & 328.1 (M+Cl)。

【0599】

ステップ-3: 3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズニトリル(114d)の調製

0℃まで冷却したDCM(20mL)中の3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズアミド(114c)(418mg、1.431mmol)及びトリエチルアミン(0.598mL、4.29mmol)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物(0.298mL、2.147mmol)を滴加し、0℃で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(75mL)で希釈し、1N NaHCO₃(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル(1:0~3:1)で溶出するシリカゲル]によって精製して、3-ブロモ-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンズニトリル(114d)(366mg、93%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01(dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.90(dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 3.28(s, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -103.08。

【0600】

ステップ４：７－ブロモ－５－（ジメトキシメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－アミン（１１４e）の調製

DMF（１２ｍＬ）中の３－ブロモ－５－（ジメトキシメチル）－２－フルオロベンゾニトリル（１１４d）（３５０mg、１．２７７mmol）の溶液に、N－ヒドロキシアセトアミド（２８８mg、３．８３mmol）、炭酸カリウム（５２９mg、３．８３mmol）を加え、９０℃で５時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（１００mL）で希釈し、水（５０mL）で洗浄した。水相を酢酸エチル（５０mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン／酢酸エチル（１：０～２：１）で溶出するシリカゲル〕によって精製して、７－ブロモ－５－（ジメトキシメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－アミン（１１４e）（１６２mg、４４％）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ ７．９５（d，J＝１．３Hz，１H），７．７２（d，J＝１．３Hz，１H），６．６５（s，２H），５．５１（s，１H），３．２６（s，６H）；MS（ES－）：３２１．１（M＋Cl）。

【０６０１】

ステップ５：３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－カルバルデヒド（１１４f）の調製

THF（４mL）中の７－ブロモ－５－（ジメトキシメチル）ベンゾ[d]イソオキサゾール－３－アミン（１１４e）（１５５mg、０．５４０mmol）の溶液に、濃縮塩化水素（０．１１２mL、１．３５０mmol）を加え、室温で６時間攪拌した。追加の濃HCl（０．２５mL）を加え、反応物を室温で２４時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル（１００mL）で希釈し、１N NaHCO₃（４０mL）、ブライン（４０mL）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－カルバルデヒド（１１４f）（１３７mg）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ ９．９９（s，１H），８．４９（d，J＝１．３Hz，１H），８．３２（d，J＝１．３Hz，１H），６．９０（s，２H）；MS（ES－）：２３９．１（M－１）。

【０６０２】

ステップ６：（３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－イル）メタノール（１１４g）の調製

０℃まで冷却したTHF（１５mL）中の３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－カルバルデヒド（１１４f）（１３５mg、０．５６０mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（４２．４mg、１．１２０mmol）を加え、室温で２１時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００mL）で希釈し、水（４０mL）、ブライン（４０mL）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン／酢酸エチル（１：０～０：１）で溶出するシリカゲル〕によって精製して、（３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－イル）メタノール（１１４g）（収量１０１mg、収率７８％）を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ ７．８１（s，１H），７．６９（s，１H），６．５７（s，２H），５．４２（t，J＝５．６Hz，１H），４．５７（d，J＝５．４Hz，２H）；MS（ES－）：２４１．２（M－１）。

【０６０３】

ステップ７：２－（２－（（３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１４h）の調製

化合物１１４hは、スキーム－２３のステップ－２に報告する手順に従って、DCM（５mL）中の（３－アミノ－７－ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール－５－イル）メタノール（１１４g）（９５mg、０．３９mmol）から、トリフェニルホスフィン（１５４mg、０．５９mmol）、２－（２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（２３b）

10

20

30

40

50

(176 mg、0.98 mmol) 及びジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、215 mg、0.59 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((3-アミノ-7-ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (114 h) (189 mg) を白色固体として得た。MS (ES-) : 439.2 (M+Cl)。

【0604】

ステップ-8: 2- (2- ((3-アミノ-7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (114 i) の調製

化合物 114 i は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサニ (3 mL) 中の 2- (2- ((3-アミノ-7-ブロモベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (114 h) (100 mg、0.25 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6 c) (69 mg、0.37 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (41.5 mg、0.148 mmol)、リン酸三カリウムの溶液 (0.14 mL、0.42 mmol、3 M)、水 (0.1 mL) 及び Pd₂ (dba)₃ (68 mg、0.074 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、125℃で2時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((3-アミノ-7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (114 i) (収量 5 mg、収率 5%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 432.3 (M+1) & 454.3 (M+Na)。

【0605】

ステップ-9: 2- (2- ((3-アミノ-7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (114 j) の調製

化合物 114 j は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及び MeOH (3 mL) 中の 2- (2- ((3-アミノ-7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (114 i) (5 mg、0.012 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (5 mg、0.12 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/DMA80 (1:0~1:2) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((3-アミノ-7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾ [d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (114 j) (3 mg、64%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); MS (ES+) : 404.2 (M+1); HPLC 純度: 91.21%。

【0606】

スキーム-115

10

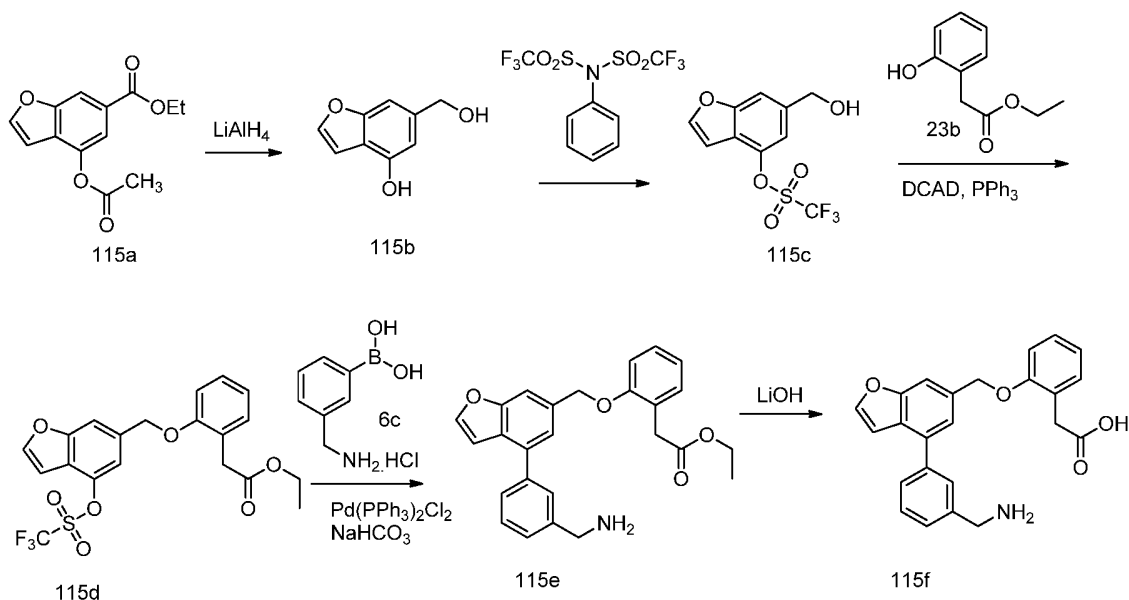
20

30

40

50

【化 1 3 3】



10

2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(115f)の調製

20

ステップ1：6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-オール(115b)の調製

0℃まで冷却したTHF(30mL)中の4-アセトキシベンゾフラン-6-カルボン酸エチル(115a)(2g、8.06mmol; Yang, Xinye et al; WO2017036404(A1)-2017-03-09によって報告されている手順に従って調製)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム(0.612g、16.11mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を20% Na_2SO_4 水溶液(20mL)、水(100mL)で慎重にクエンチし、酢酸エチル(150及び100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)で溶出するシリカゲル]によって精製して、6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-オール(115b)(収量883mg、収率67%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85(s, 1H), 7.76(d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.96(p, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H), 6.89(dd, $J=2.2, 1.0\text{ Hz}$, 1H), 6.60-6.58(m, 1H), 5.17(bs, 1H), 4.49(bs, 2H); MS(ES-): 163.1(M-1).

30

【0607】

ステップ2：トリフルオロメタンスルホン酸6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-イル(115c)の調製

40

DMF(20mL)中の6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-オール(115b)(860mg、5.24mmol)の溶液に、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(1910mg、5.24mmol)、トリエチルアミン(1.460mL、10.48mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(2×60mL)、ブライン(60mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル(1:0~3:1)で溶出するシリカゲル]によって精製して、トリフルオロメタンスルホン酸6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-イル(115c)(収量1.239g、収率80%)を薄茶色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.1

50

6 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (p, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.02 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.58 – 5.47 (m, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -72.88; MS (ES-): 331.1 (M+Cl).

【0608】

ステップ-3: 2-(2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (115d) の調製

化合物 115d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-イル (115c) (1.18 g、3.98 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.567 g、5.98 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (1.077 g、5.98 mmol) 及びジ-4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (DCAD, 2.194 g、5.98 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~5:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (115d) (収量 1.624 g、収率 89%) を薄茶色のゴム状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -72.74; (ES+): 481.2 (M+Na).

【0609】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (115e) の調製

化合物 115e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (115d) (500 mg、1.091 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (307 mg、1.636 mmol)、水 (1 mL) 中の重炭酸ナトリウム (275 mg、3.27 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (230 mg、0.327 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (115e) (収量 295 mg、収率 65%) を茶色のゴム状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.56 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 416.3 (M+1).

【0610】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (115f) の調製

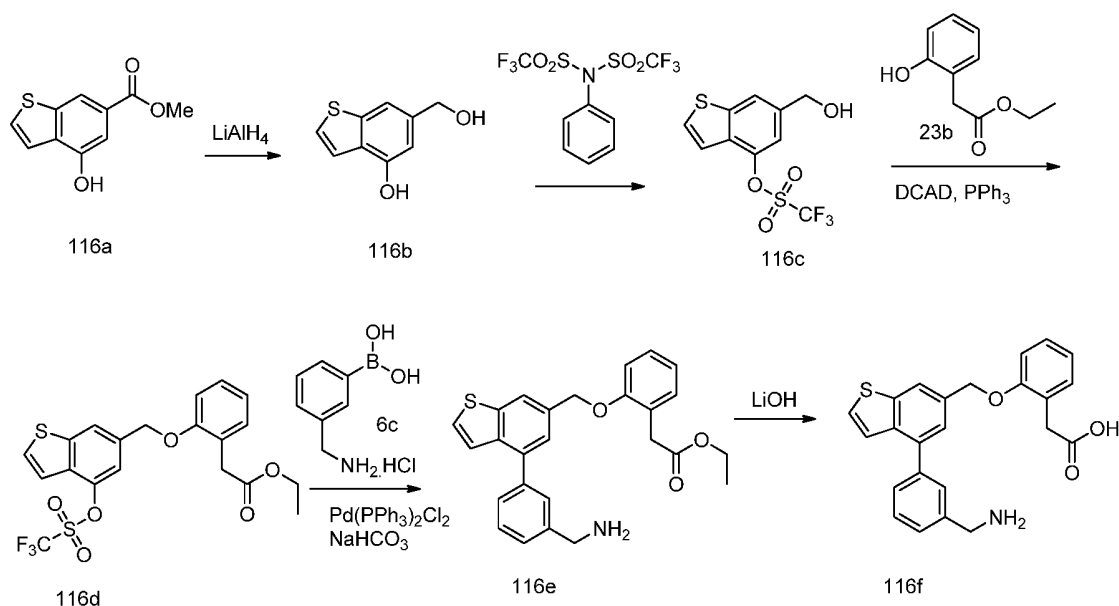
化合物 115f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 及び MeOH (10 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェ

ニル) ベンゾフラン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (115e) (200 mg、0.48 mmol) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (124 mg、2.89 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (115f) (収量125 mg、収率: 67%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.39 (s, 2H); MS (ES+): 388.3 (M+1), 410.3 (M+Na); MS (ES-): 386.3 (M-1), 422.2 (M+Cl); HPLC 純度: 99.26%.

【0611】

スキーム-116

【化134】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (116f) の調製

【0612】

ステップ-1: 6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-オール (116b) の調製

化合物 116b は、スキーム-115 のステップ-1 に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の 4-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸メチル (116a) (950 mg、4.56 mmol; CAS # 314725-14-9) から、水素化リチウムアルミニウム (260 mg、6.84 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-オール (116b) (収量 545 mg、収率 66%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s,

1 H), 7.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.5$, 0.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 6.72 – 6.70 (m, 1H), 5.20 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.53 – 4.49 (m, 2H); MS (ES+): 181.05 (M+1), 203.05 (M+Na); MS (ES-): 179.10 (M-1).

【0613】

ステップ-2: トリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-イル (116c) の調製

化合物 116c は、スキーム-116 のステップ-2 に報告する手順に従って、DMF (12 mL) 中の 6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-オール (116b) (535 mg、2.97 mmol) から、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (1082 mg、2.97 mmol) 及びトリエチルアミン (0.828 mL、5.94 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~3:1) による溶出] によって精製することで、トリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-イル (116c) (収量 720 mg、収率 78%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 5.6$, 0.8 Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.06; MS (ES+): MS (ES-): 311.10 (M-1).

【0614】

ステップ-3: 2-(2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116d) の調製

化合物 116d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (4 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-イル (116c) (110 mg、0.352 mmol) から、トリフェニルホスフィン (139 mg、0.53 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (95 mg、0.53 mmol) 及びジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、194 mg、0.53 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116d) (収量 115 mg、収率 69%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -72.96; MS (ES+): 497.1 (M+Na); MS (ES-): 473.1 (M-1).

【0615】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116e) の調製

化合物 116e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2-(2-(4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116d) (17

2 mg、0.363 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (102 mg、0.544 mmol)、水 (1 mL) 中の重炭酸ナトリウム (91 mg、1.088 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (76 mg、0.109 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、95℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116e) (収量38 mg、収率24%) を無色のゴム状物質として得た。MS (ES⁺): 432.2 (M+1)。

【0616】

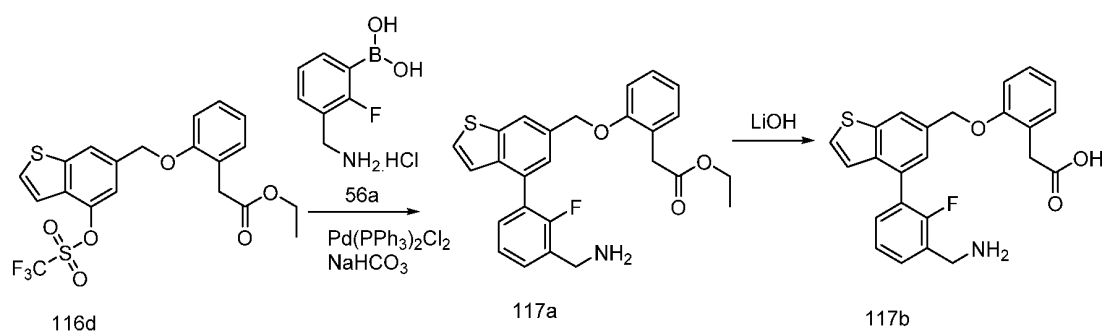
ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (116f) の調製

化合物116fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (4 mL) 及びMeOH (4 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116e) (35 mg、0.081 mmol) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (21 mg、0.49 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (116f) (収量24 mg、収率74%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.45 (s, 2H); MS (ES⁺): 404.3 (M+1), 426.3 (M+N^a); MS (ES⁻): 402.3 (M-1); HPLC純度: 90.05%。

【0617】

スキーム-117

【化135】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (117b) の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (117a) の調製

化合物117aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (8 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (116d) (300 mg、0.632 mmol) から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩 (56a) (195 mg、0.95 mmol)、水 (0.8 mL) 中の重

炭酸ナトリウム (159 mg、1.9 mmol) の溶液、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (133 mg、0.19 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ジクロロメタン/メタノール (1:0~19:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (117a) (収量225 mg、収率79%) を茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 4H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -122.29; MS (ES+): 450.20 (M+1).

【0618】

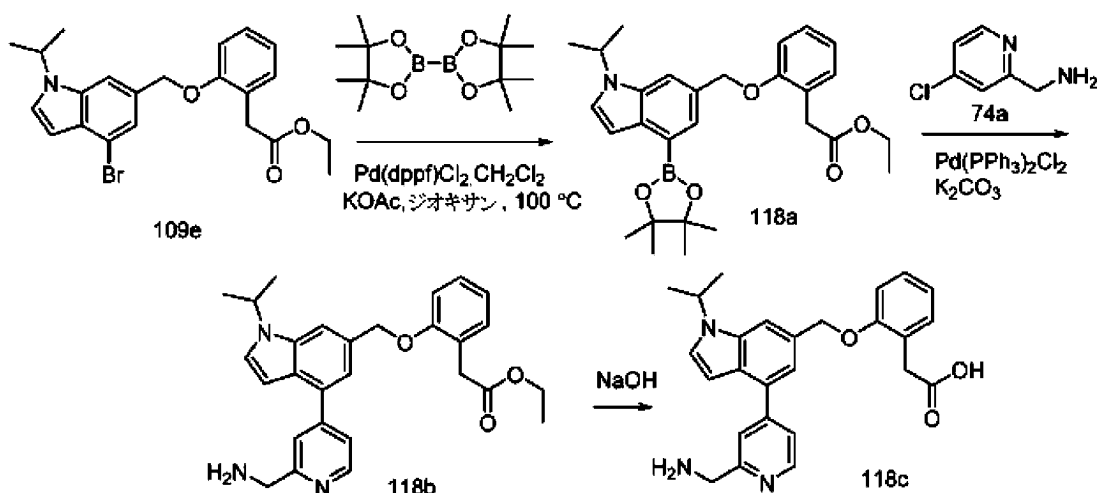
ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (117b) の調製

化合物117bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (10 mL) 及びMeOH (10 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (117a) (200 mg、0.445 mmol) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (114 mg、2.67 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (117b) (収量91 mg、収率43%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.48; MS (ES+): 422.1 (M+1); HPLC純度: 99.60%; 分析計算値 C₂₄H₂₀FNO₃S.1.0 HCl.1.0 H₂O: C, 60.56; H, 4.87; N, 2.94; Cl, 7.45; 実測値: C, 60.69; H, 4.66; N, 2.95; Cl, 7.22.

【0619】

スキーム-118

【化 1 3 6】



2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(118c)の調製

ステップ1: 2-((2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118a)の調製

化合物118aは、スキーム59のステップ1に報告する手順に従って、2-((2-((4-プロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(109e)(0.9g、2.09mmol)から、無水ジオキサン(30mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.80g、3.14mmol、CAS#: 73183-34-3)、酢酸カリウム(0.62g、6.27mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.26g、0.31mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH9:1を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118a)(収量0.6g、収率60%)を透明な油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.70(s, 1H), 7.53(d, J=3.2Hz, 1H), 7.46(d, J=1.3Hz, 1H), 7.29-7.17(m, 2H), 7.11(d, J=8.1Hz, 1H), 6.89(t, J=7.4Hz, 1H), 6.76(d, J=3.3Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.76(p, J=6.7Hz, 1H), 4.00(q, J=7.1Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 1.44(d, J=6.6Hz, 6H), 1.32(d, J=2.0Hz, 12H), 1.04(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES+) 479.4(M+1)。

【0620】

ステップ2: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118b)の調製

化合物118bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118a)(0.6g、1.26mmol)から、(4-ク

ロ口ピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(0.216mL、1.885mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.13g、0.19mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (0.43g、3.14mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118b)(収量0.3g、収率52%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38(s, 3H), 7.83(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.72(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.28-7.20(m, 2H), 7.13(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73(d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.92-4.77(m, 1H), 4.30(q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 1.50(d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 458.5(M+1); MS(ES-): 492.5(M+Cl). HPLC純度: 96.70%.

[0621]

ステップ-3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(118c)の調製

化合物118cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF(6mL)中の2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118b)(0.15g、0.33mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(0.07g、1.64mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(118c)(収量0.04g、収率27%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44(s, 3H), 7.86(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.74(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.68(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.37(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27-7.21(m, 2H), 7.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90(td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.74(d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.84(p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.30(s, 2H), 3.61(s, 2H), 1.50(d, J = 6.6 Hz, 6H).; MS(ES+): 430.5(M+1); MS(ES-): 428.5(M-1), 464.5(M+Cl). HPLC純度: 96.70%.

[0622]

スキーム-119

10

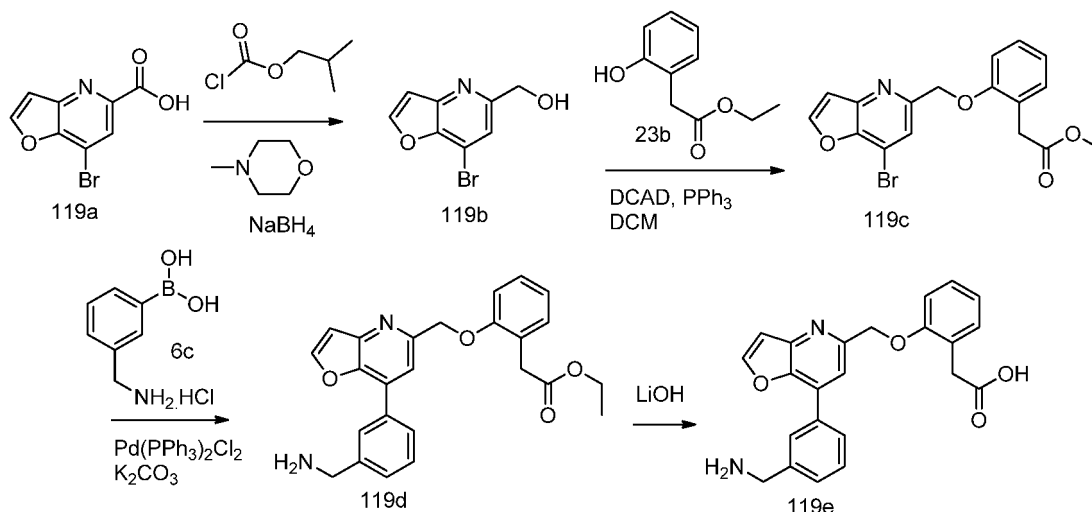
20

30

40

50

【化 1 3 7】



10

2-((7-(3-(aminomethyl)phenyl)phenoxy)pyridin-5-yl)ethanoic acid (119e) の調製

ステップ-1: (7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メタノール (119b) の調製

20

化合物 119b は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸 (119a) (800mg、3.31mmol、PharmaBlock から購入、PB95208) から、THF (10mL) 中の N-メチルモルホリン (0.44mL、3.97mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.52mL、3.97mmol) 及び水 (5mL) 中の NaBH_4 (375mg、9.92mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、(7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メタノール (119b) (収量 580mg、収率 77%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.59 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H, D_2O 交換可能), 4.64 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H); MS (ES-): 226.0, 227.0 (M-1)。

30

【0623】

ステップ-2: 2-((7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (119c) の調製

化合物 119c は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (15mL) 中の (7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メタノール (119b) (380mg、1.67mmol) から、トリフェニルホスフィン (481mg、1.83mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (330mg、1.83mmol) 及び DCM (20mL) 中のジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、673mg、1.83mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (119c) (収量 450mg、収率 69%) を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.05 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$

40

50

, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES+): 412.1, 414.1 (M+Na).

【0624】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(119d)の調製

化合物119dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-(2-((7-ブロモフロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(119c)(110 mg、0.28 mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(79 mg、0.42 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(39.6 mg、0.056 mmol)及び水(1 mL)中のK₂CO₃(117 mg、0.85 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(119d)(収量95 mg、収率81%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 3 H, D₂O交換可能), 8.13 (s, 1 H), 8.06 - 8.00 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.68 - 7.63 (m, 2 H), 7.27 - 7.21 (m, 3 H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.15 (q, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.69 (s, 2 H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES+): 417.2 (M+1); (ES-): 415.3 (M-1); 451.2 (M+Cl).

【0625】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(119e)の調製

化合物119eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(6 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(119d)(60 mg、0.14 mmol)から、水(1.0 mL)中の水酸化リチウム-水和物(15 mg、0.36 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(119e)(収量36 mg、収率64%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 - 8.34 (m, 4 H, 部分的にD₂O交換可能), 8.14 (s, 1 H), 8.06 (dt, J = 6.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.69 - 7.62 (m, 2 H), 7.27 - 7.20 (m, 3 H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.16 (q, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H); MS (ES+): 389.4 (M+1); (ES-): 387.4 (M-1); 423.4 (M+Cl).

【0626】

スキーム-120

10

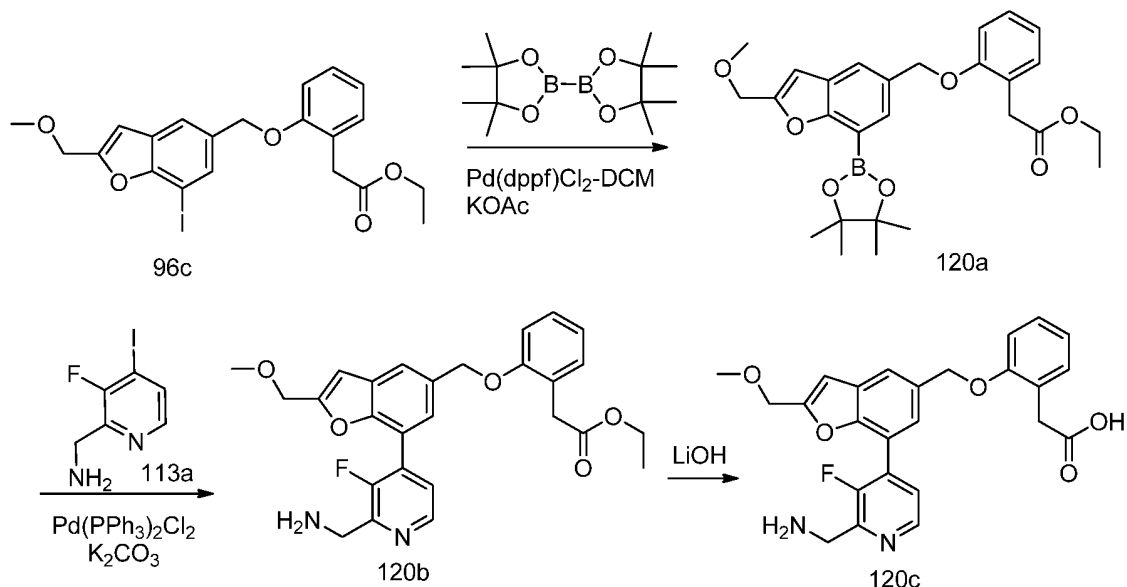
20

30

40

50

【化 1 3 8】



2-((7-(2-(2-(4-メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(120c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(2-(2-(4-メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(120a)の調製

化合物120aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-(2-(2-(4-メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(96c)(3g、6.25mmol)から、無水ジオキサン(30mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(2.38g、9.37mmol)、酢酸カリウム(1.84g、18.74mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.77g、0.94mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(2-(4-メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(120a)(収量1.8g、収率60%)を透明な油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.96(s, 1H), 7.80(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.18(m, 2H), 7.09(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92-6.90(m, 1H), 5.16(s, 2H), 4.55(s, 2H), 4.04-3.98(m, 2H), 3.59(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.34(s, 12H), 1.05-1.01(m, 3H); MS(ES⁺): 503.4(M+Na).

【0627】

ステップ-2: 2-((7-(2-(2-(4-メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(120b)の調製

化合物120bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((7-(2-(2-(4-メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(120a)を透明な油として得た。

シ) フェニル) 酢酸エチル (120a) (1334mg、2.78mmol) から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル) メタンアミン (113a) 500mg、1.99mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (209mg、0.30mmol) 及び水 (3mL) 中の K_2CO_3 (823mg、5.95mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (120b) (収量455mg、収率48%) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 3H, D_2O 交換可能), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (339 MHz, DMSO) δ -128.76; MS (ES+): 479.2 (M+1); 501.2 (M+Na); (ES-): 477.3 (M-1). [0628]

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (120c) の調製

化合物120cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (8mL) 中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (120b) (255mg、0.53mmol) から、水 (1.0mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (56mg、1.33mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (120c) (収量140mg、収率58%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.63 (dd, J = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 3H, D_2O 交換可能), 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); ^{19}F NMR (339 MHz, DMSO) δ -128.57; MS (ES+): 451.2 (M+1); (ES-): 449.3 (M-1).

[0629]

スキーム-121

10

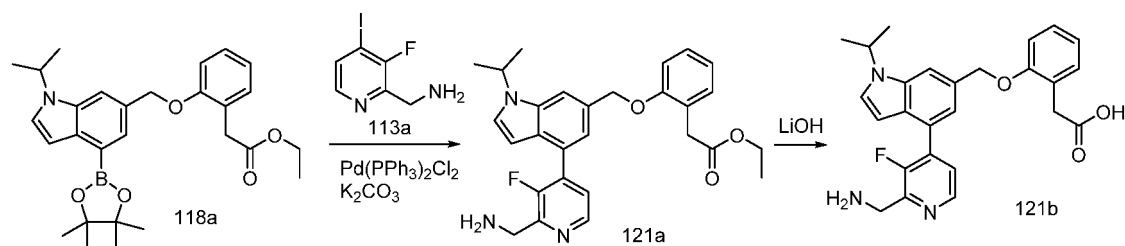
20

30

40

50

【化 1 3 9】



10

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(121b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(121a)の調製

化合物121aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(118a)(0.85g、1.79mmol)から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン(113a)(0.3g、1.19mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.13g、0.18mmol)及び水(1.0mL)中の K_2CO_3 (0.41g、2.98mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(121a)(収量0.1g、収率18%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 475.5 (M+1); MS(ES-): 474.5 (M-1). [0630]

20

30

ステップ-2: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(121b)の調製

化合物121bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(4mL)中の2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(121a)(0.1g、0.210mmol)から、水(1.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(44mg、1.05mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(121b)(収量0.04g、収率43%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.52-8.46(bs, 3H), 7.81(s, 1H), 7.69(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.65(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90(td, J = 7.3,

40

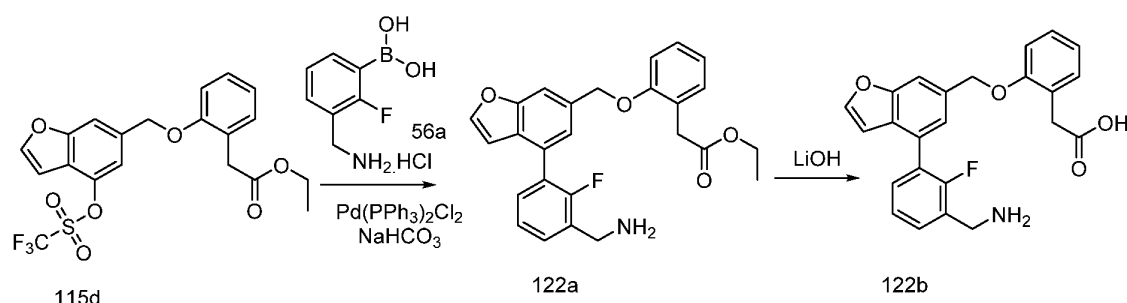
50

1.1 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.84 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129.76; MS (ES+): 448.5 (M+1); MS (ES-): 446.5 (M-1), 482.5 (M+Cl). HPLC 純度: 95.70%.

【0631】

スキーム-122

【化140】



2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(122b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(122a)の調製

化合物122aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10 mL)中の2-(2-((4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(115d)(500 mg、1.091 mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(336 mg、1.636 mmol)、水(1 mL)中の重炭酸ナトリウム(275 mg、3.27 mmol)の溶液及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(230 mg、0.327 mmol)を使用し、窒素雰囲気下、95℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(122a)(147 mg)を黄色のゴム状物質(147 mg、31%)として得た。MS (ES+): 434.4 (M+1)。

【0632】

ステップ-2: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(122b)の調製

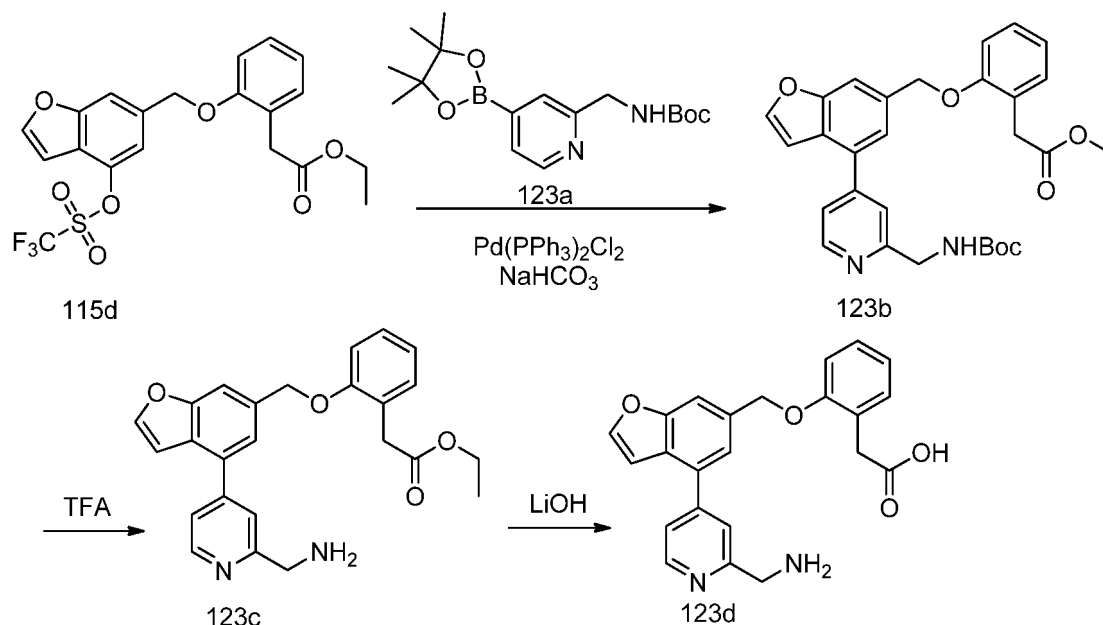
化合物122bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(7 mL)及びMeOH(7 mL)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(122a)(147 mg、0.339 mmol)から、水(7 mL)中の水酸化リチウム水和物(87 mg、2.04 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(122b)(収量44 mg、収率32%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72

(s, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.56 (s, 2H); MS (ES+): 406.4 (M+1), 428.4 (M+Na); MS (ES-): 404.5 (M-1); HPLC純度: 96.40%.

【0633】

スキーム-123

【化141】



2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(123d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(2-(tert-butoxycarbonyl)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(123b)の調製

化合物123bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中2-(2-(4-(2-(tert-butoxycarbonyl)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(115d)(500mg、1.09mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(547mg、1.64mmol; CAS# 1425334-54-8)、水(1mL)中の重炭酸ナトリウム(275mg、3.27mmol)の溶液及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(230mg、0.327mmol)を使用し、窒素雰囲気下、95℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(tert-butoxycarbonyl)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(123b)(177mg、31%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.18(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.77(m, 1H), 7.59 – 7.49(m, 4H), 7.31 – 7.29(m, 1H), 7.25 – 7.18(m, 2H), 7.06(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 – 6.86(m, 1H), 6.86 – 6.82(m, 1H), 5.30(s, 2H), 3.89(s, 2H), 3.56(s, 2H).

. 19 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.32 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 539.5 (M + Na); MS (ES-): 515.5 (M - 1).

【0634】

ステップ-2: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(123c)の調製

【0635】

化合物123cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-((4-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(123b)(160mg、0.31mmol)から、TFA(0.24mL、3.10mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(123c)(収量136mg、収率83%)を薄茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 417.4 (M+1).

【0636】

ステップ-3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(123d)の調製

化合物123dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(6mL)及びMeOH(6mL)中の2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(123c)(100mg、0.19mmol)から、水(7mL)中の水酸化リチウム水和物(62mg、1.44mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(123d)(収量25mg、収率33%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.45 (s, 2H); MS (ES+): 389.4 (M+1); MS (ES-): 387.3 (M-1), 423.3 (M+Cl).

【0637】

スキーム-124

10

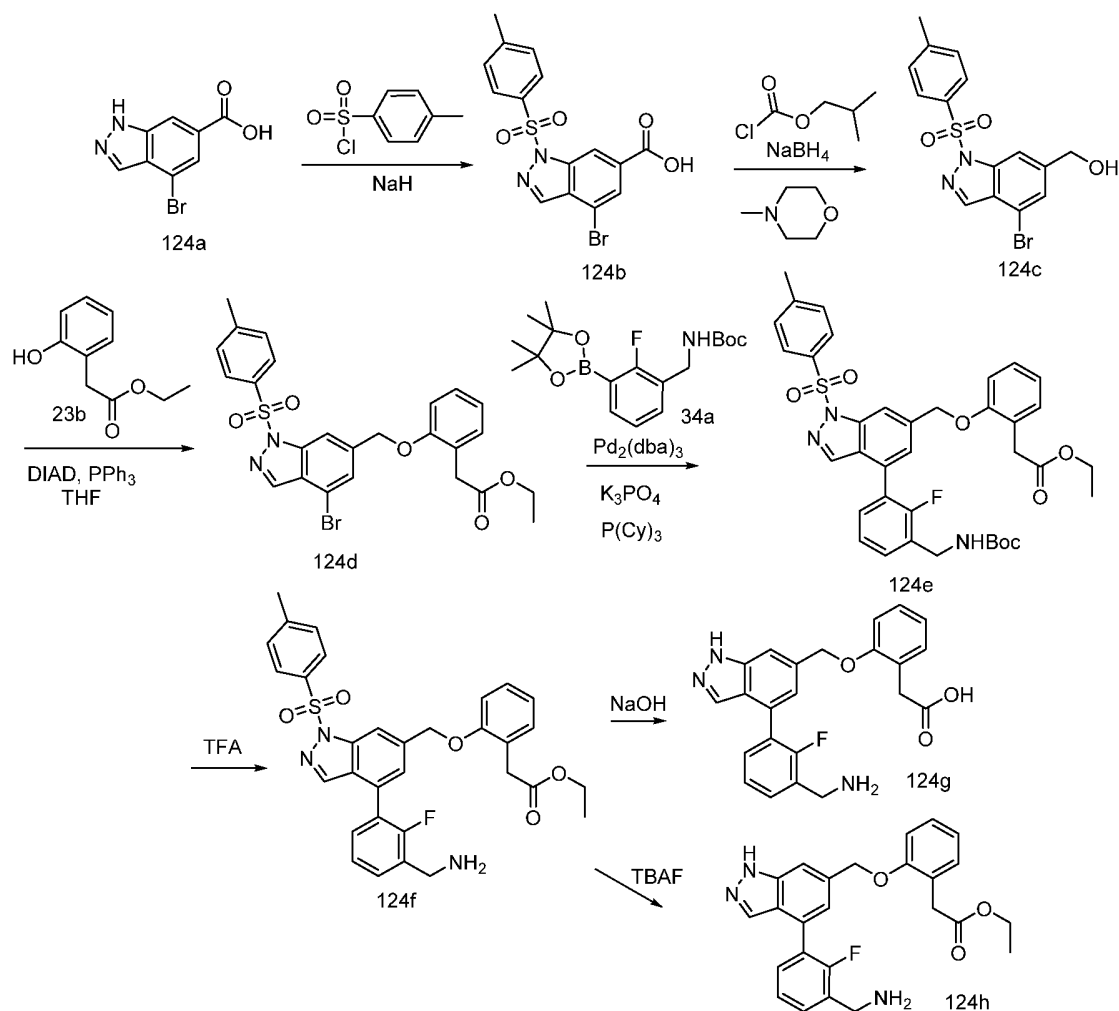
20

30

40

50

【化 1 4 2】



2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(124g)及び2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(124h)の調製

ステップ1: 4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(124b)の調製

化合物124bは、スキーム40のステップ1に報告する手順に従って、DMF(25mL)中の4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボン酸(124a)(1.00g、4.15mmol; CAS#885523-43-3)から、NaH(鉱油中60%、0.332g、8.30mmol)、トシル-Cl(0.870g、4.56mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(124b)(収量1.292g、収率79%)を白色固体として得た。MS(ES+): 395.0, 397.0(M+2)。

【0638】

ステップ2: (4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル)メタノール(124c)の調製

化合物124cは、スキーム23のステップ1に報告する手順に従って、4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-カルボン酸(124b)(1.28g、3.24mmol)から、THF(30mL)中のN-メチルモルホリン(0.427mL、3.89mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.51mL、3.89mmol)及び水

(3 mL) 中の NaBH_4 (0.368 g、9.72 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (124c) (収量 0.438 g、収率 36%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 5.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ES+): 403.1, 405.1 (M+Na); MS (ES-): 479.1, 481.1 (M+Cl), 415.1, 417.1 (M+Cl).

【0639】

ステップ-3: 2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124d) の調製

化合物 124d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (25 mL) 中の (4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (124c) (0.422 g、1.107 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.377 g、1.439 mmol) 2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.259 g、1.439 mmol) 及び DIAD (0.280 mL、1.439 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 25 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124d) (収量 0.406 g、収率 68%) を淡黄色の固体として得た。MS (ES+): 543.1, 545.1 (M+2).

【0640】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124e) の調製

化合物 124e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (6 mL) 中の 2-(2-(4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124d) (400 mg、0.74 mmol) から、2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (34a) (0.388 g、1.104 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、0.736 mL、2.208 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.062 g、0.221 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.067 g、0.074 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125°C で 45 分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、25 g、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124e) (収量 0.175 g、収率 35%) を黄色の固体として得た。MS (ES+): 710.3 (M+Na); MS (ES-): 722.2 (M+Cl).

【0641】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124f) の調製

化合物 124f は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メ

10

20

30

40

50

トキシ) フェニル) 酢酸エチル (124e) (0.17 g、0.247 mmol) から、TFA (0.29 mL、3.71 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124f) (収量 0.061 g、収率 42%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.43 – 8.10 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 588.3 (M+1); MS (ES-): 622, 4 (M+Cl).

[0642]

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (124g) の調製

化合物 124g は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124f) (0.058 g、0.099 mmol) から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M 水溶液、0.493 mL、0.987 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (124g) (収量 0.027 g、収率 68%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.60 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.45; MS (ES+): 406.3 (M+1), 811.4 (2M+1); MS (ES-): 404.4 (M-1), 440.3 (M+Cl), 809.5 (2M-1); HPLC 純度: 92.19%.

[0643]

ステップ-7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124h) の調製

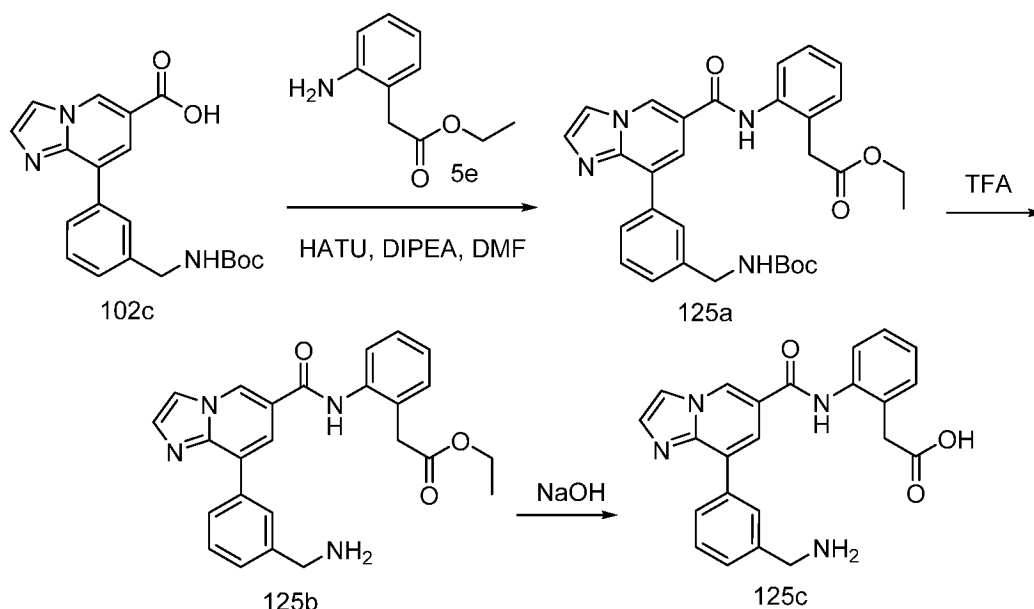
化合物 124h は、スキーム-58 のステップ-1 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124f) から、フッ化テトラブチルアンモニウム (1.415 g、5.41 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (124h) (収量 0.014 g、収率 6%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.32

(s, 1H, D₂O交換可能), 8.38 (s, 4H, D₂O交換可能, 3H), 8.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.55; MS (ES+): 434.4 (M+1); 456.3 (M+Na); MS (ES-): 468.4 (M+Cl); 901.6 (2M+Cl).

【0644】

スキーム-125

【化143】



2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(125c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(125a)の調製

化合物125aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(10mL)中の8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボン酸(102c)(0.350g、0.953mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(0.205g、1.143mmol)、DIPEA(0.830mL、4.76mmol)及びHATU(0.543g、1.429mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中メタノールを0~20%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(125a)(収量0.388g、収率77%)を黄色のシロップ状物質として得た。MS(ES-): 527.4(M-1).

【0645】

ステップ-2: 2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(125b)の調製

化合物125bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の2-(2-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(125a) (0.371 g、0.702 mmol) から、TFA (0.811 mL、10.53 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(125b) (収量0.138 g、収率46%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.63 (s, 3H), 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.25 – 8.12 (m, 2H), 8.07 – 7.92 (m, 1H), 7.76 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 4H), 4.25 – 4.12 (m, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 429.4 (M+1); MS (ES-): 463.3 (M+Cl).

【0646】

ステップ-3: 2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(125c)の調製

化合物125cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(125b) (0.065 g、0.152 mmol) から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M水溶液、0.379 mL、0.758 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(8-(3-(アミノメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド)フェニル)酢酸(125c) (収量0.027 g、収率44%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3 (bs, 1H, D₂O交換可能), 10.61 (s, 1H, D₂O交換可能), 9.52 (s, 1H), 8.61 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.48 – 7.22 (m, 4H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.72 (s, 2H); MS (ES+): 401.3 (M+1); 801.5 (2M+1); MS (ES-): 399.3 (M-1); 799.5 (2M-1); HPLC純度: 98.60%.

【0647】

スキーム-126

10

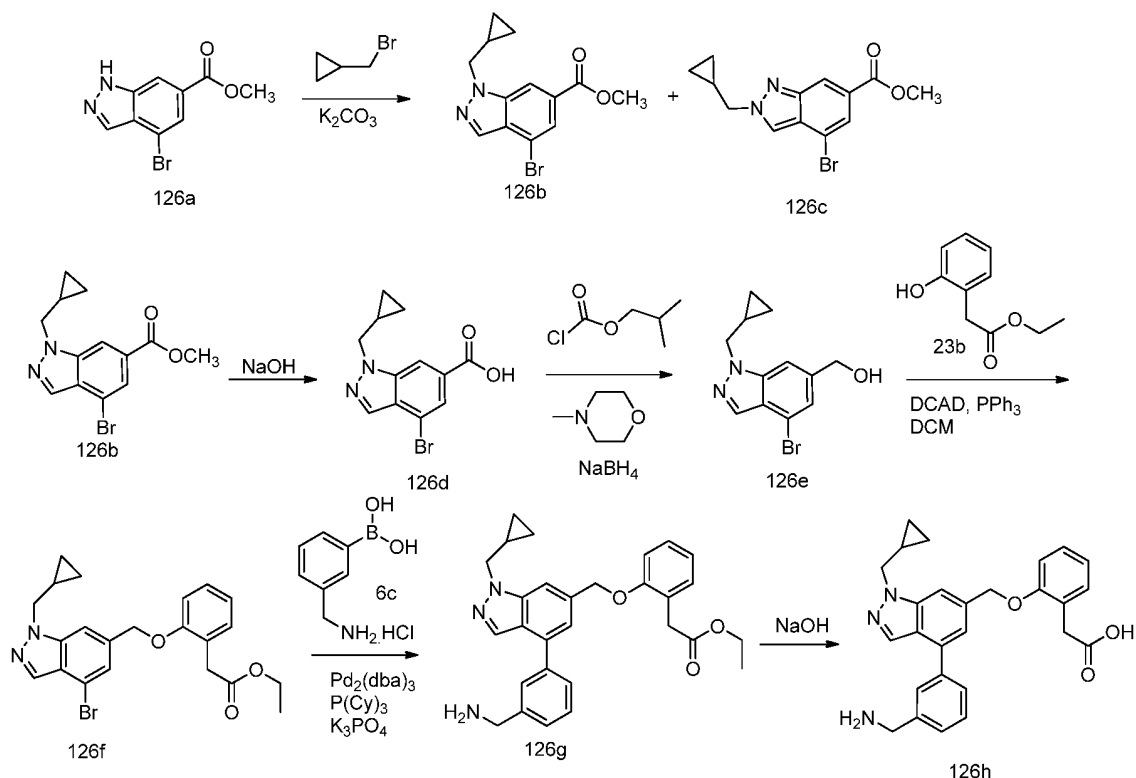
20

30

40

50

【化 1 4 4】



2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(126h)の調製

ステップ-1: 4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(126b)及び4-ブロモ-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(126c)の調製

化合物126b及び126cは、スキーム-109のステップ-1に報告する手順に従って、DMF中の4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(126a)(2.103g、8.24mmol;CAS#885518-47-8)から、(ブロモメチル)シクロプロパン(1.201mL、12.37mmol)及び炭酸カリウム(2.279g、16.49mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(126b)(収量0.952g、収率37%)を白色固体として;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(s, 1H), 8.18(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.46(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 1.39-1.21(m, 1H), 0.56-0.36(m, 4H);及び4-ブロモ-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(126c)(収量0.821g、収率32%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.31(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.37(d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 1.55-1.32(m, 1H), 0.67-0.44(m, 4H).

【0648】

ステップ-2: 4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸(126d)の調製

化合物 126 d は、スキーム 4 のステップ 4 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 及びメタノール (10 mL) 中の 4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル (126 b) (0.930 g、3.01 mmol) から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M 水溶液、6.02 mL、12.03 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (126 d) (収量 0.839 g、収率 95%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.43 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 – 1.19 (m, 1H), 0.56 – 0.45 (m, 2H), 0.45 – 0.35 (m, 2H); MS (ES+): 293.2 (M-2).

【0649】

ステップ 3: (4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (126 e) の調製

化合物 126 e は、スキーム 23 のステップ 1 に報告する手順に従って、4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (126 d) (0.821 g、2.78 mmol) から、THF (20 mL) 中の N-メチルモルホリン (0.367 mL、3.34 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.438 mL、3.34 mmol) 及び水 (2 mL) 中の NaBH₄ (0.316 g、8.35 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (126 e) (収量 0.735 g、収率 94%) を濃厚な黄色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 5.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 0.53 – 0.43 (m, 2H), 0.42 – 0.34 (m, 2H); MS (ES+): 303.1 (M+Na).

【0650】

ステップ 4: 2-(2-(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル 酢酸エチル (126 f) の調製

化合物 126 f は、スキーム 23 のステップ 2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の (4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (126 e) (0.722 g、2.57 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.741 g、2.82 mmol) 2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23 b) (0.509 g、2.82 mmol) 及び DCM (20 mL) 中のジ-(4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (1.037 g、2.82 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル 酢酸エチル (126 f) (収量 1.01 g、収率 89%) を白色固体として得た。MS (ES+): 465.2, 467.2 (M+Na).

【0651】

ステップ 5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル 酢酸エチル (126 g) の調製

化合物 126 g は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (6 mL) 中の 2-(2-(4-ブロモ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イン

10

20

30

40

50

ダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(126f)(0.500g、1.128mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.255g、1.692mmol)、リン酸三カリウム(1.3M、2.60mL、3.38mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.190g、0.677mmol)及びPd₂(dba)₃(0.207g、0.226mmol)を窒素雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中MeOHを0~40%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(126g)(収量119mg、収率79%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38(s, 3H, D₂O交換可能), 8.33-8.27(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78-7.72(m, 1H), 7.65-7.51(m, 2H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.11(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96-6.86(m, 1H), 5.32(s, 2H), 4.35(d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21-4.09(m, 2H), 4.02-3.87(m, 2H), 3.67(s, 2H), 1.41-1.20(m, 1H), 1.06-0.93(m, 3H), 0.56-0.34(m, 4H); MS(ES+): 470.4(M+1); 939.6(2M+1); MS(ES-): 504.4(M+Cl), 973.7(2M+Cl); 分析計算値 C₂₉H₃₁N₃O₃·HCl·1.25H₂O: C, 65.90; H, 6.58; Cl, 6.71; N, 7.95; 実測値 C, 65.92; H, 6.46; Cl, 7.14; N, 7.94.

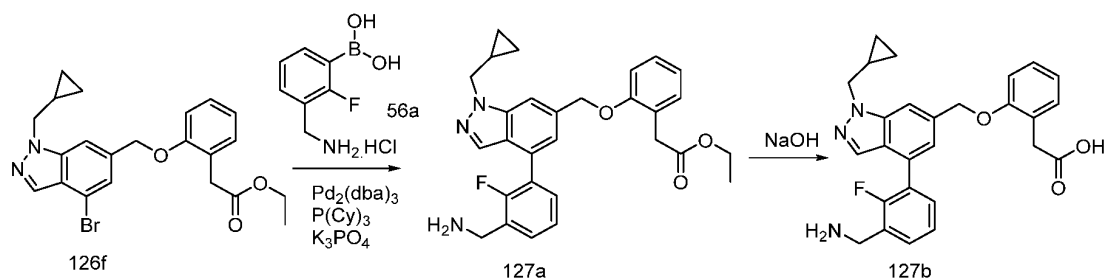
【0652】

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(126h)の調製

化合物126hは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(3mL)及びメタノール(6mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(126g)(0.056g、0.119mmol)から、水酸化ナトリウムの溶液(2M水溶液、0.298mL、0.596mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(126h)(収量0.016g、収率30%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1(bs, 1H, D₂O交換可能), 8.42-8.29(m, 3H, D₂O交換可能), 8.30(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.77(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.29-7.19(m, 2H), 7.13-7.06(m, 1H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.35(d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.22-4.06(m, 2H), 3.64(s, 2H), 1.40-1.20(m, 1H), 0.53-0.35(m, 4H); MS(ES+): 442.3(M+1); 883.5(2M+1); MS(ES-): 440.4(M-1); 476.3(M+Cl), 881.7(2M-1); HPLC純度: 94.67%.

【0653】

スキーム－１２７
【化１４５】



10

２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２７ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ａ）の調製

化合物１２７ａは、スキーム－１のステップ－３に報告する手順に従って、ジオキサン（６ｍＬ）中の２－（２－（（４－ブromo－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２６ｆ）（０．４５ｇ、１．０１５ｍｍol）から、３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニルボロン酸（５６ａ）（０．２５７ｇ、１．５２３ｍｍol）、リン酸三カリウム（１．３Ｍ、２．３４２ｍＬ、３．０５ｍｍol）、トリシクロヘキシルホスフィン（０．１７１ｇ、０．６０９ｍmol）及びPd₂(dba)₃（０．１８６ｇ、０．２０３ｍmol）を窒素雰囲気下で使用し、１２５℃で４５分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（２４ｇ）、DCM中MeOHを０～４０％で用いる溶出〕によって精製することで、化合物１２７ａ（収量０．２５５ｇ、収率５２％）を遊離塩基として得、１２０ｍgのこの遊離塩基を逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（３０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕に供して、２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１２７ａ）（４４ｍg、３７％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz, DMSO-d₆）δ ８．４３（s, ３H, D₂O交換可能）、８．０２（d, J = ２．９ Hz, １H）、７．８５（s, １H）、７．６６（t, J = ７．４ Hz, ２H）、７．４３（t, J = ７．７ Hz, １H）、７．３１－７．１７（m, ３H）、７．１１（d, J = ８．０ Hz, １H）、６．９２（t, J = ７．４ Hz, １H）、５．３２（s, ２H）、４．３５（d, J = ７．０ Hz, ２H）、４．２４－４．１２（m, ２H）、３．９３（q, J = ７．１ Hz, ２H）、３．６６（s, ２H）、１．３９－１．２１（m, １H）、０．９９（t, J = ７．１ Hz, ３H）、０．５６－０．３６（m, ４H）；¹⁹F NMR（２８２MHz, DMSO-d₆）δ -１１８．６１；MS（ES⁺）：４８８．３（M⁺）；９７５．６（２M⁺）；MS（ES⁻）：５２２．４（M⁺Cl⁻）；HPLC純度：９９．４８％；分析計算値：C₂₉H₃₀FN₃O₃・２．０H₂O・１．０HCl：C, ６２．１９；H, ６．３０；N, ７．５０；実測値：C, ６２．２２；H, ６．２３；N, ７．５４。

20

30

40

【０６５４】

ステップ－２：２－（２－（（４－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－１－（シクロプロピルメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（１２７ｂ）の調製

50

化合物 127b は、スキーム 4 のステップ 4 に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の 2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (127a) (0.132 g、0.271 mmol) から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M 水溶液、0.677 mL、1.354 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1 % HCl 含有) 中 ACN を 0~100 % で用いる溶出] によって精製することで、2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (127b) (収量 0.050 g、収率 40 %) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (bs, 1H, D₂O 交換可能), 8.44 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.34 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 1H), 0.59 - 0.33 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.56; MS (ES+) : 460.3 (M+1); 919.5 (2M+1); MS (ES-) : 458.4 (M-1); 494.3 (M+Cl), 917.7 (2M-1); HPLC 純度: 98.97 %.

【0655】

スキーム 128

10

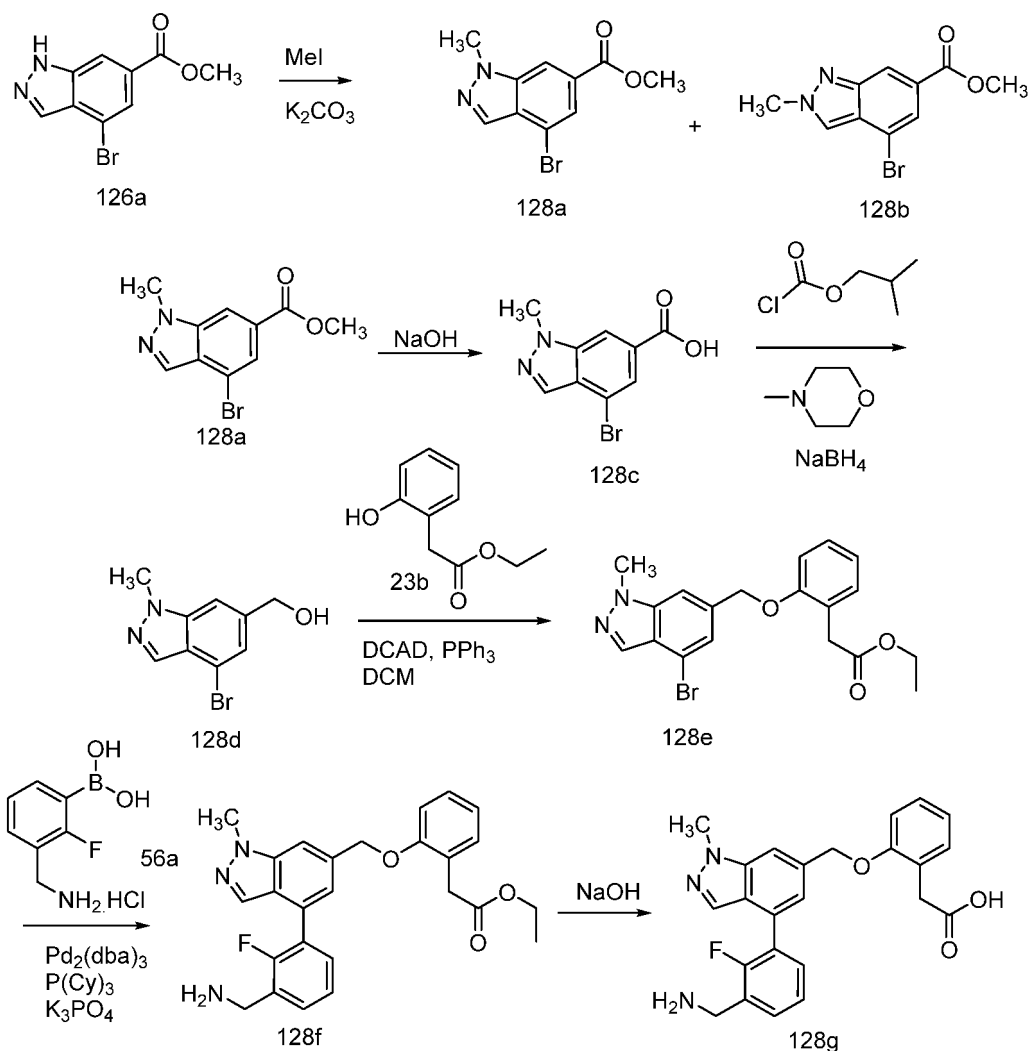
20

30

40

50

【化 1 4 6】



2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(128g)の調製

ステップ1: 4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(128a)及び4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(128b)の調製

化合物128a及び128bは、スキーム109のステップ1に報告する手順に従って、DMF中の4-ブロモ-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(126a)(2.00g、8.30mmol)から、ヨードメタン(1.291mL、20.74mmol)及び炭酸カリウム(4.01g、29.0mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(128a)(収量1.003g、収率45%)を白色固体として；¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 – 8.33 (m, 1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)；及び4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(128b)(収量0.591g、収率27%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 – 8.22 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.8

9 (s, 3H).

【0656】

ステップ2: 4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (128c) の調製

化合物128cは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、THF (15 mL) 及びメタノール (30 mL) 中の4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸メチル (128a) (1.655 g、6.15 mmol) から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M水溶液、12.30 mL、24.60 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (128c) (収量1.479 g、収率94%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.15 (s, 3H); MS (ES-): 255.1, 253.0 (M-2).

10

【0657】

ステップ3: (4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (128d) の調製

化合物128dは、スキーム23のステップ1に報告する手順に従って、4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (128c) (1.43 g、5.61 mmol) から、THF (20 mL) 中のN-メチルモルホリン (0.74 mL、6.73 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.883 mL、6.73 mmol) 及び水 (20 mL) 中のNaBH₄ (0.636 g、16.82 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル40 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、(4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (128d) (収量1.21 g、5.02 mmol、収率90%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 5.41 (td, J = 5.8, 1.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H); MS (ES-): 241.1, 239.1 (M-2).

20

【0658】

ステップ4: 2-(2-((4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (128e) の調製

化合物128eは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の(4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メタノール (128d) (1.2 g、4.98 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.436 g、5.48 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.987 g、5.48 mmol) 及びDCM (10 mL) 中のジ-(4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、2.010 g、5.48 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (128e) (収量1.22 g、3.03 mmol、収率60.8%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 5H), 3.67 (s, 2H), 1.08 (t, 3H); MS (ES+): 425.1 (M+Na); MS (ES-): 401.2 (M-2).

30

40

【0659】

50

ステップ-5: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128f)の調製

化合物128fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-((4-ブromo-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128e)(0.609g、1.510mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(0.383g、2.265mmol)、リン酸三カリウム(1.3M、3.48mL、4.53mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.254g、0.906mmol)及びPd₂(dba)₃(0.277g、0.302mmol)を窒素雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中MeOHを0~40%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128f)(収量0.358g、収率53%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50-8.36(m, 3H), 8.02(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.66(t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.19(m, 3H), 7.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.22-4.15(m, 2H), 4.10(s, 3H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.62; MS(ES+): 448.3(M+1); MS(ES-): 482.3(M+Cl); HPLC純度: 98.19%; 分析計算値: C₂₆H₂₆FN₃O₃-0.25H₂O-1.0HCl: C, 63.93; H, 5.67; Cl, 7.26; N, 8.60; 実測値: C, 63.81; H, 5.77; Cl, 7.11; N, 8.62.

[0660]

ステップ-6: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(128g)の調製

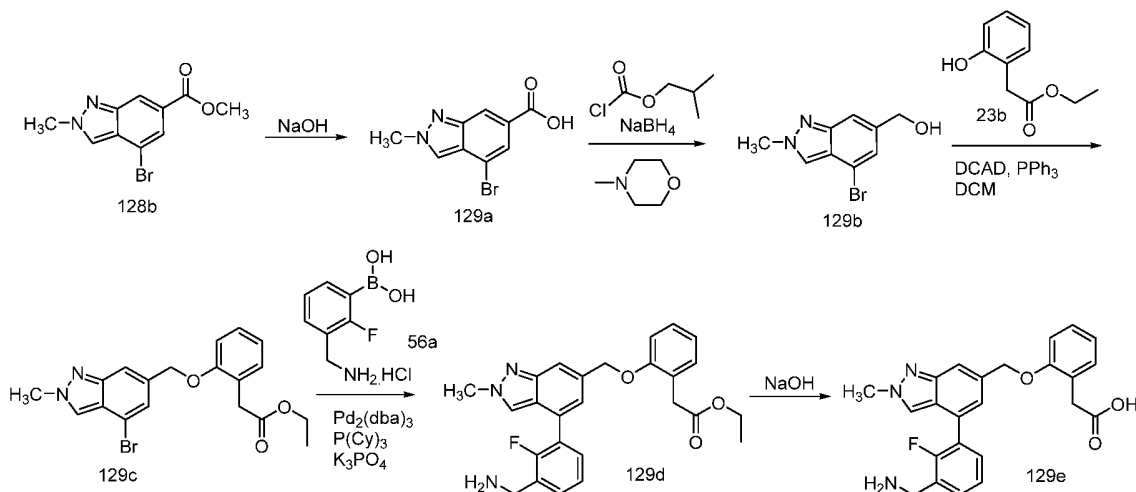
化合物128gは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(3mL)及びメタノール(6mL)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128f)(0.179g、0.40mmol)から、水酸化ナトリウムの溶液(2M水溶液、1.0mL、2.0mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(128g)(収量0.079g、収率47%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2(bs, 1H, D₂O交換可能), 8.44(s, 3H, D₂O交換可能), 8.02(d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.66(t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.24(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.10(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.24-4.13(m, 2H), 4.09(s, 3H), 3.63(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.58; MS(ES+): 420.3

(M+1) ; 839.5 (2M+1) ; MS (ES-) : 418.3 (M-1) ; 454.3 (M+Cl), 837.6 (2M-1) ; HPLC純度 : 98.76% ; 分析計算値 : $C_{24}H_{22}FN_3O_3 \cdot 2.0H_2O \cdot 1.05HCl$: C, 58.38 ; H, 5.52 ; Cl, 7.54 ; N, 8.51 ; 実測値 : C, 58.32 ; H, 5.45 ; Cl, 7.76 ; N, 8.56.

【0661】

スキーム-129

【化147】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(129e)の調製

ステップ-1: 4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸(129a)の調製

化合物129aは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(15mL)及びメタノール(30mL)中の4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸メチル(128b)(1.2g、4.46mmol)から、水酸化ナトリウムの溶液(2M水溶液、8.92mL、17.84mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸(129a)(収量1.06g、収率93%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.15(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.77-7.61(m, 1H), 4.24(s, 3H)。

【0662】

ステップ-2: (4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メタノール(129b)の調製

化合物129bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-カルボン酸(129a)(1.00g、3.92mmol)から、THF(20mL)中のN-メチルモルホリン(0.517mL、4.70mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.618mL、4.70mmol)及び水(20mL)中のNaBH₄(0.445g、11.76mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メタノール(129b)(収量0.684g、収率72%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.48-8.24(m, 1H), 7.65-7.38

(m, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 1H), 5.43 – 5.22 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 – 4.02 (m, 3H).
【0663】

ステップ-3: 2-(2-(4-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(129c)の調製

化合物129cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(30mL)中の(4-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メタノール(129b)(0.670g、2.78mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.802g、3.06mmol)2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.551g、3.06mmol)及びDCM(20mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(1.122g、3.06mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(129c)(収量0.681g、収率61%)を白色の口ウ状固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+): 425.2, 427.2 (M+Na).

【0664】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(129d)の調製

化合物129dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-(4-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(129c)(0.655g、1.624mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(0.412g、2.436mmol)、リン酸三カリウム(1.3M、3.75mL、4.87mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.273g、0.975mmol)及びPd₂(dba)₃(0.297g、0.325mmol)を窒素雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中MeOHを0~40%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(129d)(収量0.458g、収率63%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.43 – 8.35 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.73 – 7.51 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.17 (s, 5H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.09; MS (ES+): 448.3 (M+1), 895.6 (2M+1); MS (ES-): 482.3 (M+Cl); 分析計算値: C₂₆H₂₆FN₃O₃·1.75H₂O·1.25HCl: C, 59.53; H, 5.91; Cl, 8.45; N, 8.01; 実測値: C,

10

20

30

40

50

59.50; H, 5.69; Cl, 9.05; N, 8.01.

【0665】

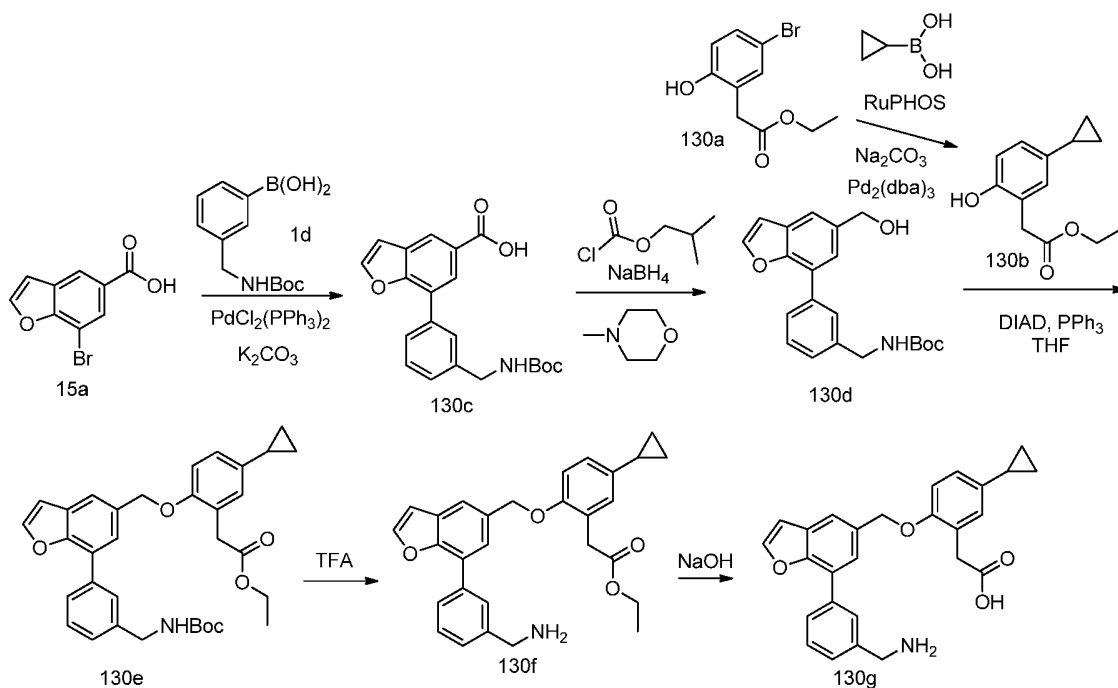
ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(129e)の調製

化合物129eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(4 mL)及びメタノール(8 mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(129d)(0.219 g、0.489 mmol)から、水酸化ナトリウムの溶液(2 M水溶液、1.223 mL、2.447 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(129e)(収量0.060 g、収率29%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68-8.49(m, 3H, D₂O交換可能), 8.44-8.38(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.71-7.59(m, 2H), 7.40(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.18(m, 3H), 7.09(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.27-4.08(m, 5H), 3.59(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -117.96; MS(ES⁺): 420.3(M+1); 839.5(2M+1); MS(ES⁻): 454.3(M+Cl), 837.7(2M-1), 873.5(2M+Cl); HPLC純度: 98.12%.

【0666】

スキーム-130

【化148】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸(130g)の調製

ステップ-1: 2-(5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(1

30b) の調製

トルエン (20 mL) 中の 2- (5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (130a) (0.5 g、1.93 mmol; CAS # 220801-65-0) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (0.249 g、2.89 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル) ホスフィン (RuPHOS) (0.090 g、0.193 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.088 g、0.096 mmol) 及び水 (2 mL) 中の Na₂CO₃ (0.82 g、7.72 mmol) の溶液を窒素雰囲気下に加え、100℃で2.5時間を加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製して、2- (5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (130b) (収量 0.256 g、1.162 mmol、収率 60.2%) を濃厚な黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.86 – 6.73 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 8.8, 8.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 – 0.74 (m, 2H), 0.62 – 0.42 (m, 2H).

【0667】

ステップ-2: 7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-カルボン酸 (130c) の調製

化合物 130c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (100 mL) 中の 7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸 (15a) (3 g、12.45 mmol) から、(3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニルボロン酸 (1d) (4.38 g、17.42 mmol)、水 (10 mL) 中の炭酸カリウム (5.16 g、37.3 mmol) の溶液及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (1.310 g、1.867 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-カルボン酸 (130c) (収量 2.7 g、7.35 mmol、収率 59.0%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI) 366.3 (M-1).

【0668】

ステップ-3: 3- (5- (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (130d) の調製

化合物 130d は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-カルボン酸 (130c) (1.7 g、4.63 mmol) から、THF (40 mL) 中の N-メチルモルホリン (0.610 mL、5.55 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.729 mL、5.55 mmol) 及び水 (5 mL) 中の NaBH₄ (0.525 g、13.88 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、3- (5- (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (130d) (収量 1.1 g、3.11 mmol、収率 67.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7

. 52 – 7.38 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

【0669】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル (130e) の調製

化合物130eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (130d) (0.400 g, 1.132 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.327 g, 1.245 mmol)、2-(5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (130b) (0.249 g, 1.132 mmol) 及びDIAD (0.252 g, 1.245 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル (130e) (収量0.113 mmol、収率10%) を淡黄色のロウ状固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 3H), 7.56 – 7.40 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.91 – 0.81 (m, 2H), 0.66 – 0.50 (m, 2H); MS (ES⁺): 578.4 (M+Na); MS (ES⁻): 590.4 (M+Cl).

【0670】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル (130f) の調製

化合物130fは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル (130e) (0.062 g, 0.112 mmol) から、TFA (0.172 mL, 2.232 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル (130f) (収量0.031 g、収率61%) を白色固体として得た。MS (ES⁺): 456.3 (M+1).

【0671】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸 (130g) の調製

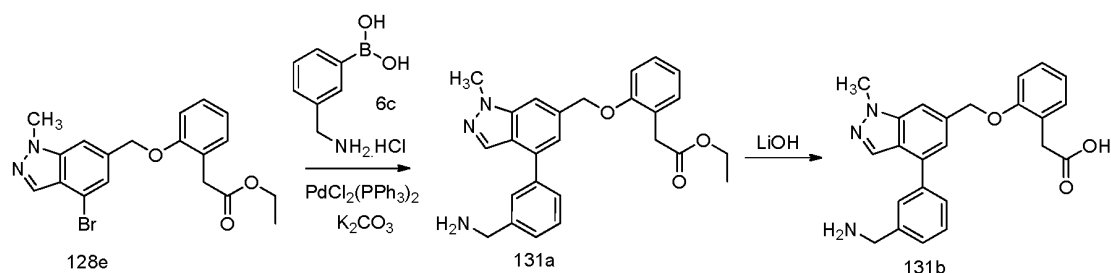
化合物130gは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル (130f) (0.030 g, 0.066 mmol) から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M 水溶液、0.165 mL, 0.329 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~10

0%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シクロプロピルフェニル)酢酸(130g)(収量0.008g、収率28%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2(bs, 1H, D₂O交換可能), 8.36(bs, 3H, D₂O交換可能), 8.13-8.05(m, 1H), 7.99(s, 1H), 7.97-7.89(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.69-7.50(m, 3H), 7.05(t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02-6.88(m, 3H), 5.22(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.56(s, 2H), 1.93-1.76(m, 1H), 0.94-0.80(m, 2H), 0.69-0.46(m, 2H); MS(ES⁺): 428.3(M+1), 855.5(2M+1); MS(ES⁻): 426.4(M-1), 462.3(M+Cl).

【0672】

スキーム-131

【化149】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(131b)の調製

ステップ1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(131a)の調製

化合物131aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128e)(0.750g、1.860mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(0.453g、2.418mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(PdCl₂(PPh₃)₂、0.196g、0.279mmol)及び水(5mL)中の炭酸カリウム(0.771g、5.58mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、DCM中MeOHを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、化合物131a(収量0.395g、収率49%)の遊離塩基をオフホワイトの固体として得た。遊離塩基(216mg)を逆相カラムクロマトグラフィー[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]による更なる精製に供して、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(131a)(収量0.215mg、収率89%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35(bs, 3H, D₂O交換可能), 8.31(s, 1H), 7.93-7.86(m, 1H), 7.78-7.72(m, 2H), 7.60(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.35(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.15-7.09(m, 1H), 6.92(td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.15(q, J = 5.8 Hz, 2

H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.4 (M+1), 859.9 (2M+1); MS (ES-): 464.4 (M+Cl); HPLC純度: 98.8%.

【0673】

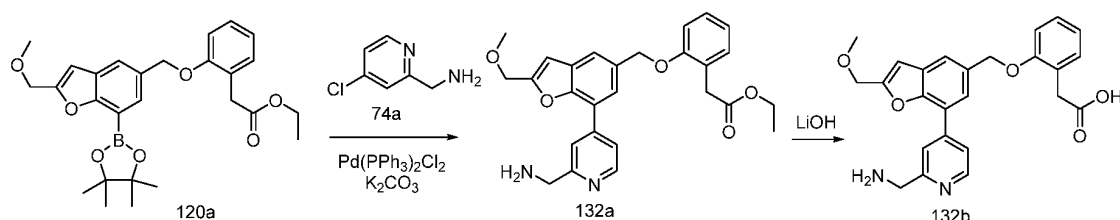
ステップ2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(131b)の調製

化合物131bは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、THF(2 mL)及びメタノール(4 mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(131a)(0.175 g、0.407 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム-水和物(0.051 g、1.22 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(131b)(収量0.102 g、収率62%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (bs, 1H, D₂O交換可能), 8.37 (bs, 3H, D₂O交換可能), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.15 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.64 (s, 2H); MS (ES+): 402.2 (M+1), 803.8 (2M+1); MS (ES-): 400.5 (M-1), 436.4 (M+Cl), 801.8 (2M-1); HPLC純度: 97.33%; 分析計算値 C₂₄H₂₃N₃O₃·2H₂O·1.25HCl: C, 59.67; H, 5.89; Cl, 9.17; N, 8.70; 実測値: C, 59.63; H, 5.53; Cl, 9.64; N, 8.76.

【0674】

スキーム132

【化150】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(132b)の調製

ステップ1: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(132a)の調製

化合物132aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサソ(6 mL)中の2-(2-(2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(120a)(600 mg、1.25 mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(267 mg、1.874 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(132 mg、0.19

mmol) 及び水 (3 mL) 中の K_2CO_3 (432 mg、3.12 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (132a) (収量 223 mg、収率 39%) の HCl 塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 461.5 (M+1); (ES-): 495.5 (M+Cl).

【0675】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (132b) の調製

化合物 132b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (10 mL) 中の 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (132a) (156 mg、0.34 mmol) から、水 (2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (43 mg、1.02 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (132b) (収量 105 mg、収率 72%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.34 (s, 3H); MS (ES+): 433.2 (M+1); (ES-): 431.3 (M-1).

【0676】

スキーム-133

10

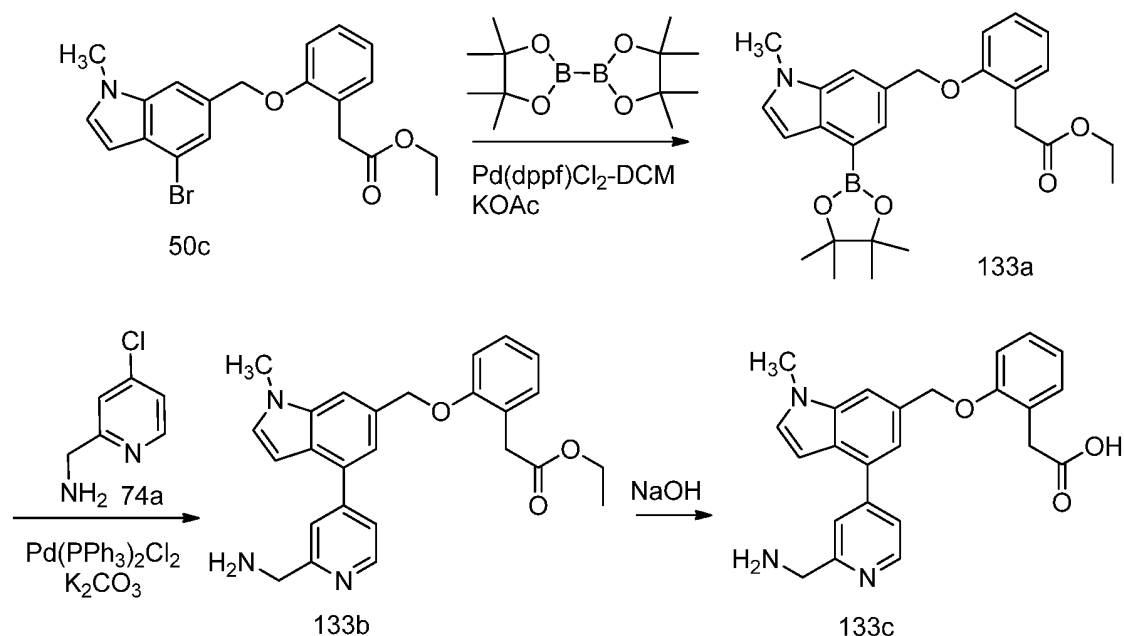
20

30

40

50

【化 1 5 1】



2-((4-(2-(4-(2-(4-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(133c)の調製

ステップ1: 2-((1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(133a)の調製

化合物133aは、スキーム59のステップ1に報告する手順に従って、2-((4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(50c)(0.78g、1.94mmol)から、無水ジオキサン(12mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.74g、2.91mmol)、酢酸カリウム(0.57g、5.82mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.24g、0.29mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(133a)(収量0.58g、収率67%)を透明な油として得た。MS(ES⁺): 450.4(M+1), 472.5(M+Na)。

【0677】

ステップ2: 2-((4-(2-(4-(2-(4-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(133b)の調製

化合物133bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-((1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(133a)(0.65g、1.45mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(0.22mL、1.88mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.15g、0.22mmol)及び水(0.8mL)中のK₂CO₃(0.50g、3.62mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中MeOH

を0～50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(133b)(収量0.1g、収率16%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 430.5(M+1); MS(ES-): 428.5(M-1)。

【0678】

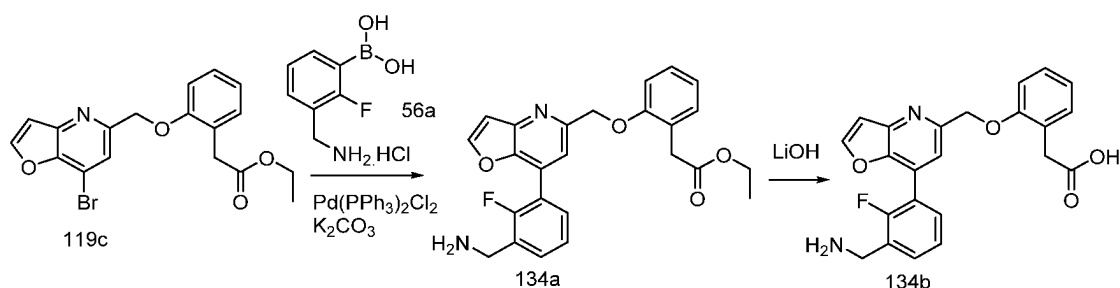
ステップ3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(133c)の調製

化合物133cは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(4mL)中の2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(133b)(0.1g、0.23mmol)から、水(0.8mL)中の水酸化リチウム-水和物(0.05g、1.16mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(133c)(収量0.04g、収率39%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.35(s, 3H), 7.83(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.52(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.39(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.70(dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.30(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.61(s, 2H); MS(ES+): 402.4(M+1); MS(ES-): 400.5(M-1), 436.4(M+Cl)。HPLC純度: 98.98%。

【0679】

スキーム134

【化152】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(134b)の調製

ステップ1: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(134a)の調製

化合物134aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(119c)(120mg、0.31mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(95mg、0

．46 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(43 mg、0.062 mmol)及び水(1 mL)中の K_2CO_3 (127 mg、0.92 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0～50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(134a)(収量102 mg、収率76%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.24 – 4.12 (m, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -117.89; MS (ES+): 435.2 (M+1); (ES-): 433.3 (M-1).

[0680]

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(134b)の調製
化合物134bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(6 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(134a)(60 mg、0.14 mmol)から、水(1.0 mL)中の水酸化リチウム-水和物(15 mg、0.36 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(134b)(収量50 mg、収率89%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.46 – 8.34 (m, 4H, D_2O 交換可能, 3H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.19 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 407.2 (M+1); (ES-): 405.3 (M-1).

[0681]

スキーム-135

10

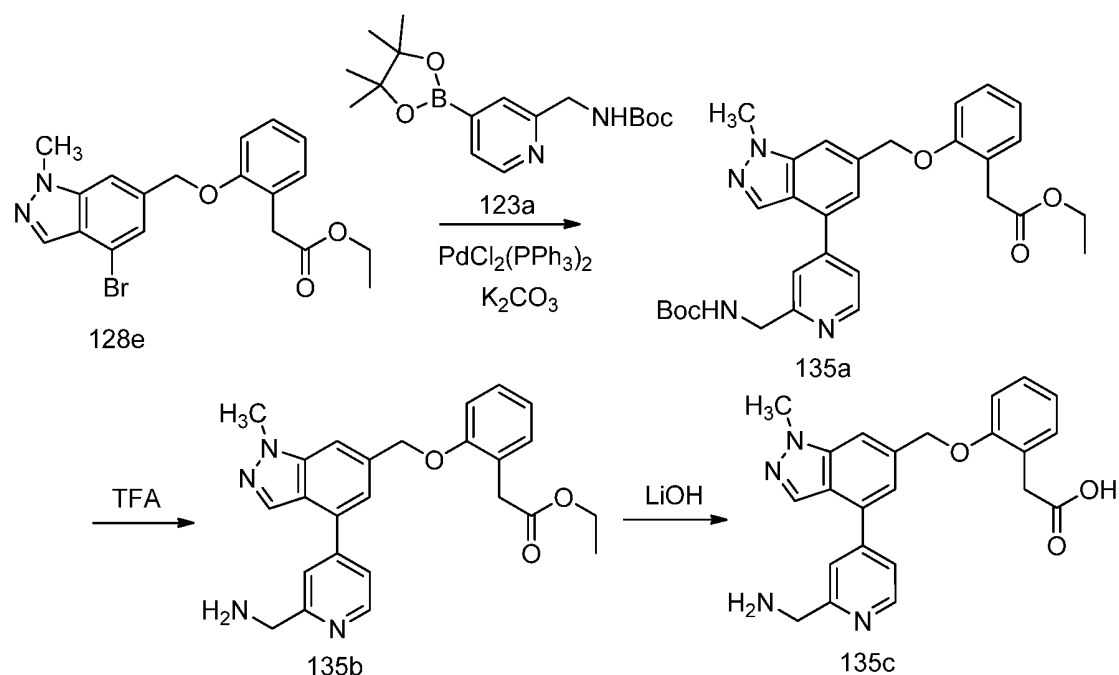
20

30

40

50

【化 1 5 3】



2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(135c)の調製

ステップ1: 2-((4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(135a)の調製

化合物135aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-((4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128e)(700mg、1.736mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(1.160g、3.47mmol)、水(5mL)中のK₂CO₃(0.720g、5.21mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.183g、0.260mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中メタノールを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(135a)(収量0.539g、収率59%)を白色固体として得た。MS(ES+): 553.5(M+Na); MS(ES-): 529.6(M-1)。

【0682】

ステップ2: 2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(135b)の調製

化合物135bは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(30mL)中の2-((4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(135a)(0.523g、0.986mmol)から、TFA(0.759mL、9.86mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、化合物135b(収量0.537g、収率100%)のTFA塩を黄色のロウ状固体と

して得た。239 mg のこの135 b の TFA 塩を逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] による精製に供して、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (135 b) (収量 0.073 g、収率 43%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 - 8.74 (m, 1H), 8.43 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 431.4 (M+1), 861.8 (2M+1); MS (ES-): 465.5 (M+Cl); HPLC 純度: 97.33%。
【0683】

ステップ-3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (135 c) の調製

化合物 135 c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (4 mL) 及び MeOH (8 mL) 中の 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (135 b) (0.238 g、0.437 mmol) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.092 g、2.185 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (135 c) (収量 0.092 g、0.229 mmol、収率 52.3%) の HCl 塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (bs, 1H, D₂O 交換可能), 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.44 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); MS (ES+): 403.4 (M+1), 805.7 (2M+1); MS (ES-): 401.4 (M-1), 437.4 (M+Cl), 803.7 (2M-1); HPLC 純度: 94.73%; 分析計算値: C₂₃H₂₂N₄O₃·2.0H₂O·2.0HCl: C, 54.02; H, 5.52; Cl, 13.87; N, 10.96; 実測値: C, 53.79; H, 5.52; Cl, 13.62; N, 10.90。
【0684】

スキーム-136

10

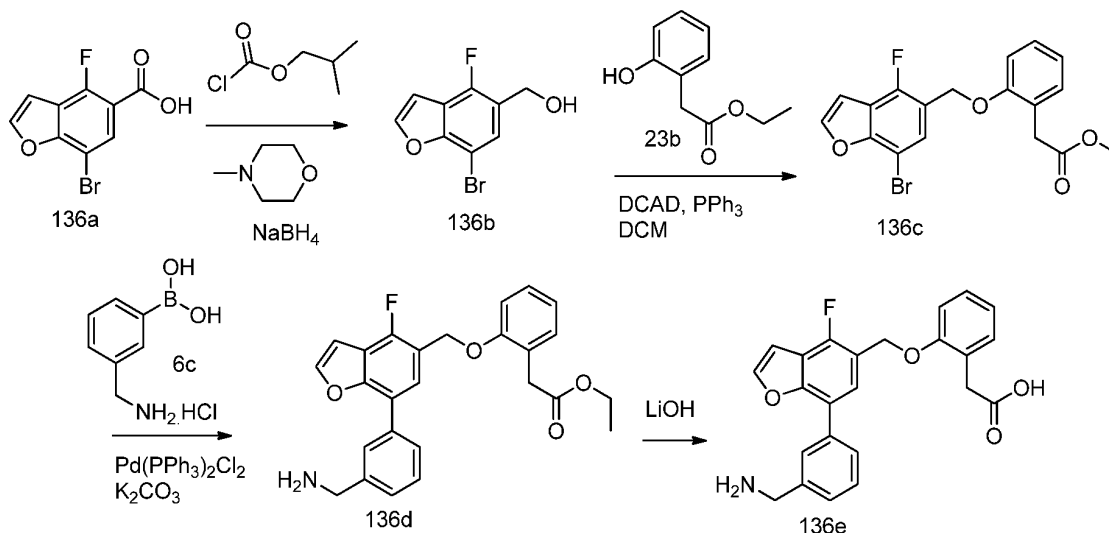
20

30

40

50

【化 1 5 4】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(136e)の調製

20

ステップ-1: (7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(136b)の調製

化合物136bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボン酸(136a)(900mg、3.47mmol、PharmaBlockから購入、PB95207)から、THF(10mL)中のN-メチルモルホリン(0.44mL、3.97mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.55mL、4.17mmol)及び水(5mL)中のNaBH₄(394mg、10.42mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(136b)(収量760mg、収率89%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.17(dt, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.60(dt, J = 6.4, 0.6 Hz, 1H), 7.21(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65-4.57(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -126.62.

30

【0685】

ステップ-2: 2-((2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136c)の調製

化合物136cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(136b)(760mg、3.10mmol)から、トリフェニルホスフィン(895mg、3.41mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(615mg、3.41mmol)及びDCM(20mL)中のジ-((4-クロロベンジル)アゾ)カルボン酸(DCAD、1253mg、3.41mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136c)(収量758mg、収率60%)を透明な油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.22(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71(

40

50

d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 3.96 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -124.63; MS (ES+): 407.0及び409.0 (M+1).

【0686】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136d)の調製

化合物136dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136c)(120mg、0.29mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(83mg、0.44mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(41mg、0.059mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (122mg、0.88mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136d)(収量98mg、収率77%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 4H), 6.93 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.86 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -124.64; MS (ES+): 434.1 (M+1).

【0687】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(136e)の調製

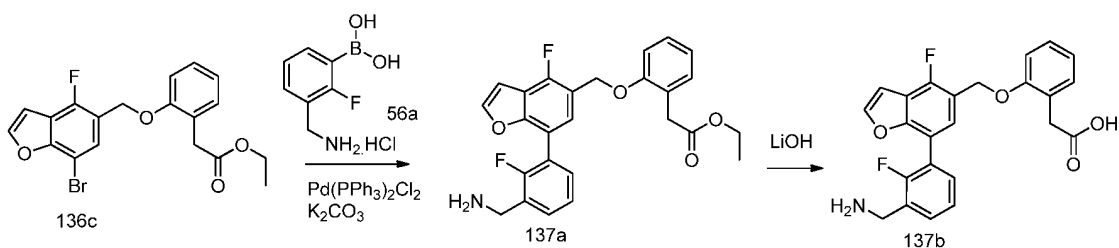
化合物136eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136d)(60mg、0.14mmol)から、水(1.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(15mg、0.36mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(136e)(収量28mg、収率50%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.42 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.33 – 7.13 (m, 4H), 6.92 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 2H), 3.55 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -124.69; MS (E

S+) : 406.2 (M+1) ; (ES-) : 404.2 (M-1) .

【0688】

スキーム-137

【化155】



10

2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(137b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(137a)の調製

化合物137aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136c)(140mg、0.34mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(106mg、0.52mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(48mg、0.069mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(143mg、1.03mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(137a)(収量112mg、収率72%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.00 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55(s, 3H, D₂O交換可能), 8.15(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76-7.68(m, 1H), 7.65(td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.54(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.44(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34-7.25(m, 1H), 7.25-7.16(m, 3H), 6.93(td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.17(s, 2H), 3.85(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 0.92(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.67, -123.58; MS(ES+): 452.2(M+1); HPLC純度: 96.40%.

20

30

40

【0689】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(137b)の調製

化合物137bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(6mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(137a)(75mg、0.17mmol)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(17mg、0.42mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で

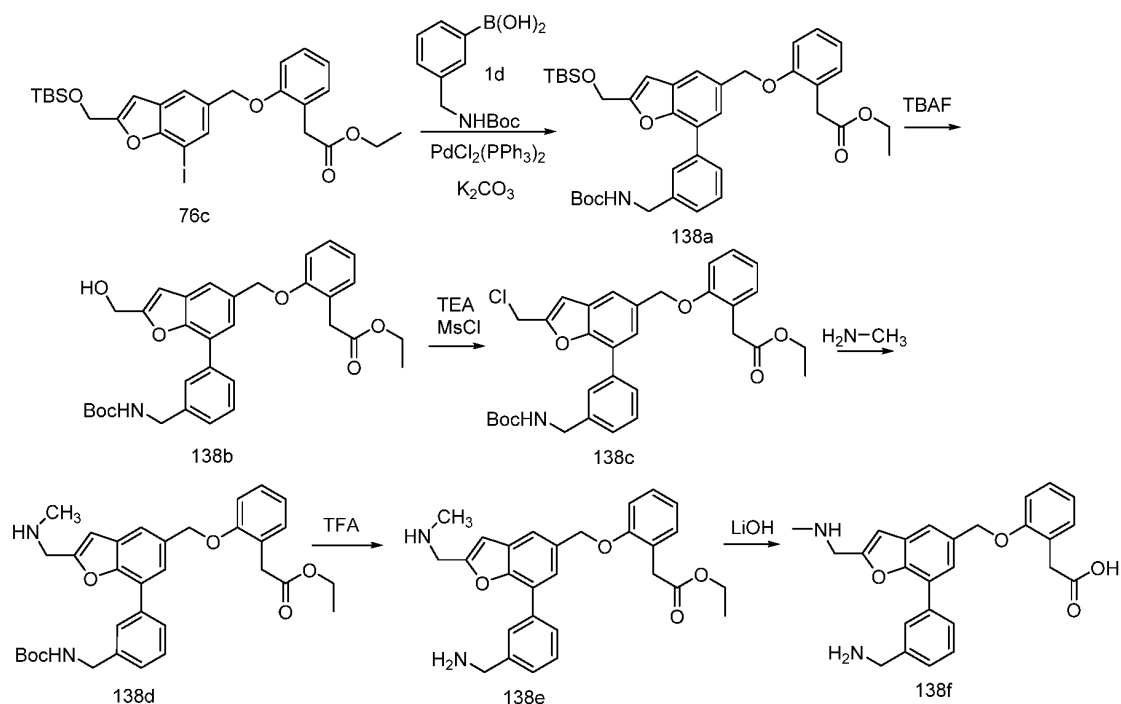
50

用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(137b)(収量41mg、収率58%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.55 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 4H), 6.92 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.52 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.47, -123.58; MS (ES+): 424.2 (M+1); (ES-): 422.2 (M-1).

【0690】

スキーム-138

【化156】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(138f)の調製

ステップ1: 2-(2-(7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)メチル)フェニル)-2-(tert-butilジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138a)の調製

化合物138aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(80mL)中の2-(2-(2-(tert-butilジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(76c)(9.2g、15.85mmol)から、(3-(tert-butoxycarbonylamino)フェニル)ボロン酸(1d)(7.92g、23.77mmol)、水(30mL)中の炭酸カリウム(6.57g、47.5mmol)の溶液及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(1.11g、1.59mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80g)、DCM中DMA 80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(

((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138a) (収量9.1g、13.79mmol、収率87%) を黄色の油として得た。

【0691】

ステップ-2: 2 - (2 - (7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138b) の調製

化合物138bは、スキーム-58のステップ-1に報告する手順に従って、THF (60mL) 中の2 - (2 - (7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138a) (9.1g、13.79mmol) から、TBAF (THF中1M) (17.2mL、17.24mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80g)、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - (7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138b) (収量5.58g、収率74%) を半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.51 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.60 (dd, J = 5.9, 0.8 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H) .

【0692】

ステップ-3: 2 - (2 - (7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (クロロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138c) の調製

0℃のDCM (50mL) 中の2 - (2 - (7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138b) (2.39g、4.38mmol) の溶液に、塩化メタンサルホニル (0.38mL、4.82mmol) 及びTEA (0.92mL、6.57mmol) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、室温まで温め、2日間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、ブライン (2×) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出] によって精製して、2 - (2 - (7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (クロロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138c) (収量2.2g、収率89%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 - 7.66 (m, 3H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 586.3 (M+Na) .

【0693】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138d)の調製

2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(クロロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138c)(400mg、0.71mmol)及びメタンアミン(THF中2M、7.0mL、14.18mmol)の溶液を80℃で4時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138d)(収量320mg、収率81%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79-7.69(m, 2H), 7.62(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.25-7.19(m, 1H), 7.14-7.07(m, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.39(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 559.3(M+1).

【0694】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138e)の調製

化合物138eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138d)(320mg、0.57mmol)から、TFA(0.88mL、11.46mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138e)(収量220mg、収率84%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68(s, 2H, D₂O交換可能), 8.57(s, 3H, D₂O交換可能), 8.24(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95(dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.52(m, 2H), 7.30-7.18(m, 3H), 7.11(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.43(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 2.62(s, 3H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 459.2(M+1); (ES-): 457.3(M-1).

【0695】

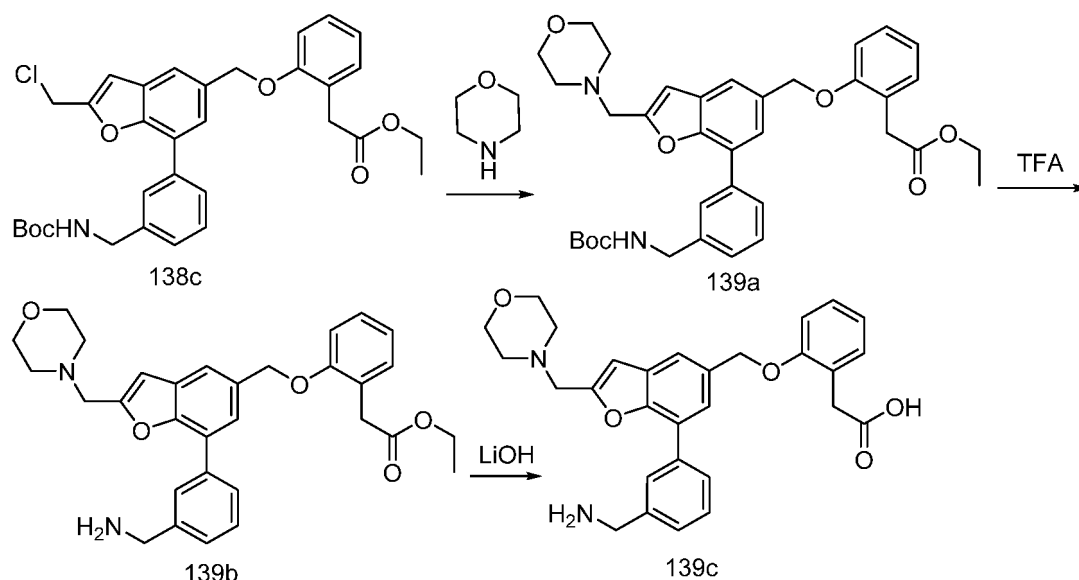
ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(138f)の調製

化合物 138f は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、THF (6 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (138e) (144 mg、0.31 mmol) から、水 (2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (33 mg、0.79 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((メチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (138f) (収量 69 mg、収率 51%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.83 (s, 2H, D₂O 交換可能), 8.65 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.26 (s, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 7.14 – 7.03 (m, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (ES⁺): 431.2 (M+1); (ES⁻): 429.3 (M-1).

[0696]

スキーム 139

[化157]



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (139c) の調製

ステップ 1: 2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(モルホリノメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (139a) の調製

化合物 139a は、スキーム 138 のステップ 4 に報告する手順に従って、ACN (10 mL) 中の 2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(クロロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (138c) (500 mg、0.89 mmol) 及びモルホリン (0.77 mL、8.86 mmol) から調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶

出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (139a) (収量400mg、収率73%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 615.3 (M+1).

【0697】

ステップ-2: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (139b) の調製

化合物139bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10mL) 中の2- (2- ((7- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (139a) (400mg、0.65mmol) から、TFA (1.0mL、13.01mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル24g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (139b) (収量202mg、収率60%) のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.70 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.29 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.17 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01 - 3.85 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.13 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 515.3 (M+1); (ES-): 513.3 (M-1).

【0698】

ステップ-3: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (139c) の調製

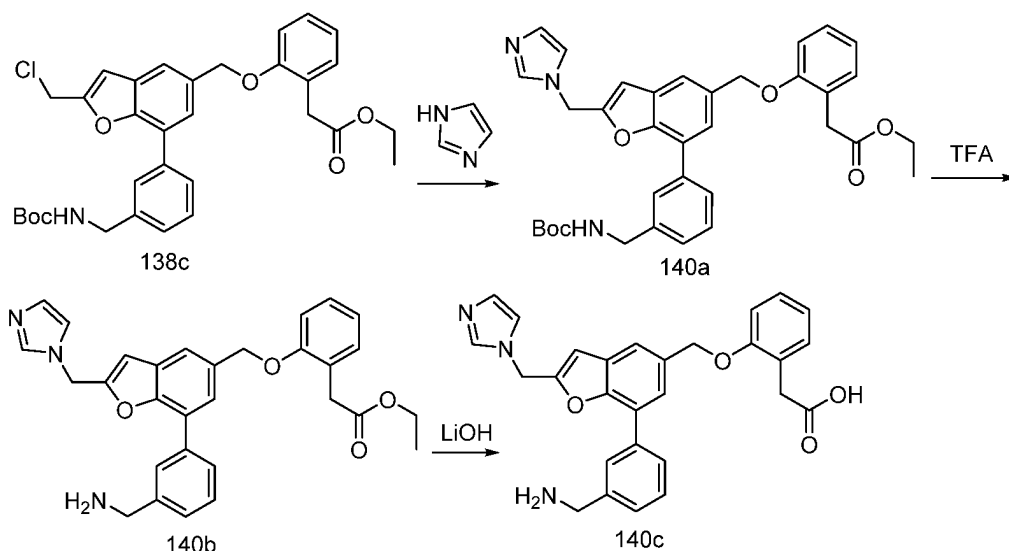
化合物139cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (6mL) 及びメタノール (6mL) 中の2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (139b) (154mg、0.30mmol) から、水 (2.0mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (32mg、0.75mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- (モルホリノメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (139c) (収量70mg、収率48%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H, D

^2O 交換可能), 8.62 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (dt, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.06 – 3.77 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 3.31 – 3.11 (m, 2H); MS (ES+): 487.2 (M+1); (ES-): 485.3 (M-1).

【0699】

スキーム-140

【化158】



2-(2-((2-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(140c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((2-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(140a)の調製

化合物140aは、スキーム-138のステップ-4に報告する手順に従って、ACN(10mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(クロロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138c)(350mg、0.62mmol)及びイミダゾール(211mg、3.10mmol)から調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((2-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(140a)(収量280mg、収率76%)を黄色の油として得た。MS(ES+): 596.3 (M+1).

【0700】

ステップ-2: 2-(2-((2-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(140b)の調製

化合物140bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(1

10

20

30

40

50

0 mL) 中の 2- (2- ((2- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) -7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (140a) (280 mg、0.47 mmol) から、TFA (0.72 mL、9.40 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((2- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) -7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (140b) (収量 133 mg、収率 57%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 15.11 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 6.7, 1.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 496.2 (M+1); (ES-): 494.3 (M-1).

10

20

【0701】

ステップ-3: 2- (2- ((2- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) -7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (140c) の調製

化合物 140c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (6 mL) 及びメタノール (6 mL) から、2- (2- ((2- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) -7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (140b) (85 mg、0.17 mmol) から、水 (2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (18 mg、0.43 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((2- ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) -7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (140c) (収量 37 mg、収率 46%) の HCl 塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 15.00 (s, 1H, D₂O 交換可能), 9.50 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.94 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (q, J = 6.0 Hz, 3H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 468.2 (M+1); (ES-): 466.3 (M-1).

30

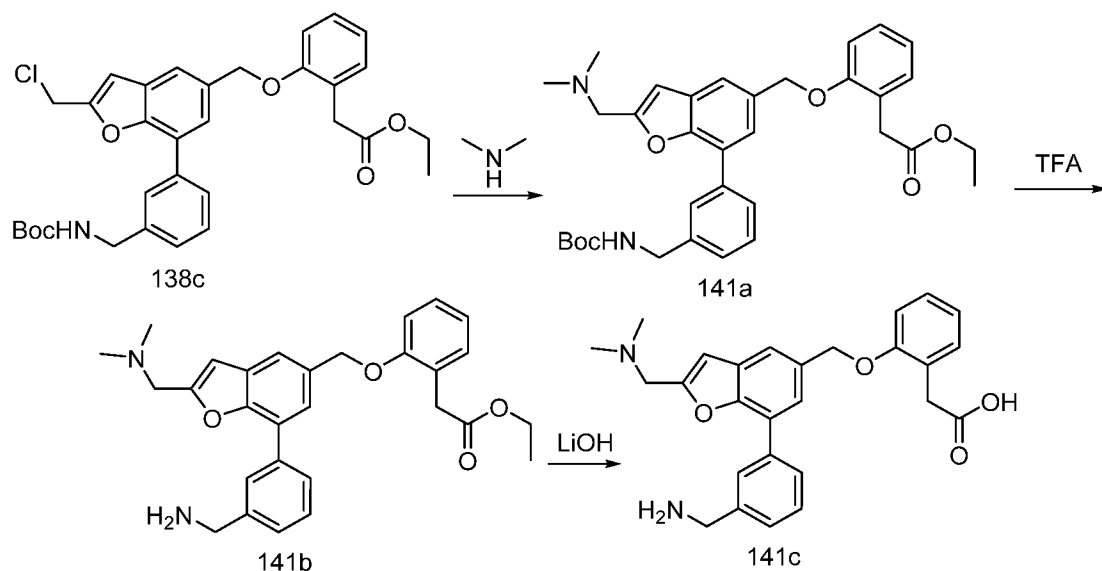
40

【0702】

スキーム-141

50

【化 1 5 9】



10

2-((2-((7-(3-(aminomethyl)phenyl)-2-((dimethylamino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)-2-oxoacetic acid (141c) の調製

20

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2-((dimethylamino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)-2-oxoacetic acid ethyl ester (141a) の調製

化合物 141a は、スキーム-138 のステップ-4 に報告する手順に従って、ACN (10 mL) 中の 2-((2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2-(chloromethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)-2-oxoacetic acid ethyl ester (138c) (350 mg、0.62 mmol) 及びジメチルアミン (THF 中の 2 M、1.6 mL、3.10 mmol) から調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc / MeOH (9:1) を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2-((dimethylamino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)-2-oxoacetic acid ethyl ester (141a) (収量 260 mg、収率 73%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 2.23 (s, 6H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 573.3 (M+1).

30

40

【0703】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(aminomethyl)phenyl)-2-((dimethylamino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)-2-oxoacetic acid (141b) の調製

化合物 141b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-((2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2-((dimethylamino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)-2-oxoacetic acid ethyl ester (141a) (260 mg、0.45 mmol) から、TF

50

A (0.70 mL、9.08 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、DCM 中 DMA 80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (141b) (収量 215 mg、収率 87%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.00 (m, 1H, D₂O 交換可能), 8.67 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.25 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 473.3 (M+1); (ES-): 471.3 (M-1).

【0704】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (141c) の調製

化合物 141c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (6 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (141b) (155 mg、0.33 mmol) から、水 (2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (34 mg、0.82 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (141c) (収量 89 mg、収率 61%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.63 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.81 (d, J = 4.3 Hz, 6H); MS (ES+): 445.2 (M+1); (ES-): 443.3 (M-1).

【0705】

スキーム-142

10

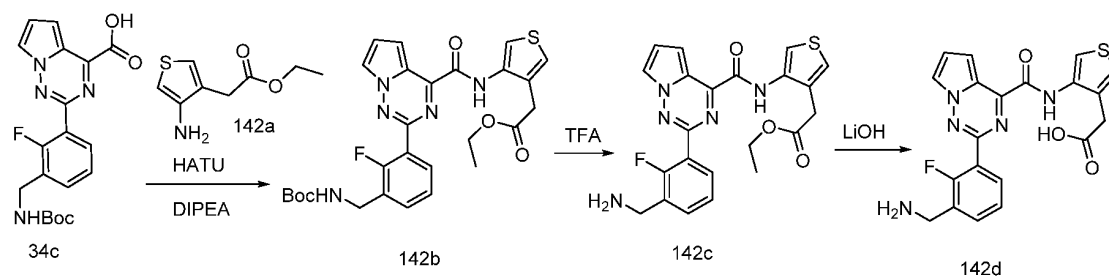
20

30

40

50

【化 1 6 0】



10

2- (4- (2- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-3-イル) 酢酸 (142d) の調製

ステップ-1: 2- (4- (2- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-3-イル) 酢酸エチル (142b) の調製

化合物 142b は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (8 mL) 中の 2- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (34c) (150 mg、0.388 mmol) から、2- (4-アミノチオフェン-3-イル) 酢酸エチル (142a) (223 mg、PCT 国際出願第 2008132139 号 (2008 年 11 月 06 日) において Kenda, Benoit et al. によって報告されている手順に従って調製; CAS # 1076191-69-6)、DIPEA (0.338 mL、1.941 mmol) 及び HATU (369 mg、0.971 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~3:1) による溶出] によって精製することで、2- (4- (2- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-3-イル) 酢酸エチル (142b) (収量 180 mg、収率 84%) を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 7.92 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -119.38; MS (ES⁺): 576.4 (M+Na); MS (ES⁻): 552.4 (M-1).

20

30

40

【0706】

ステップ-2: 2- (4- (2- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-3-イル) 酢酸エチル (142c) の調製

化合物 142c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2- (4- (2- (3- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-3-イル) 酢酸エチル (142b) (170 mg、0.307 mmol) から、TFA (0.95 mL、12.28 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、

50

ジクロロメタン／メタノール（１：０～９：１）による溶出によって精製することで、２－（４－（２－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－カルボキサミド）チオフェン－３－イル）酢酸エチル（１４２ｃ）（１５２ｍｇ）を黄色の固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ １０．８０（s，１H），８．４８－８．４１（m，１H），８．３９（dd，J＝２．６，１．３ Hz，１H），８．２８（s，３H），７．９２（d，J＝３．４ Hz，１H），７．７５－７．６８（m，１H），７．６３（dd，J＝４．６，１．３ Hz，１H），７．５２－７．４３（m，２H），７．３３（dd，J＝４．６，２．６ Hz，１H），４．２２（s，２H），４．０５（q，J＝７．１ Hz，２H），３．８５（s，２H），１．０８（t，J＝７．１ Hz，３H）；¹⁹F NMR（２８２ MHz，DMSO-*d*₆）δ－１１６．６２；MS（ES⁺）：４５４．３（M⁺）＆４７６．３（M⁺Na）．
【０７０７】

ステップ－３：２－（４－（２－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－カルボキサミド）チオフェン－３－イル）酢酸（１４２ｄ）の調製

化合物１４２ｄは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、THF／MeOH（２０mL、１：１）中の２－（４－（２－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－カルボキサミド）チオフェン－３－イル）酢酸エチル（１４２ｃ）（１１０mg、０．２４３mmol）から、水（１０mL）中の水酸化リチウム水和物（６２mg、１．４５５mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、２－（４－（２－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－カルボキサミド）チオフェン－３－イル）酢酸（１４２ｄ）（２ステップで３５mg、３７％）を黄色の固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ １１．７２（s，１H），８．４１（dd，J＝２．６，１．４ Hz，１H），８．１８（t，J＝７．５ Hz，１H），７．８８（d，J＝３．４ Hz，１H），７．７３－７．６１（m，２H），７．４２（t，J＝７．７ Hz，１H），７．３４－７．２５（m，２H），４．１２（s，２H），３．５５（s，２H）；¹⁹F NMR（２８２ MHz，DMSO-*d*₆）δ－１１４．８０；MS（ES⁺）：４２６．２（M⁺）；MS（ES⁻）：４２４．３（M⁻）；HPLC純度：９９．７４％．

【０７０８】

スキーム－１４３

10

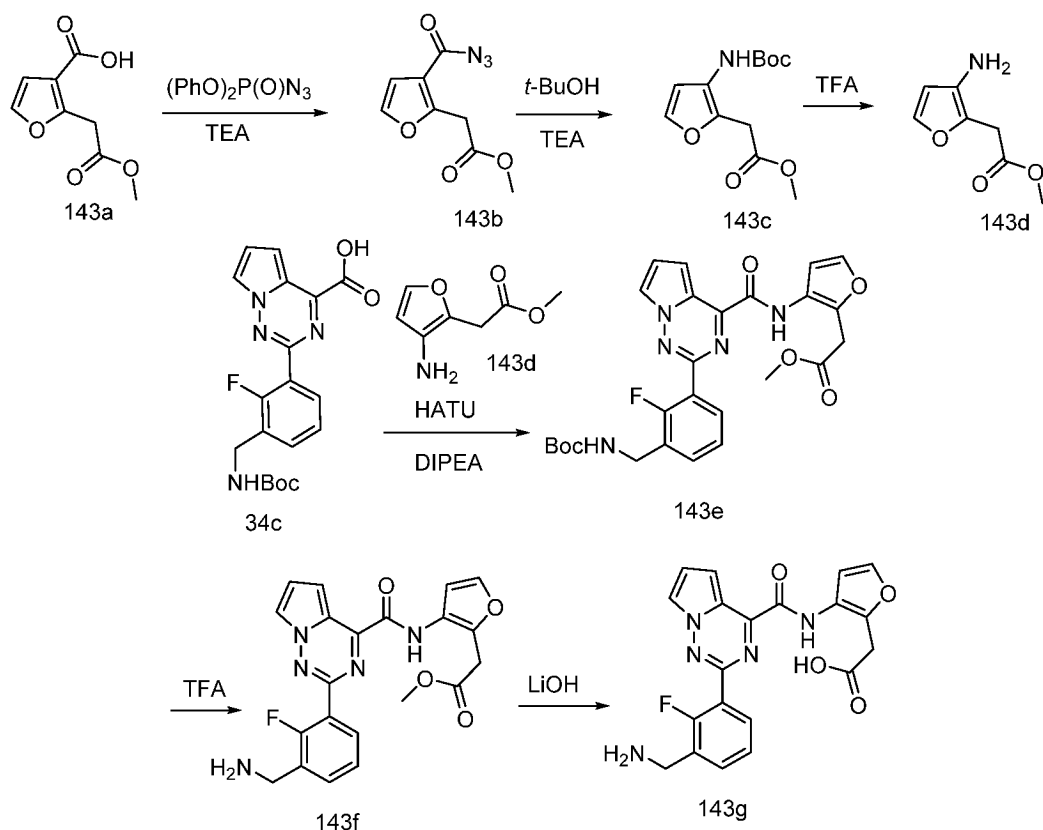
20

30

40

50

【化 1 6 1】



2-((3-((2-((3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸(143g)の調製

ステップ1: 2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フラン-2-イル)酢酸メチル(143c)の調製

THF(30mL)中の2-((2-メトキシ-2-オキソエチル)フラン-3-カルボン酸(143a)(900mg、4.64mmol;CAS#1479004-17-5)の溶液に、トリエチルアミン(0.647mL、4.64mmol)及びジフェニルリン酸アジド(1.035mL、4.64mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮して、2-((3-(アジドカルボニル)フラン-2-イル)酢酸メチル(143b)(970mg)を得、これをそのまま次のステップに使用した。

【0709】

トルエン(30mL)中の2-((3-(アジドカルボニル)フラン-2-イル)酢酸メチル(143b)(970mg、4.64mmol)の溶液を0.5時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、2-メチルプロパン-2-オール(2.66mL、27.8mmol)、トリエチルアミン(1.293mL、9.28mmol)を加え、続いて、還流下で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(150mL)及び水(75mL)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(75mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(75mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル(1:0~4:1、次いで1:1)を用いるシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フラン-2-イル)酢酸メチル(143c)(2つのステップで756mg、64%)を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.90(s, 1H), 7.43(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 3.78(s, 2H), 3.60(s,

3 H), 1.44 (s, 9 H); MS (ES-): 254.3 (M-1).

【0710】

ステップ-2: 2-(3-アミノフラン-2-イル)酢酸メチル(143d)の調製

化合物143dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(25 mL)中の2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フラン-2-イル)酢酸メチル(143c)(400 mg、1.567 mmol)から、TFA(2.415 mL、31.3 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(3-アミノフラン-2-イル)酢酸メチル(143d)(614 mg)を暗褐色のゴム状物質として得、これをそのまま次のステップに使用した。

【0711】

ステップ-3: 2-(3-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸メチル(143e)の調製

化合物143eは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(6 mL)中の2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(34c)(115 mg、0.298 mmol)から、2-(3-アミノフラン-2-イル)酢酸メチル(143d)(175 mg)、DIPEA(0.259 mL、1.488 mmol)及びHATU(283 mg、0.744 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、2-(3-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸メチル(143e)(18 mg, 12%)を黄色のゴム状物質として得た。MS (ES+): 524.4 (M+1) & 546.3 (M+Na); MS (ES-): 522.3 (M-1) & 558.4 (M+Cl).

【0712】

ステップ-4: 2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸メチル(143f)の調製

化合物143fは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(6 mL)中の2-(3-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸メチル(143e)(18 mg、0.034 mmol)から、TFA(0.318 mL、4.13 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸メチル(143f)(14 mg、96%)を黄色のゴム状物質として得た。MS (ES+): 424.2 (M+1) & 446.3 (M+Na).

【0713】

ステップ-5: 2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸(143g)の調製

化合物143gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4 mL)中の2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フラン-2-イル)酢酸メチル(143f)(14 mg、0.033 mmol)から、水(10 mL)中の水酸化リチウム水和物(9 mg、0.198 mmol)を使用して、調製し

10

20

30

40

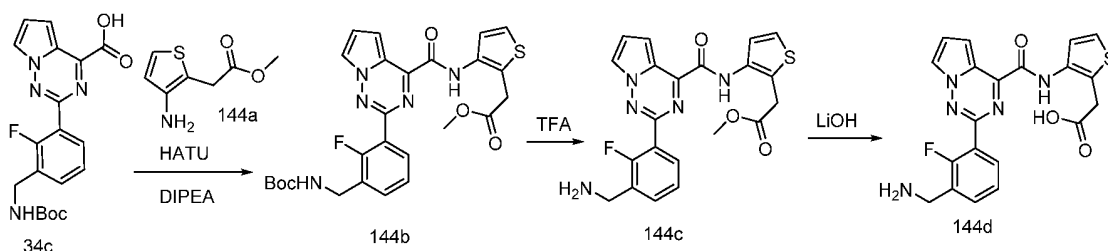
50

た。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [ジクロロメタン／メタノール (1 : 0 ~ 9 : 1) を用いたシリカゲル] によって精製することで、2- (3- (2- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フラン-2-イル) 酢酸 (143g) (11mg、81%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.05 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -113.61; MS (ES+) : 410.27 (M+1) & 432.28 (M+Na); MS (ES-) : 408.34 (M-1); HPLC 純度: 92.67%.

【0714】

スキーム-144

【化162】



2- (3- (2- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-2-イル) 酢酸 (144d) の調製

ステップ-1: 2- (3- (2- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-2-イル) 酢酸メチル (144b) の調製

化合物144bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (8 mL) 中の2- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボン酸 (34c) (140mg、0.362mmol) から、2- (3-アミノチオフェン-2-イル) 酢酸メチル (144a) (120mg、0.701mmol、PCT国際出願第2008132139号 (2008年11月06日) においてKenda, Benoit et al.によって報告されている手順に従って調製; CAS# 22288-78-4)、DIPEA (0.244mL、1.402mmol) 及びHATU (266mg、0.701mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、ヘキサン／酢酸エチル (1 : 0 ~ 3 : 1) による溶出] によって精製することで、2- (3- (2- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 2-フルオロフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) チオフェン-2-イル) 酢酸メチル (144b) (102mg、52%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.41 - 8.37 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 5H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 4.5, 2.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -1

19.32; MS (ES+): 540.3 (M + 1), MS (ES-): 538.4 (M - 1).

【0715】

ステップ-2: 2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(144c)の調製

化合物144cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(8 mL)中の2-(3-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(144b)(85 mg、0.158 mmol)から、TFA(0.485 mL、6.30 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(144c)(109 mg)を黄色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67(s, 1H), 8.47(td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 8.37(dd, J = 2.6, 1.3 Hz, 1H), 8.32(s, 3H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.56(dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.31(dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.62(s, 3H); MS(ES+): 440.3 (M+1) & 462.3 (M+Na).

【0716】

ステップ-3: 2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸(144d)の調製

化合物144dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ8 mL)中の2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(144c)(79 mg、0.180 mmol)から、水(8 mL)中の水酸化リチウム水和物(46 mg、1.08 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(3-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸(144d)(2ステップで43 mg、89%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37(s, 1H), 8.42(dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96(td, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.68-7.59(m, 3H), 7.37(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 4.05(s, 2H), 3.43(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.88; MS(ES+): 426.2 (M+1); HPLC純度: 95.25%.

【0717】

スキーム-145

10

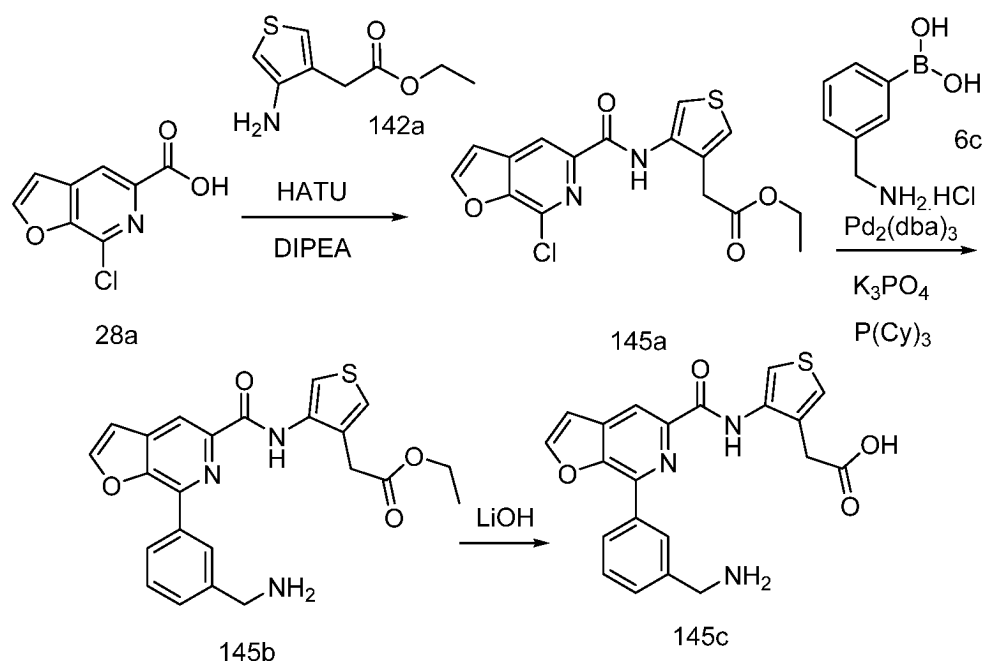
20

30

40

50

【化 1 6 3】



2-(4-(7-(3-(aminomethyl)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸(145c)の調製

ステップ-1: 2-(4-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル(145a)の調製

化合物145aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF中の7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(28a)(140mg、0.673mmol)から、2-(4-アミノチオフェン-3-イル)酢酸エチル(142a)(387mg)、DIPEA(0.586mL、3.37mmol)及びHATU(640mg、1.683mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~3:1)による溶出]によって精製することで、2-(4-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル(145a)(168mg、68%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.31(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.83(d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 7.44(d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 7.37(d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H), 4.15(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.81(s, 2H), 1.18(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); MS(ES+): 387.1 & 389.1 ($M + \text{Na}$), MS(ES-): 363.2 & 365.2 ($M - 1$).

【0718】

ステップ-2: 2-(4-(7-(3-(aminomethyl)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル(145b)の調製

化合物145bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(4-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-3-イル)酢酸エチル(145a)(100mg、0.274mmol)から、3-(aminomethyl)フェニルボロン酸塩(6c)(77mg、0.411mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、0.155mL、0.466mmol)、トリクロヘキシルホスフィン(46mg、0.164mmol)及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75mg、0.082mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で2時間

、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ジクロロメタン／メタノール (1 : 0 ~ 9 : 1) による溶出] によって精製することで、2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフエン-3-イル)酢酸エチル (145b) (52 mg、44%) を茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s, 1H), 8.53 – 8.51 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 – 8.32 (m, 1H), 7.92 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 436.3 (M + 1), MS (ES-) : 434.3 (M - 1).

【0719】

ステップ-3 : 2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフエン-3-イル)酢酸 (145c) の調製

化合物 145c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF / MeOH (それぞれ 5 mL) 中の 2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフエン-3-イル)酢酸エチル (145b) (52 mg、0.119 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (31 mg、0.72 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフエン-3-イル)酢酸 (145c) (47 mg、97%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.48 – 8.44 (m, 3H), 7.76 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.37 (s, 2H); MS (ES+) : 408.2 (M + 1) & 430.2 (M + Na); HPLC 純度 : 94.80%.

【0720】

スキーム-146

10

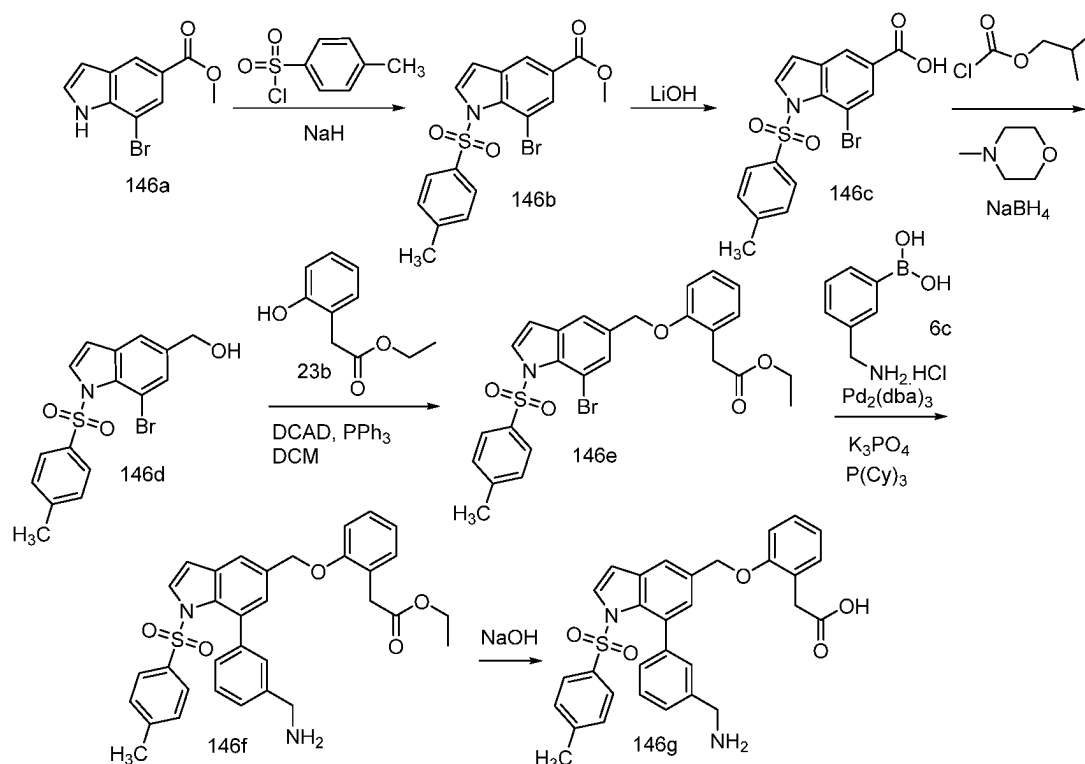
20

30

40

50

【化 1 6 4】



2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - トシル - 1 H - インドール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (1 4 6 g) の調製

ステップ-1: 7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1 4 6 b) の調製

化合物 1 4 6 b は、スキーム-40 のステップ-1 に報告する手順に従って、DMF (9.5 mL) 中の 7-ブロモ-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1 4 6 a) (0.6 g、2.361 mmol; CAS # 885523-35-3) から、NaH (鉱油中 60%、0.236 g、5.90 mmol) 及び トシル-Cl (0.540 g、2.83 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1 4 6 b) (収量 0.83 g、収率 86%) を黄褐色の固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0 7 2 1】

ステップ-2: 7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸 (1 4 6 c) の調製

化合物 1 4 6 c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 30 mL) 中の 7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸メチル (1 4 6 b) (800 mg、1.960 mmol) から、水 (30 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (329 mg、7.84 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸 (1 4 6 c) (738 mg、96%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.27 (d, J =

1.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H); MS (ES⁻): 392.1 & 394.1 (M-1).

【0722】

ステップ-3: (7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メタノール (146d) の調製

化合物146dは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸 (146c) (218mg、0.553mmol) から、THF (10mL) 中のN-メチルモルホリン (0.073mL、0.664mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.087mL、0.664mmol) 及び水 (0.8mL) 中のNaBH₄ (63mg、1.659mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、(7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メタノール (146d) (251mg) を無色のゴム状物質として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES⁺): 402.1 (M+Na), MS (ES⁻): 378.2 & 380.2 (M-1).

【0723】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (146e) の調製

化合物146eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (5mL) 中の(7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メタノール (146d) (179mg、0.995mmol) から、トリフェニルホスフィン (189mg、0.719mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (0.739g、4.1mmol) 及びDCM (5mL) 中のジー(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (264mg、0.719mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (146e) (2ステップで190mg、63%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 3H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0724】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (146f) の調製

化合物146fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4mL) 中の2-(2-(7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (146e) (180mg、0.332mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (93mg、0.498mmol)、リン酸三カリウム (1.3M溶液、0.188mL、0.564mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (55.8mg、0.199mmol) 及びPd₂(dba)₃ (91mg、0.100mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で2時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (146f)

(74 mg、39%) を無色のゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 – 6.99 (m, 12H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.85 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $\text{MS (ES+)}: 569.3$ ($\text{M}+1$), $\text{MS (ES-)}: 567.5$ ($\text{M}-1$).

【0725】

ステップ6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(146g)の調製

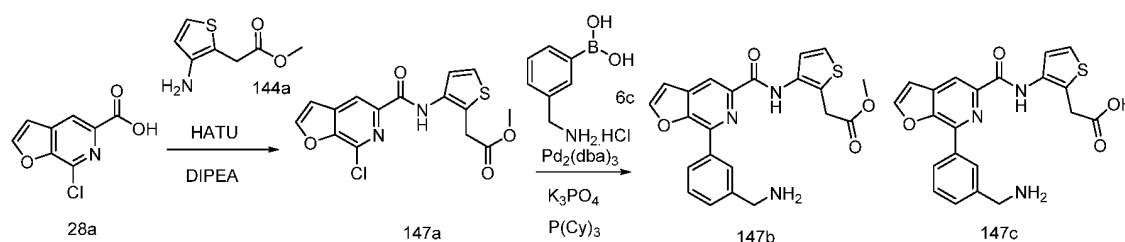
化合物146gは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、 MeOH (10 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(146f) (37 mg、0.065 mmol) から、水(3 mL)中の水酸化ナトリウム(0.325 mL、0.651 mmol、2 M水溶液)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1、次いで3:2)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(146g) (12 mg、34%) をオフホワイトの固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.00 (m, 8H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); $\text{MS (ES+)}: 541.3$ ($\text{M}+1$).

【0726】

スキーム-147

【化165】



2-(3-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸(147c)の調製

ステップ1: 2-(3-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(147a)の調製

化合物147aは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、 DMF (10 mL) 中の7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボン酸(28a) (100 mg、0.481 mmol) から、2-(3-アミノチオフェン-2-イル)酢酸メチル(144a) (140 mg、0.817 mmol)、 DIPEA (0.335 mL、1.923 mmol) 及び HATU (366 mg、0.962 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、2-(3-(7-クロロフロ[2,3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(147a) (112 mg、66%) を黄色の固体として得た。 ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS (ES+): 373.1 (M+Na), MS (ES-): 349.1 (M-1).

【0727】

ステップ-2: 2-(3-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸(147c)の調製

化合物147cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(3-(7-クロロフロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(147a)(0.108g、0.308mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.070g、0.462mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、0.711mL、0.924mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.052g、0.185mmol)及びPd₂(dba)₃(0.056g、0.062mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル8g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸メチル(147b)(収量0.027g、0.064mmol、収率21%)を得; MS (ES+): 422.2 (M+1); MS (ES-): 456.3 (M+Cl); 及び2-(3-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン-5-カルボキサミド)チオフェン-2-イル)酢酸(147c)(収量0.012g、収率10%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.60 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.73 (s, 1H), 8.63 – 8.56 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.50 – 8.37 (m, 3H, D₂O交換可能), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.89 (s, 2H); MS (ES+): 408.2 (M+1); MS (ES-): 406.3 (M-1); 442.2 (M+Cl), 813.4 (2M-1).

【0728】

スキーム-148

10

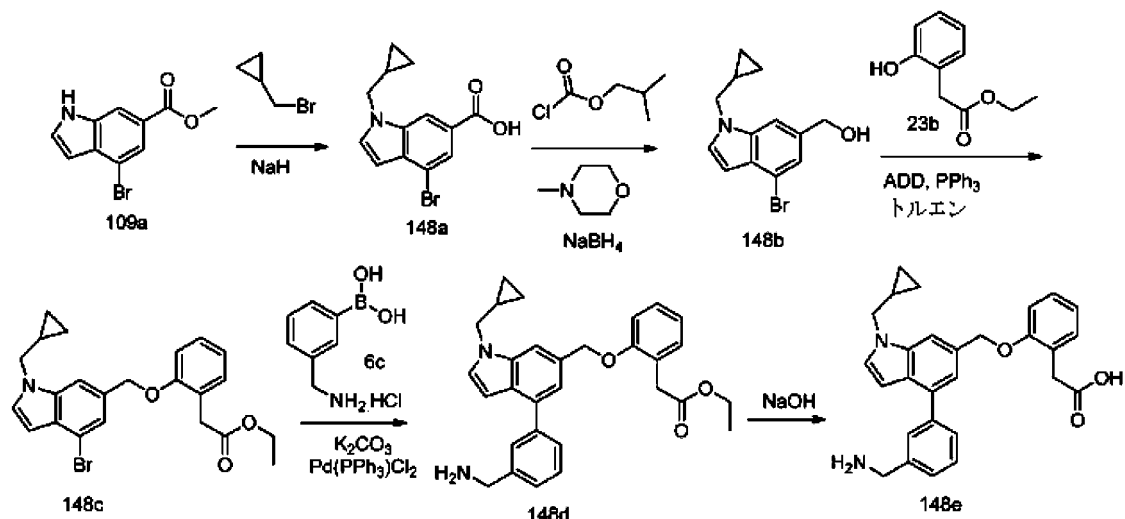
20

30

40

50

【化 1 6 6】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (148e) の調製

ステップ-1: 4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (148a) の調製

化合物 148a は、スキーム-40 のステップ-1 に報告する手順に従って、DMF (50 mL) 中の 4-ブromo-1H-インドール-6-カルボン酸メチル (109a) (15 g、59.0 mmol) から、NaH (鉱油中 60%) (5.90 g、148 mmol) 及び (ブromoメチル) シクロプロパン (16.69 mL、177 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH = 9:1 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (148a) (収量 10 g、収率 58%) を白色固体として得た。MS (ES-) : 292.2, 294.2 (M-1)。

【0729】

ステップ-2: (4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル) メタノール (148b) の調製

化合物 148b は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (148a) (15 g、51.0 mmol) から、THF (100 mL) 中の N-メチルモルホリン (6.73 mL、61.2 mmol)、クロロギ酸イソブチル (8.04 mL、61.2 mmol) 及び水 (8 mL) 中の NaBH₄ (5.79 g、153 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH = 9:1 を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル) メタノール (148b) (収量 9.7 g、収率 68%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 - 1.11 (m, 1H), 0.57 - 0.32 (m, 4H); MS (ES+) : 280.1 (M+1)。

【0730】

ステップ-3: 2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148c)の調製

化合物148cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、トルエン(30mL)中の((4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(148b)(2.51g、13.92mmol)から、トリフェニルホスフィン(3.65g、13.92mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)2.51g、13.92mmol及びトルエン(20mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)(3.51g、13.92mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~10%で40分間、次いで、10%~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148c)(収量1.68g、収率36%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.65(t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.57(dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 7.30(d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 7.08(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.90(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.39(td, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.09-4.01(m, 4H), 3.63(s, 2H), 1.31-1.21(m, 1H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.54-0.34(m, 4H); MS(ES+): 442.3, 444.3(M+1); MS(ES-): 440.1, 442.0(M-1).

[0731]

ステップ-4: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148d)の調製

化合物148dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(7mL)中の2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148c)(0.64g、1.45mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.41g、2.17mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(0.60g、4.34mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.15g、0.22mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~20%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148d)(収量0.26g、収率38%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35(s, 3H), 7.81(s, 1H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.52-7.45(m, 1H), 7.28-7.18(m, 3H), 7.16-7.09(m, 1H), 6.89(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.66(dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.18-4.05(m, 4H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 1.37-1.13(m, 1H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.56-0.34(m, 4H).; MS(ES+): 469.5(M+1); MS(ES-): 503.4(M+Cl).

[0732]

ステップ-5: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロ

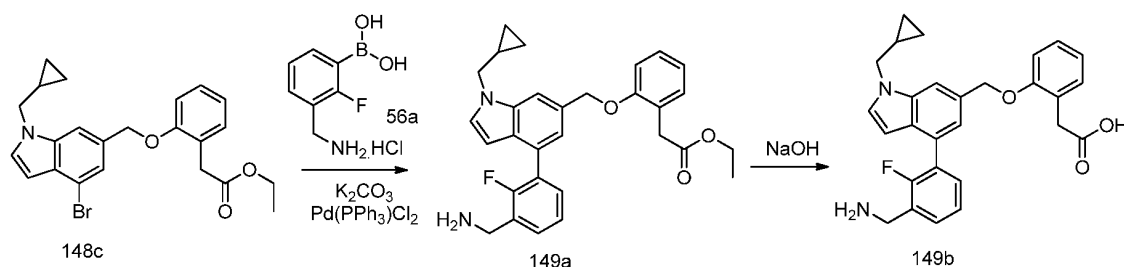
プロピルメチル) - 1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (148e) の調製

化合物148eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148d)(0.16g、0.34mmol)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(0.07g、1.71mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(148e)(収量0.07g、収率47%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(s, 3H), 7.82(s, 1H), 7.75-7.64(m, 2H), 7.62-7.46(m, 3H), 7.29-7.17(m, 3H), 7.11(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 1H), 6.65(d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.17-4.04(m, 4H), 3.60(s, 2H), 1.36-1.19(m, 1H), 0.57-0.29(m, 4H). ; MS(ES⁺): 441.4 (M+1); MS(ES⁻): 439.4 (M-1), 475.4 (M+Cl). HPLC純度: 88.53%.

[0733]

スキーム-149

[化167]



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(149b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(149a)の調製

化合物149aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(7mL)中の2-(2-(4-ブromo-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148c)(0.64g、1.45mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(0.45g、2.17mmol)、水(0.7mL)中のK₂CO₃(0.60g、4.34mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.15g、0.22mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中MeOHを0~20%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-

6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(149a)(収量0.36g、収率51%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38(s, 3H), 7.69(s, 1H), 7.65–7.55(m, 2H), 7.52(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.39(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29–7.17(m, 2H), 7.16–7.09(m, 2H), 6.90(td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.35(t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.17(s, 2H), 4.10(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 1.34–1.21(m, 1H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.57–0.35(m, 4H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.84; MS(ES+): 487.4(M+1); MS(ES-): 521.5(M+Cl). HPLC純度: 96.57%.

【0734】

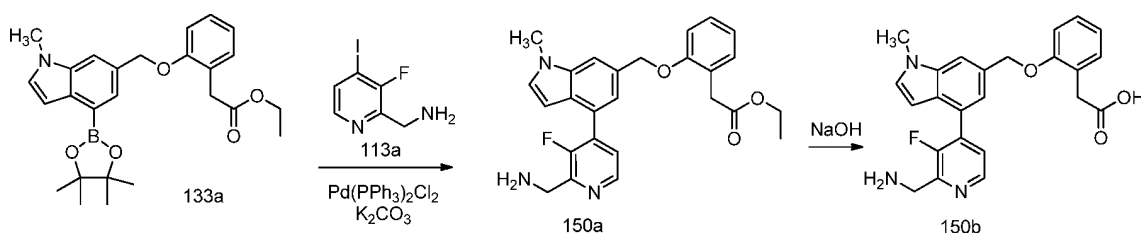
ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(149b)の調製

化合物149bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(149a)(0.24g、0.49mmol)から、水(0.8mL)中の水酸化ナトリウム(0.10g、2.47mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(149b)(収量0.08g、収率35%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(s, 3H), 7.71(s, 1H), 7.66–7.54(m, 2H), 7.52(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23(t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19–7.07(m, 2H), 6.89(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.35(t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.16(s, 2H), 4.09(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 1.35–1.19(m, 1H), 0.56–0.34(m, 4H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.79; MS(ES+): 459.4(M+1); MS(ES-): 457.3(M-1), 493.4(M+Cl). HPLC純度: 92.06%.

【0735】

スキーム-150

【化168】



2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(150b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (150a) の調製

化合物150aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (6mL) 中の2-(2-(1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (133a) (0.65g、1.45mmol) から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン (113a) (0.30g、1.21mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド 0.13g、0.18mmol) 及び水 (1.0mL) 中の K_2CO_3 (0.42g、3.01mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (150a) (収量0.12g、収率22%) を黄色の固体として得た。MS (ES+) : 448.5 (M+1) .

【0736】

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (150b) の調製

化合物150bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ4mL) 中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (150a) (0.12g、0.27mmol) から、水 (0.8mL) 中の水酸化ナトリウム (0.05g、1.34mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (150b) (収量0.03g、収率23%) のHCl塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (bs, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.37 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 420.4 (M+1), 442.3 (M+Na); MS (ES-) : 418.4 (M-1), 454.4 (M+Cl) . HPLC純度: 92.20% .

【0737】

スキーム-151

10

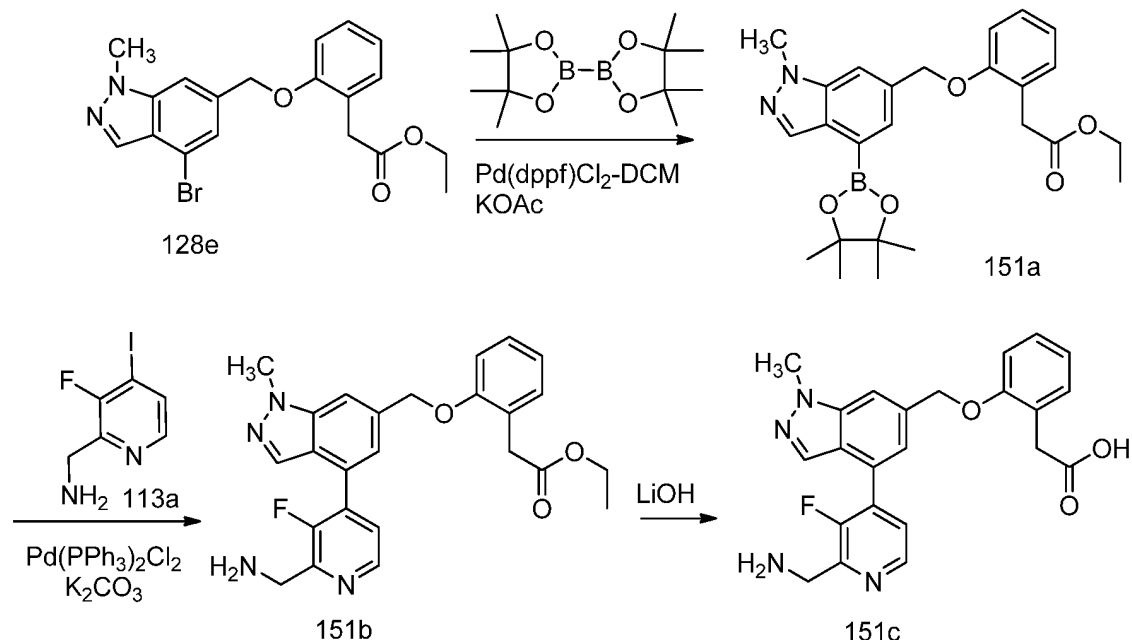
20

30

40

50

【化 1 6 9】



2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(151c)の調製
 ステップ-1: 2-((4-(2-(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(151a)の調製

化合物151aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((4-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(128e)(2.00g、4.96mmol)から、無水ジオキサン(30mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(1.889g、7.44mmol)、酢酸カリウム(1.460g、14.88mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.608g、0.744mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((4-(2-(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(151a)(収量1.105g、収率50%)を白色固体として得た。MS(E⁺): 451.5 (M+1), 473.5 (M+Na)。

【0738】

ステップ-2: 2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(151b)の調製

化合物151bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-((4-(2-(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(151a)(0.7g、1.554mmol)から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン(113a)(0.47g、1.865mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.164g、0.233mmol)及び水(5mL)中のK₂CO₃(0.644g、4.66mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24

g)、DCM中MeOHを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、化合物151b(収量0.219g、収率31%)の遊離塩基を黄色のロウ状固体として得た。105mgの遊離塩基を逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって更に精製して、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(151b)(収量0.060g、収率57%)のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.49(s, 3H, D₂O交換可能), 8.06(dd, J = 3.1, 1.0 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.76(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.31-7.21(m, 2H), 7.17-7.08(m, 1H), 6.93(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.47-4.31(m, 2H), 4.12(s, 3H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.80; MS(ES+): 449.2(M+1); MS(ES-): 447.3(M-1); HPLC純度: 89.52%.

【0739】

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(151c)の調製

化合物151cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4 mL)及びMeOH(8 mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(151b)(0.107g、0.239 mmol)から、2 M LiOH(0.596 mL、1.193 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(151c)(収量0.052g、収率52%)のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2(bs, 1H, D₂O交換可能), 8.61(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.55(bs, 3H, D₂O交換可能), 8.06(dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 7.97-7.90(m, 1H), 7.76(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.14-7.05(m, 1H), 6.96-6.88(m, 1H), 5.35(s, 2H), 4.46-4.30(m, 2H), 4.11(s, 3H), 3.64(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.67; MS(ES+): 421.3(M+1), 841.6(2M+1); MS(ES-): 419.4(M-1), 455.3(M+Cl), 839.6(2M-1); HPLC純度: 94.47%.

【0740】

スキーム-152

10

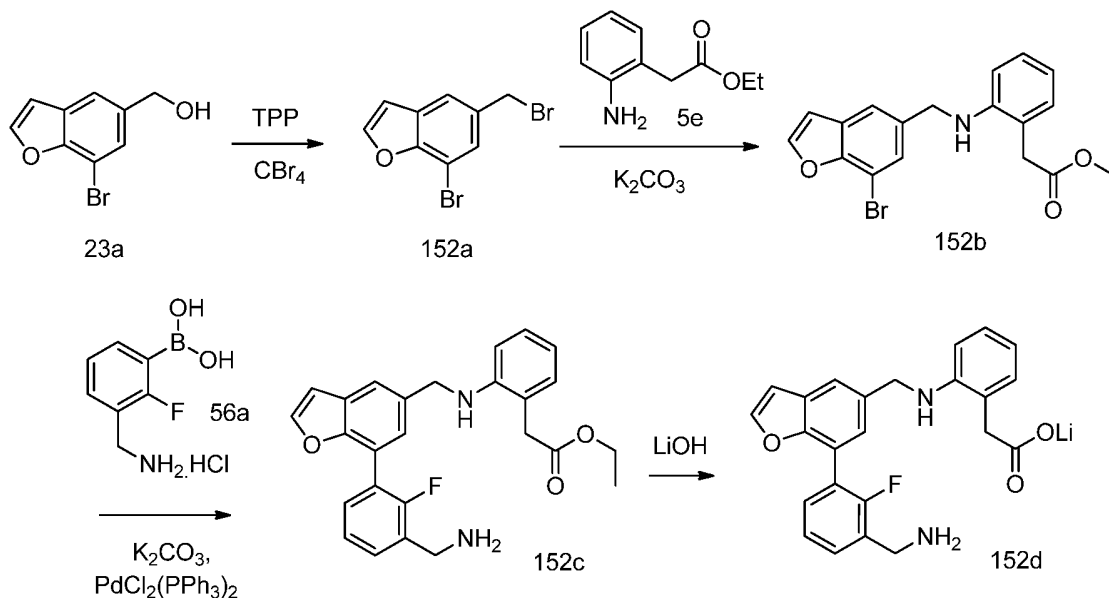
20

30

40

50

【化 170】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸リチウム(152d)の調製

ステップ-1: 7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)の調製

DCM(100mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(3.00g、13.21mmol)、CBr₄(8.76g、26.4mmol)の溶液に、DCM(50mL)中のトリフェニルホスフィン(6.93g、26.4mmol)の溶液を15分かけて0℃で加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を水(200mL)で希釈し、DCM(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(収量2.38g、収率62%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.16(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.78(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.12(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.84(s, 2H)。

【0741】

ステップ-2: 2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152b)の調製

DMF(10mL)中の2-((2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(1.125g、6.28mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(4.34g、31.4mmol)、続いて、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.82g、6.28mmol)を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、EtOAc(100mL)及びブライン(100mL)で希釈した。有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152b)(収量1.9g、4.89mmol、収率78%)を濃厚な黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.08(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.63(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.04(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.02-6.93(m, 2H), 6.52(td, J = 7.4, 1.2Hz, 1H), 6.45(dd, J

= 8.1, 1.1 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0742】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152c)の調製
化合物152cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152b)(0.700g、1.803mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(0.481g、2.344mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)(0.190g、0.270mmol)及び水(3mL)中の K_2CO_3 (0.748g、5.41mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152c)(収量0.503g、収率65%)を油脂性のオフホワイトの固体として得た。MS (ES+): 433.2 (M+1).

【0743】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸リチウム(152d)の調製
THF(10mL)及びMeOH(20mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152c)(0.165g、0.382mmol)の溶液に、水酸化リチウム-水和物(2M、0.954mL、1.908mmol)を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸リチウム(152d)(収量0.033g、0.080mmol、収率21.08%)をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.06 - 6.84 (m, 3H), 6.58 - 6.39 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.41 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119.51; MS (ES+): 405.2 (M+1); MS (ES-): 403.3 (M-1); HPLC純度: 87.33%; 分析計算値: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{LiN}_2\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 68.00; H, 5.11; N, 6.61; 実測値: C, 67.69; H, 5.44; N, 6.48.

【0744】

スキーム-153

10

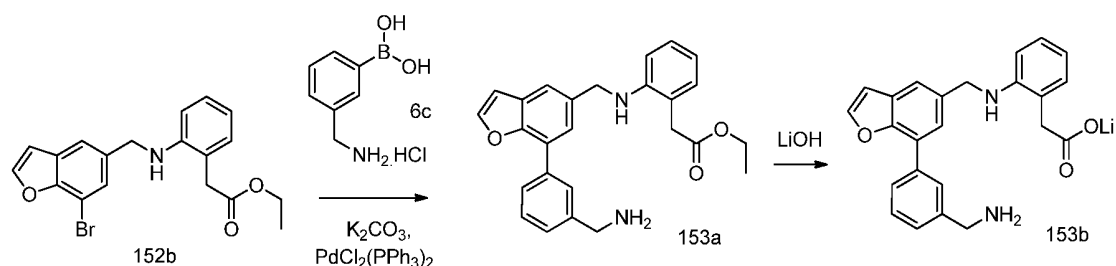
20

30

40

50

【化 171】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸リチウム(153b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(153a)の調製

化合物153aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(152b)(0.600g、1.545mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(0.377g、2.009mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)(0.163g、0.232mmol)及び水(3mL)中の K_2CO_3 (0.641g、4.64mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(153a)(収量0.531g、1.281mmol、収率83%)をロウ状のオフホワイトの固体として得た。MS(ES+): 415.2(M+1)。

20

【0745】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸リチウム(153b)の調製

THF(10mL)及びMeOH(20mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸エチル(153a)(0.251g、0.606mmol)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(1.514mL、3.03mmol)を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、蒸発乾固した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メチル)アミノ)フェニル)酢酸リチウム(153b)(収量0.051g、収率22%)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.28(s, 1H), 8.14-8.08(m, 1H), 8.05(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.98(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.67(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.46(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.36-7.28(m, 1H), 7.01(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89(dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.80(td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.51-6.35(m, 2H), 4.51(d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.02(s, 2H), 3.33(s, 2H); MS(ES+): 387.3(M+1); MS(ES-): 385.4(M-1); HPLC純度: 92.66%; 分析計算値: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{LiN}_2\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 72.63; H, 5.46; N, 7.06; 実測値: C, 72.62; H, 5.45; N, 6.95。

30

40

50

【化 1 7 2】



20

30

40

50

, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (dt, $J = 1.5, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H).

【0748】

ステップ-3: (7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)の調製

化合物154dは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(12mL)中の7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(154c)(927mg、2.87mmol)から、 LiBH_4 (2.20mL、8.80mmol、THF中2M溶液)及びMeOH(385 μL 、9.52mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)(収量836mg、収率99%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, メタノール- d_4) δ 8.41 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (q, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.69 (s, 2H).

【0749】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(154e)の調製

化合物154eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(6mL)中の(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)(80mg、0.271mmol)から、トリフェニルホスフィン(82mg、0.313mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(74mg、0.411mmol)及びDCM(2mL)中のジ-4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(117mg、0.319mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、酢酸エチル/ヘキサンを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(154e)(収量67mg、収率54%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (q, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.37 - 7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (td, $J = 7.4, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, DMSO- d_6) δ -58.25.

【0750】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(154f)の調製

化合物154fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(154e)(220mg、0.481mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(111mg、0.735mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (206mg、1.491mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(60mg、0.085mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(154f)(収量145mg、収率62%)を黒っぽい油として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl 含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]による更なる精製によって、

化合物 154 f の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 – 7.89 (m, 2H), 7.88 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 484.2 (M+1); (ES-): 482.3 (M-1); HPLC 純度 98.43 %.

【0751】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(154 g)の調製
化合物 154 g は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(154 f)(96 mg、0.199 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム一水和物(40 mg、1.670 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl 含有)中 ACN を 0~100% で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(154 g)(収量 67 mg、収率 74%)の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H); MS (ES+): 456.1 (M+1); MS (ES-): 454.2 (M-1). HPLC 純度 97.47%. 分析計算値: C₂₅H₂₀F₃NO₄·HCl: C, 61.04; H, 4.30; Cl, 7.21; N, 2.85; 実測値: C, 60.83; H, 4.63; Cl, 7.61; N, 2.65.

【0752】

スキーム-155

10

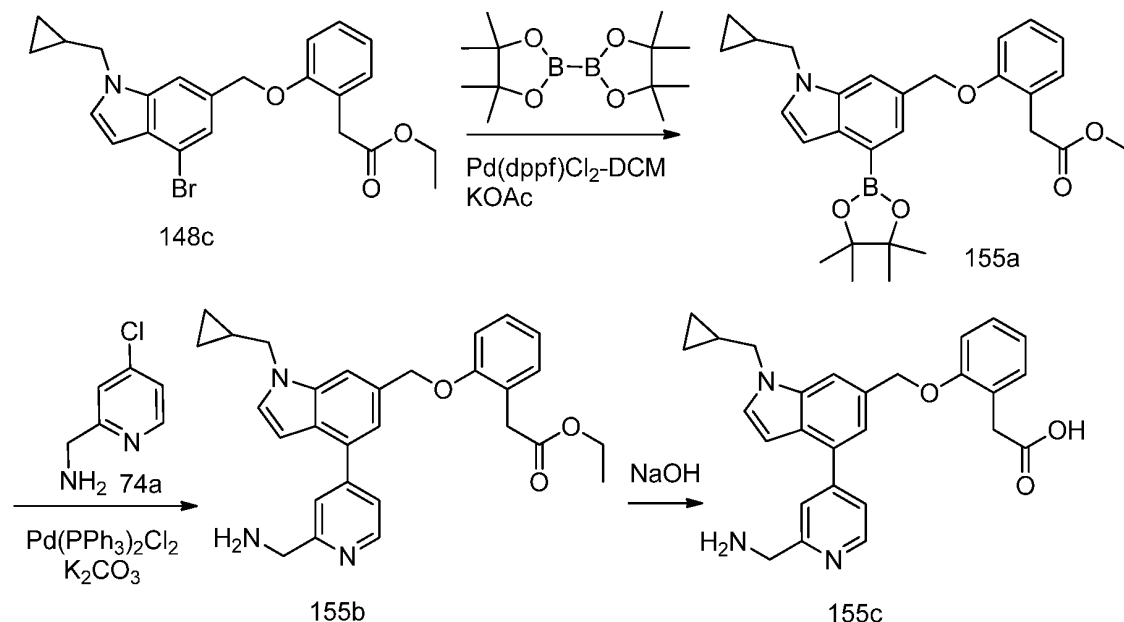
20

30

40

50

【化 1 7 3】



2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(155c)の調製

ステップ1: 2-((4-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(155a)の調製

化合物155aは、スキーム59のステップ1に報告する手順に従って、2-((4-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(148c)(3.5g、7.91mmol)から、無水ジオキサン(50mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(3.01g、11.87mmol)、酢酸カリウム(2.33g、23.74mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.97g、1.19mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((4-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(155a)(収量1.9g、収率49%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.71(q, J=1.7, 1.0Hz, 1H), 7.53-7.41(m, 2H), 7.22(ddd, J=7.2, 3.6, 1.6Hz, 2H), 7.09(dd, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 6.89(td, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 6.73(dd, J=3.1, 0.8Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.12-3.94(m, 4H), 3.60(s, 2H), 1.33(s, 12H), 1.26-1.18(m, 1H), 1.05(t, J=7.1Hz, 3H), 0.52-0.28(m, 4H); MS(ES⁺): 490.3(M+1).

【0753】

ステップ2: 2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(155b)の調製

化合物155bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン

(6 mL) 中の 2-(2-(1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (155a) (0.7 g、1.43 mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン (74a) (0.13 mL、1.10 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.12 g、0.17 mmol) 及び水 (0.7 mL) 中の K_2CO_3 (0.38 g、2.75 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (155b) (収量 0.07 g、収率 14%) の HCl 塩を黄色の固体として得た。MS (ES+): 470.2 (M+1)。

【0754】

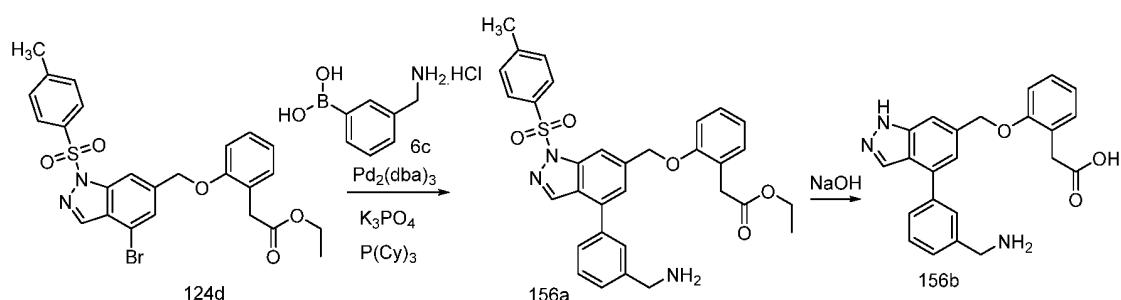
ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (155c) の調製

化合物 155c は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及び MeOH (3 mL) 中の 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (155b) (0.07 g、0.15 mmol) から、水 (0.6 mL) 中の水酸化ナトリウム (0.02 g、0.45 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (155c) (収量 0.05 g、収率 70%) の HCl 塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 3H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 0.57 - 0.33 (m, 4H); MS (ES-): 440.3 (M-1)。HPLC 純度: 98.99%。

【0755】

スキーム-156

【化174】



10

20

30

40

50

2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(156b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(156a)の調製

化合物156aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-((4-ブロモ-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(124d)(0.335g、0.616mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.140g、0.925mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、1.423mL、1.849mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.052g、0.185mmol)及びPd₂(dba)₃(0.056g、0.062mmol)を窒素雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、25g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(156a)(収量0.266g、収率76%)をオフホワイトの固体として得た。MS(ES+): 570.3(M+Na)。

【0756】

ステップ-2: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(156b)の調製

THF(3.0mL)及びメタノール(6.0mL)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-トシル-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(156a)(0.075g、0.132mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム(2M水溶液)(0.658mL、1.317mmol)を加え、室温で6時間攪拌し、真空中で濃縮して、THF/MeOHを除去した。水層を、冷した2NHCl水溶液で酸性化し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、凍結乾燥で2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(156b)(収量0.034g、0.088mmol、収率66.7%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.31(s, 1H, D₂O交換可能), 8.44-8.22(m, 4H, D₂O交換可能, 3H), 7.91(s, 1H), 7.77(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.60(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.50(m, 1H), 7.40-7.33(m, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 7.09(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.24-4.09(m, 2H), 3.62(s, 2H); MS(ES+): 388.3(M+1); 775.5(2M+1); MS(ES-): 386.3(M-1); 422.4(M+Cl); 773.6(2M-1); HPLC純度: 93.41%; 分析計算値 C₂₃H₂₁N₃O₃-2.25H₂O-2.0HCl: C, 55.15; H, 5.53; N, 8.39; 実測値: C, 54.94; H, 5.34; N, 8.00。

【0757】

スキーム-157

10

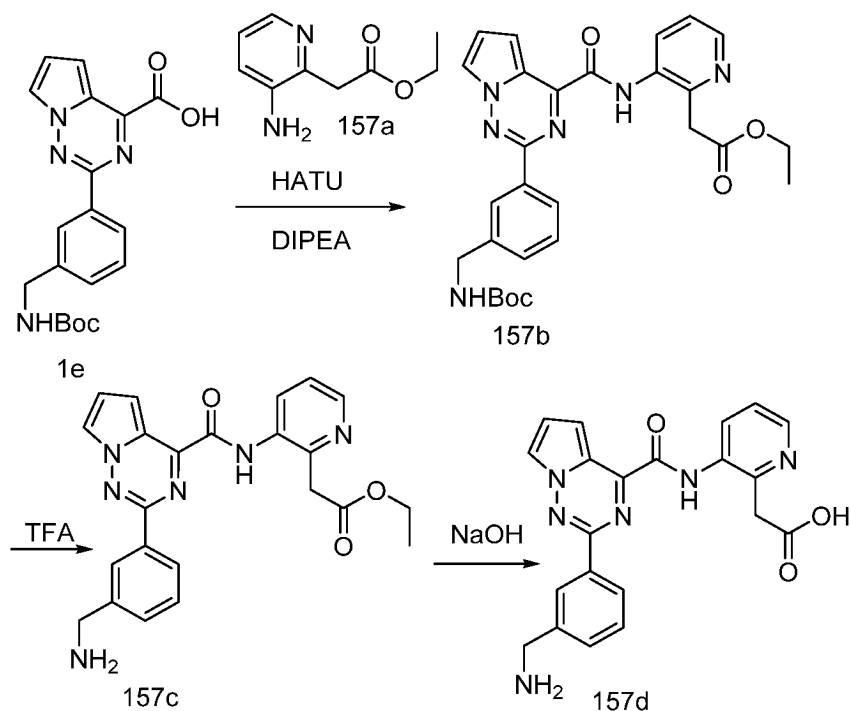
20

30

40

50

【化 175】



2-((3-((2-((3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸(157d)の調製

ステップ1: 2-((3-((2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸エチル(157b)の調製

化合物157bは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、DMF(2 mL)中の2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(1e)(0.144 g、0.391 mmol)から、2-((3-アミノピリジン-2-イル)酢酸エチル(157a)(0.13 g、0.469 mmol; Mikami, Satoshi et al; Journal of Medicinal Chemistry, 60(18), 7677-7702; 2017によって報告されている手順に従って調製)、DIPEA(0.341 mL、1.954 mmol)及びHATU(0.781 g、0.469 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ12 g、ヘキサン中MeOH:EtOAc(9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((3-((2-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸エチル(157b)(収量0.15 g、0.283 mmol、収率72.3%)をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90(s, 1H), 8.50-8.41(m, 2H), 8.41-8.32(m, 2H), 8.15(dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.39(m, 4H), 7.26(dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 4.27(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.10-3.97(m, 4H), 1.41(s, 9H), 1.02(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 531.4(M+1), 553.4(M+Na). [0758]

ステップ2: 2-((3-((2-((3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸エチル

(157c) の調製

化合物157cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (4 mL) 中の2-(3-(2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸エチル(157b) (0.15 g、0.283 mmol) から、TFA (0.218 mL、2.83 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、30 g、0.1%水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸エチル(157c) (収量0.028 g、収率23%) をHCl塩として得た。MS (ES+) : 431.4 (M+1) .

10

【0759】

ステップ-3 : 2-(3-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸(157d) の調製

化合物157dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (3 mL) 中の2-(3-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸エチル(157c) (0.1 g、0.232 mmol) から、水酸化ナトリウム (2 M、0.348 mL、0.697 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製し、続いて、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル12 g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-(2-(3-(アミノメチル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)酢酸(157d) (収量0.007 g、収率8%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.61 (s, 1H, D₂O交換可能), 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.42 - 8.36 (m, 1H), 8.34 - 8.22 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.74 (s, 2H); MS (ES+) : 403.3 (M+1), 425.3 (M+Na); MS (ES-) : 401.4 (M-1), 803.5 (2M-1); HPLC純度: 90.71%.

20

30

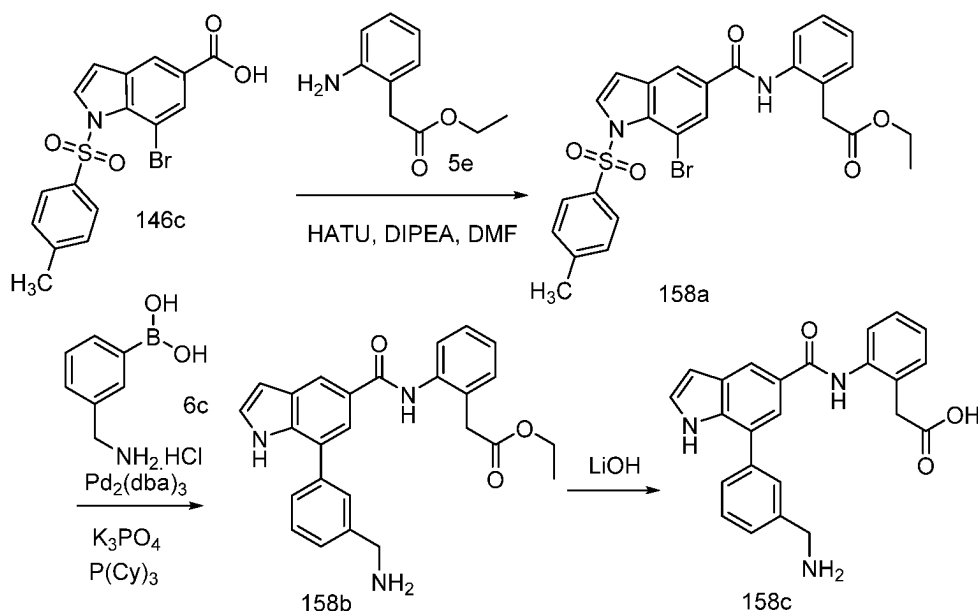
【0760】

スキーム-158

40

50

【化 1 7 6】



2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -1H-インドール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (158c) の調製

ステップ-1: 2- (2- (7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (158a) の調製

化合物158aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (15 mL) 中の7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボン酸 (146c) (200 mg、0.507 mmol) から、2- (2-アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (182 mg、1.015 mmol)、DIPEA (0.353 mL、2.029 mmol) 及びHATU (386 mg、1.015 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ12 g、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- (7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (158a) (102 mg) を茶色のゴム状物質として得た。MS (ES+) : 555.10 & 557.10 (M+1) ; MS (ES-) : 553.20 & 555.20 (M-1) .

【0761】

ステップ-2: 2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -1H-インドール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (158b) の調製

化合物158bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2- (2- (7-ブロモ-1-トシル-1H-インドール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (158a) (90 mg、0.162 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (46 mg、0.243 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M 溶液、0.092 mL、0.275 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.027 g、0.097 mmol) 及びPd₂(dba)₃ (0.045 g、0.049 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、125℃で2時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、25 g、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- (7- (3- (アミノメチル) フェニル) -1H-インドール-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (158b) (2ステップで5 mg、3%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 428.3 (M+1) & 4

50.3 (M+Na) ; MS (ES⁻) : 426.5 (M-1) & 462.4 (M+Cl) .

【0762】

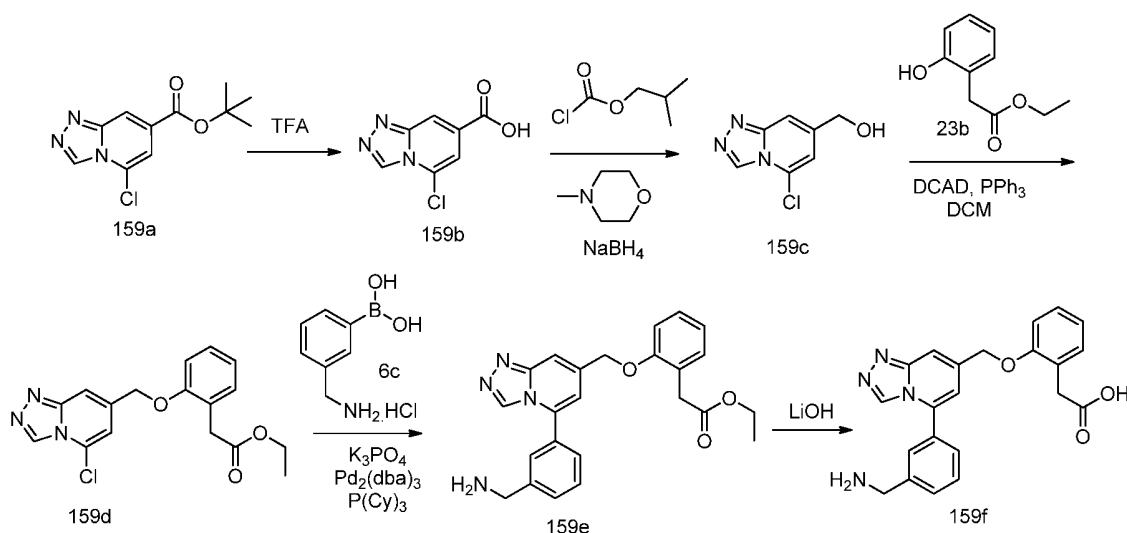
ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(158c)の調製

化合物158cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(2 mL)及びメタノール(2 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(158b)(5 mg、0.012 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(5.01 mg、0.117 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(1:0~3:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(158c)(4 mg、86%)を薄茶色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54(s, 1H), 11.44(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.02(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.38(m, 2H), 7.25-7.15(m, 2H), 7.01(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.47(s, 2H) ; MS (ES⁻) : 398.4 (M-1) .

【0763】

スキーム-159

【化177】



2-(2-(5-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(159f)の調製

ステップ-1 : 5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-カルボン酸(159b)の調製

CH₂Cl₂(30 mL)中の5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-カルボン酸tert-ブチル(159a)(950 mg、3.67 mmol; CAS#1246759-50-1)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(4.24 mL、55.0 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-カルボン酸(159b)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES⁻) : 196.1 & 198.1 (M-1) .

【0764】

ステップ-2: (5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メタノール(159c)の調製

化合物159cは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-カルボン酸(159b)(1.84mmol)から、THF(30mL)中のN-メチルモルホリン(0.726mL、6.61mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.868mL、6.61mmol)及び水(1mL)中のNaBH₄(278mg、7.34mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ジクロロメタン/メタノール(1:0~19:1)による溶出]によって精製することで、(5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メタノール(159c)(2ステップで84mg、25%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59 – 4.53 (m, 2H).

10

【0765】

ステップ-3: 2-(2-(5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(159d)の調製

化合物159dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(5mL)及びTHF(5mL)中の(5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メタノール(159c)(80mg、0.436mmol)から、トリフェニルホスフィン(149mg、0.566mmol)2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)2.51g、13.92mmol)及びDCM(5mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、208mg、0.566mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(1:0~1:1)]による溶出によって精製することで、2-(2-(5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(159d)(140mg、93%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 – 7.22 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 368.1 & 370.1 (M+Na); MS (ES⁻): 344.2 (M-1).

20

30

【0766】

ステップ-4: 2-(2-(5-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(159e)の調製

化合物159eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(5-クロロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(159d)(116mg、0.335mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(94mg、0.503mmol)、リン酸三カリウム(0.190mL、0.570mmol、3M溶液)、水(0.05mL)、及びPd₂(dba)₃(92mg、0.101mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で2時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ジクロロメタン/DMA80(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(5-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(159e)(25mg

40

50

、18%)を無色のゴム状物質として得た。MS (ES+) : 417.3 (M+1) & 439.3 (M+Na) ; MS (ES-) : 451.4 (M+Cl) .

【0767】

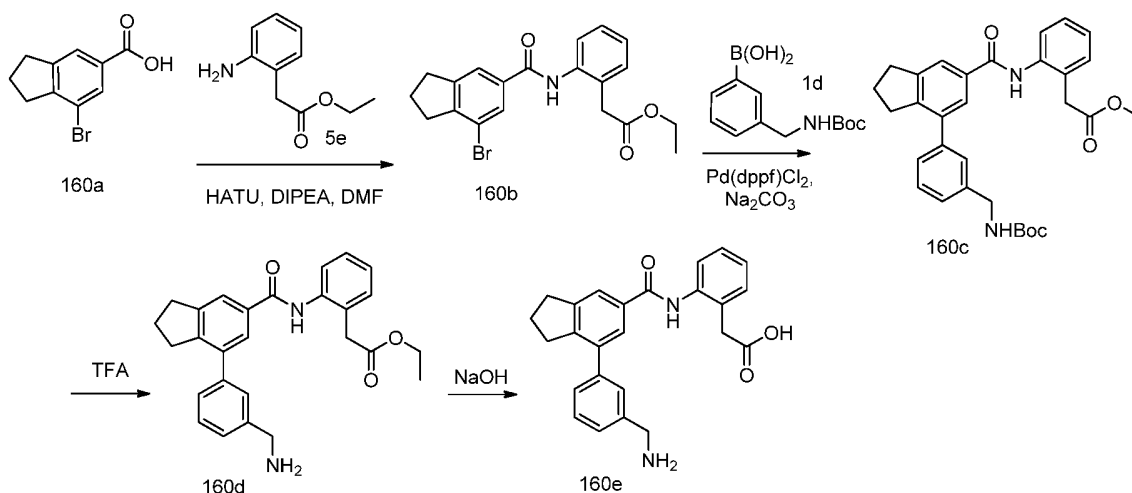
ステップ-5 : 2-(2-(5-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(159f)の調製

化合物159fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4mL)中の2-(2-(5-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(159e)(25mg、0.060mmol)から、水(4mL)中の水酸化リチウム水和物(15mg、0.36mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ジクロロメタン/メタノール(1:0~3:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(5-(3-(アミノメチル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(159f)(12mg、52%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.16 (bs, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.58 (s, 2H) ; MS (ES+) : 389.3 (M+1) & 411.3 (M+Na) ; MS (ES-) : 387.2 (M-1) & 423.2 (M+Cl) .

【0768】

スキーム-160

【化178】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(160e)の調製

ステップ-1 : 2-(2-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(160b)の調製

化合物160bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(40mL)中の7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(160a)(2.0g、8.29mmol; PCT国際出願第2004110344号(2004年12月23日)においてJohansson, Anders及びPersson, Joachimによって報告されている手順に従って調製)から、2-(2-アミノフェニル

ル) 酢酸エチル (5e) (1.78 g、9.95 mmol)、DIPEA (3.21 g、24.88 mmol) 及び HATU (3.78 g、9.95 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ、*n*-ヘキサン中酢酸エチル (0~20%) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160b) (1.2 g、36%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.09 – 6.87 (m, 1H), 6.65 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.51 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); MS (ES+) 404.0 (M+1); (ES-) 401.9 (M-1).

【0769】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160c) の調製

化合物 160c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2-(2-(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160b) (0.5 g、1.24 mmol) から、(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ボロン酸 (1d) (0.37 g、1.49 mmol)、Na₂CO₃ (0.39 g、3.72 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (0.10 g、0.12 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、60℃で6時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、*n*-ヘキサン中0~30% EtOAc による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160c) (0.15 g、22.90%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.67 (m, 2H), 7.44 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.96 (dt, *J* = 10.4, 7.4 Hz, 4H), 2.10 – 1.91 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 – 1.06 (m, 3H).

【0770】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160d) の調製

化合物 160d は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (3 mL) 中の 2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160c) (0.070 g、0.132 mmol) から、TFA (0.204 mL、2.65 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160d) (収量 0.057 g、収率 100%) の TFA 塩を黄色の固体として得た。MS (ES+): 429.3 (M+1).

【0771】

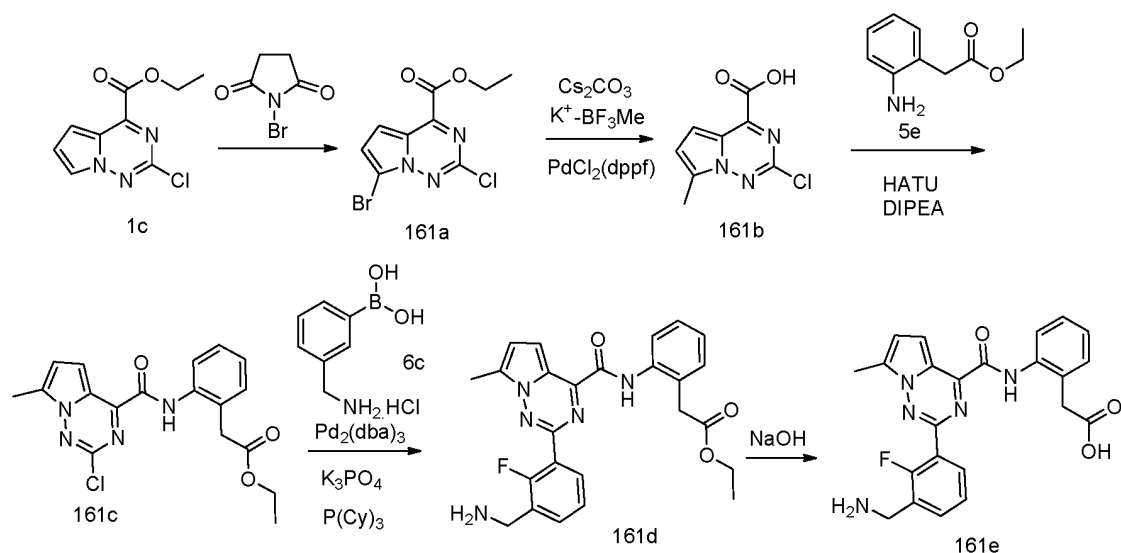
ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (160e) の調製

化合物 160e は、スキーム 4 のステップ 4 に報告する手順に従って、THF (2 mL) 及びメタノール (4 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (160d) (0.56 g, 0.131 mmol) から、水酸化ナトリウム (2 M 水溶液、0.457 mL, 0.915 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18 カラム、30 g、0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (160e) (収量 0.012 g、収率 23%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H, D₂O 交換可能), 10.04 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.34 (bs, 3H, D₂O 交換可能), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 - 7.42 (m, 4H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.15 - 1.98 (m, 2H); MS (ES⁺): 401.3 (M+1), 801.5 (2M+1); MS (ES⁻): 399.4 (M-1), 799.6 (2M-1); HPLC 純度: 99.35%.

[0772]

スキーム 161

[化179]



2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-7-メチルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (161e) の調製

ステップ 1: 7-ブロモ-2-クロロピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (161a) の調製

0℃のアセトニトリル (30 mL) 中の 2-クロロピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (1c) (1.5 g, 6.65 mmol) の溶液に、アセトニトリル (10 mL) 中の NBS (1.302 g, 7.31 mmol) の溶液を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製して、7-ブロモ-2-クロロピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-カルボン酸エチル (161a) (収量 650 mg、収率 32%) をオレンジ

色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
【0773】

ステップ-2: 2-クロロ-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(161b)の調製

1,4-ジオキサン(10mL)中の7-ブロモ-2-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸エチル(161a)(0.5g、1.642mmol)の溶液に、水(1mL)中の炭酸セシウム(1.605g、4.93mmol)の溶液、トリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウム(0.400g、3.28mmol)、PdCl₂(dppf)(0.120g、0.164mmol)を加え、攪拌しながら100℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(100mL)とEtOAc(80mL)に分配した。水層をEtOAc(40mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出]によって精製して、2-クロロ-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(161b)(410mg)を暗褐色の固体として得た。MS(ES-): 210.1 (M-1)。
【0774】

ステップ-3: 2-(2-(2-クロロ-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(161c)の調製

化合物161cは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(5mL)中の2-クロロ-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボン酸(161b)(400mg、1.890mmol)から、2-(2-アミノフェニル)酢酸エチル(5e)(508mg、2.84mmol)、DIPEA(0.990mL、5.67mmol)及びHATU(1078mg、2.84mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-クロロ-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(161c)(収量125mg、収率18%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+) 395.2 (M+Na)。
【0775】

ステップ-4: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(161d)の調製

化合物161dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(3mL)中の2-(2-(2-クロロ-7-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(161c)(60mg、0.161mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(50mg、0.241mmol)、リン酸三カリウム(1.3M溶液、0.134mL、0.402mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.014g、0.048mmol)及びPd₂(dba)₃(0.015g、0.016mmol)を窒素雰囲気下で使用し、125℃で90分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、25g、ヘキサン中酢酸エチル(0~40~100%)による溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミ

ノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 7-メチルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (161d) (収量25mg、収率34%) を粘着性物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 462.3 (M+1).

10

【0776】

ステップ-5: 2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-7-メチルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (161e) の調製

化合物161eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (2 mL) 及びエタノール (1 mL) 中の2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-7-メチルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (161d) (24mg、0.052 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (2.5 M水溶液) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-7-メチルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (161e) (収量22mg、収率98%) のHCl塩を薄オレンジ色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); MS (ES+): 434.3 (M+1), 456.2 (M+Na), (ES-): 432.4 (M-1).

20

30

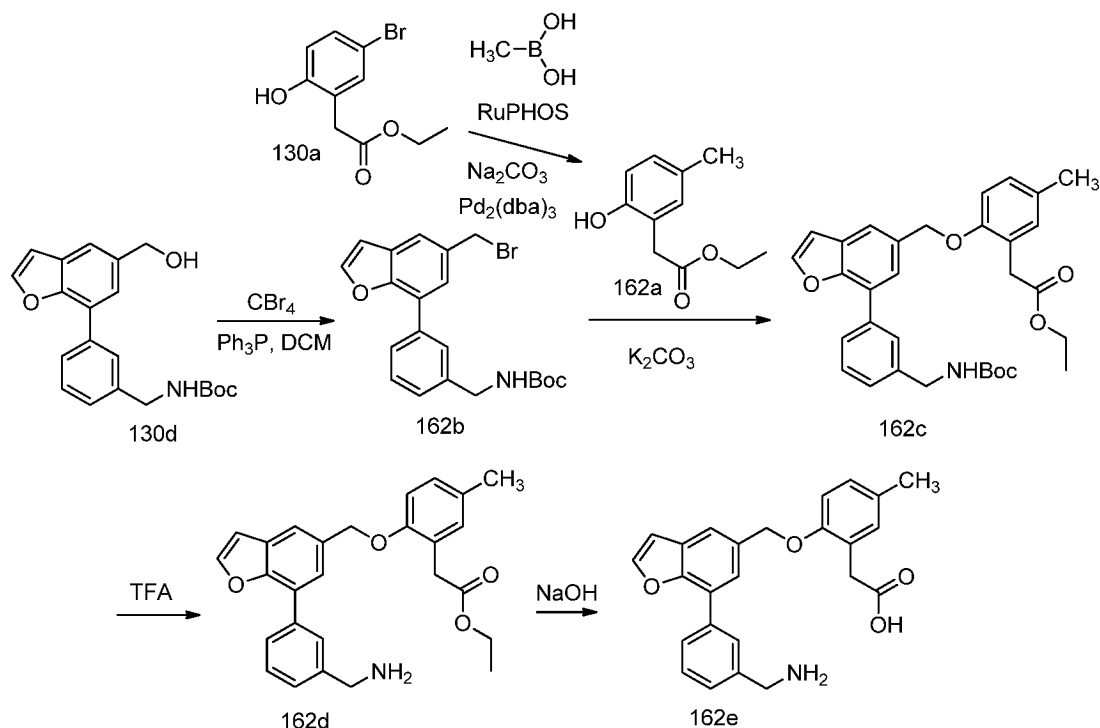
【0777】

スキーム-162

40

50

【化 180】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-メチルフェニル)酢酸(162e)の調製

ステップ-1: 2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162a)の調製

化合物162aは、スキーム-130のステップ-1に報告する手順に従って、トルエン(20mL)中の2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(130a)(0.750g、2.89mmol)から、メチルボロン酸(0.260g、4.34mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(RuPHOS)(0.135g、0.289mmol)、Pd₂(dba)₃(0.133g、0.145mmol)及び水(2mL)中のNa₂CO₃(1.23g、11.58mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で1.5時間加熱した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中EtOAcを0~30%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162a)(収量0.242g、収率43%)を濃厚な透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16(s, 1H), 6.92-6.82(m, 2H), 6.67(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 2.17(s, 3H), 1.17(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0778】

ステップ-2: 3-(5-(ブロモメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(162b)の調製

化合物162bは、スキーム-152のステップ-1に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(0.398g、1.126mmol)から、CBr₄(0.747g、2.252mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.591g、2.252mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、ヘキサン中酢酸エチルを0~30%で用

いる溶出]によって精製することで、3-(5-(ブロモメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(162b)(収量0.328g、収率70%)を濃厚な淡黄色のシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.68(m, 3H), 7.58(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 – 7.02(m, 1H), 4.90(s, 2H), 4.23(d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.40(s, 9H).

[0779]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162c)の調製

化合物162cは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、DMF(10mL)中の3-(5-(ブロモメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(162b)(0.309g、0.742mmol)から、炭酸カリウム(0.256g、1.856mmol)及び2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162a)(0.144g、0.742mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162c)(収量0.228g、収率58%)を白色固体として得た。MS(ES+): 552.3(M+Na); MS(ES-): 528.4(M-1).

[0780]

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162d)の調製

化合物162dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162c)(0.223g、0.421mmol)から、TFA(0.649mL、8.42mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162d)(収量0.221g、収率97%)のTFA塩を黄色のロウ状物質として得た。MS(ES+): 430.3(M+1), 452.3(M+Na).

[0781]

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸(162e)の調製

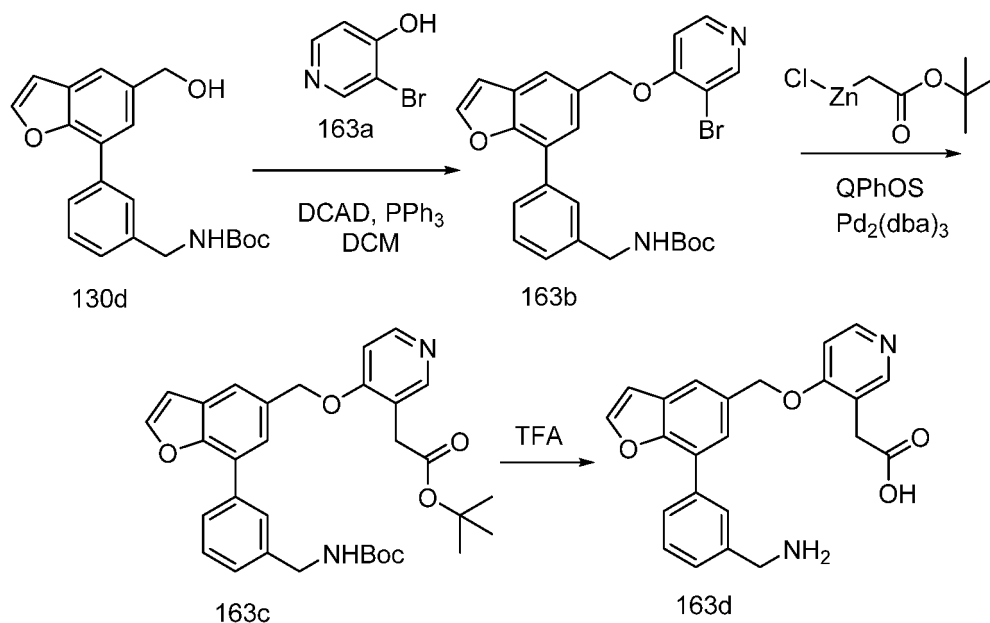
化合物162eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(5mL)及びメタノール(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸エチル(162d)(0.108g、0.199mmol)から、水酸化ナトリウムの溶液(2M水溶液、0.497mL、0.994mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メチルフェニル)酢酸(162e)(収量0.005g、収率6%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23(s, 1H, D₂O交換可能), 8.28(s, 3H, D₂O交換可能), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.

9.8 (s, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 6.8, 5.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (ES⁺): 402.3 (M⁺), 803.5 (2M⁺); MS (ES⁻): 400.3 (M⁻), 436.3 (M + Cl).

【0782】

スキーム-163

【化181】



2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(163d)の調製

ステップ-1: 3-(5-((3-ブロモピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(163b)の調製

化合物163bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d) (0.5 g、1.415 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.408 g、1.556 mmol)、3-ブロモピリジン-4-オール(163a) (0.295 g、1.698 mmol; CAS # 36953-41-0) 及びDCM (20 mL) 中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、0.571 g、1.556 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、3-(5-((3-ブロモピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(163b) (収量320 mg、収率44%)を白色のロウ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.1

H z, 2 H), 1.39 (s, 9 H); MS (ES+): 531.2, 533.2 (M+Na).

【0783】

ステップ-2: 2-(4-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸tert-ブチル(163c)の調製

THF(4 mL)中の3-(5-((3-ブロモピリジン-4-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(163b)(150 mg、0.294 mmol)の攪拌溶液に、Pd₂(dba)₃(27.0 mg、0.029 mmol)、Q-Phos(20.93 mg、0.029 mmol)、(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(エーテル中0.5 M溶液)(1.178 mL、0.589 mmol)を加え、4分間脱気し、70℃で4時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(30 mL)及びブライン(5 mL)で希釈した。混合物を10分間攪拌し、Celiteの小パッドに通して濾過した。水層を分離し、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(25 mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24 g、ヘキサン中酢酸エチル(0~40~100%)による溶出]によって精製して、2-(4-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸tert-ブチル(163c)(収量100 mg、収率62%)を粘着性物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.66 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (s, 9H); MS (ES+): 545.5 (M+1), 567.3 (M+Na), (ES-): 579.5 (M+Cl).

【0784】

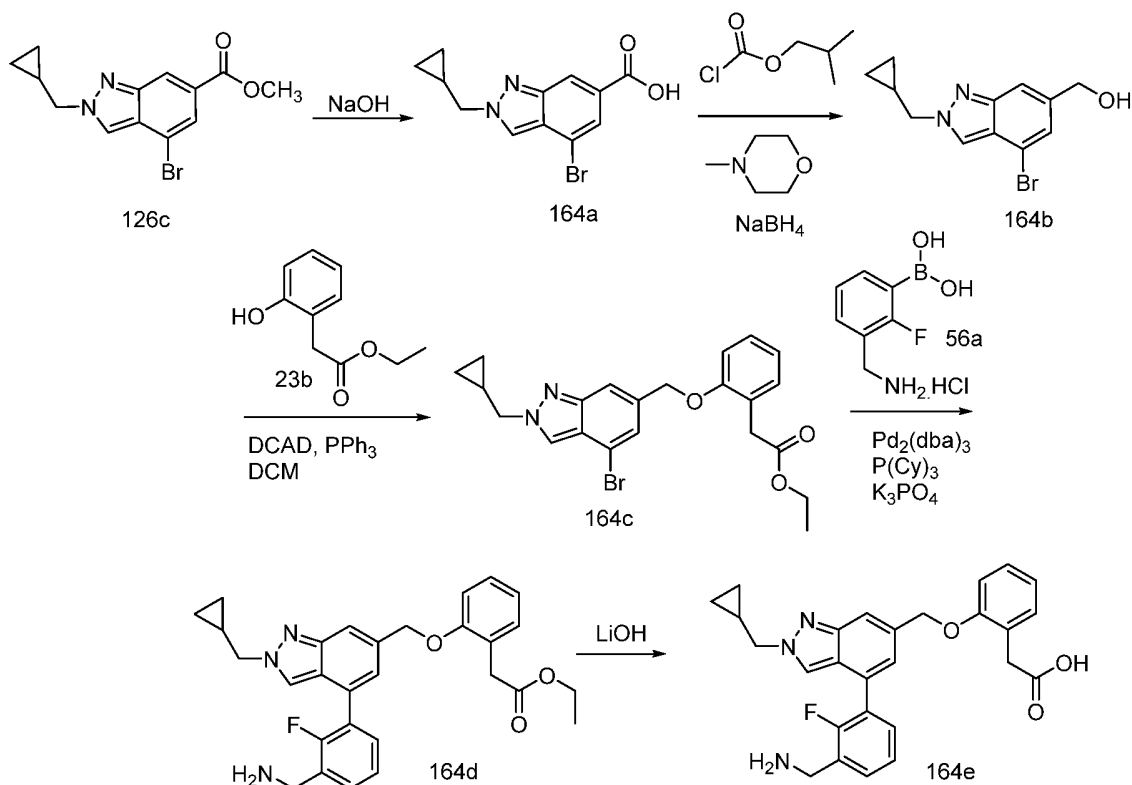
ステップ-3: 2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(163d)の調製

化合物163dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の2-(4-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸tert-ブチル(163c)(100 mg、0.184 mmol)から、TFA(0.424 mL、5.51 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12 g、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(163d)(収量32 mg、収率45%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (bs, 3H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H); MS (ES+): 389.2 (M+1), 411.3 (M+Na), (ES-): 387.3 (M-1), 423.3 (M+Cl).

【 0 7 8 5 】

スキーム－１６４

【化１８２】



10

20

2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(164e)の調製

ステップ－１：４－ブromo－２－（シクロプロピルメチル）－２H－インダゾール－６－カルボン酸（164a）の調製

化合物164aは、スキーム－４のステップ－４に報告する手順に従って、THF（10mL）及びメタノール（20mL）中の４－ブromo－２－（シクロプロピルメチル）－２H－インダゾール－６－カルボン酸メチル（126c）（0.802g、2.59mmol）から、水酸化ナトリウムの溶液（2M水溶液、5.19mL、10.38mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、４－ブromo－２－（シクロプロピルメチル）－２H－インダゾール－６－カルボン酸（164a）（収量0.755g、収率99%）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆）δ 13.24（s, 1H）, 8.68－8.55（m, 1H）, 8.33－8.23（m, 1H）, 7.72（d, J = 1.1Hz, 1H）, 4.36（d, J = 7.3Hz, 2H）, 1.43（m, 1H）, 0.62－0.53（m, 2H）, 0.52－0.45（m, 2H）；MS（ES⁺）：297.1, 295.1（M+2）；MS（ES⁻）：295.2, 293.2（M-2）。

30

40

【 0 7 8 6 】

ステップ－２：（４－ブromo－２－（シクロプロピルメチル）－２H－インダゾール－６－イル）メタノール（164b）の調製

化合物164bは、スキーム－２３のステップ－１に報告する手順に従って、４－ブromo－２－（シクロプロピルメチル）－２H－インダゾール－６－カルボン酸（164a）（0.731g、2.477mmol）から、THF（20mL）中のN－メチルモルホリン（0.327mL、2.97mmol）、クロロギ酸イソブチル（0.390mL、

50

2.97 mmol) 及び水 (2 mL) 中の NaBH_4 (0.281 g、7.43 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メタノール (164b) (収量 0.377 g、収率 54%) を黄色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.29 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.28 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.53 – 1.28 (m, 1H), 0.64 – 0.51 (m, 2H), 0.49 – 0.41 (m, 2H).
【0787】

ステップ-3: 2-(2-(4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (164c) の調製
化合物 164c は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の (4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メタノール (164b) (0.361 g、1.284 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.370 g、1.412 mmol) 2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (0.255 g、1.412 mmol) 及び DCM (20 mL) 中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (DCAD、0.519 g、1.412 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、24 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (164c) (収量 0.232 g、収率 41%) を白色の口ウ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 – 8.37 (m, 1H), 7.80 – 7.56 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.14 – 3.97 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 1H), 1.20 – 1.01 (m, 3H), 0.62 – 0.50 (m, 2H), 0.50 – 0.39 (m, 2H); MS (ES+): 465.2, 467.1 (M+Na).
【0788】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (164d) の調製

化合物 164d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (6 mL) 中の 2-(2-(4-ブromo-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (164c) (0.223 g、0.503 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (0.127 g、0.755 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M、1.161 mL、1.509 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.085 g、0.302 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.092 g、0.101 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 MeOH を 0~40% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (164d) (収量 0.125 g、収率 51.0%) の HCl 塩を白色固体として得

10

20

30

40

50

た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 – 8.37 (m, 4 H), 7.75 (s, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.46 – 1.31 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.60 – 0.48 (m, 2H), 0.48 – 0.38 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.24; MS (ES+): 488.3 (M+1); 975.6 (2M+1); MS (ES-): 522.4 (M+Cl); HPLC純度: 97.03%.

10

【0789】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(164e)の調製

化合物164eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (7 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(164d) (0.061 g、0.125 mmol) から、水 (1.5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.026 g、0.626 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-2H-インダゾール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(164e) (収量0.037 g、収率64%) のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 – 8.48 (m, 3H, D_2O 交換可能), 8.48 – 8.41 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 – 6.83 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 1H), 0.61 – 0.47 (m, 2H), 0.48 – 0.40 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.03; MS (ES+): 460.3 (M+1); 919.5 (2M+1); MS (ES-): 458.4 (M-1), 494.3 (M+Cl).

20

30

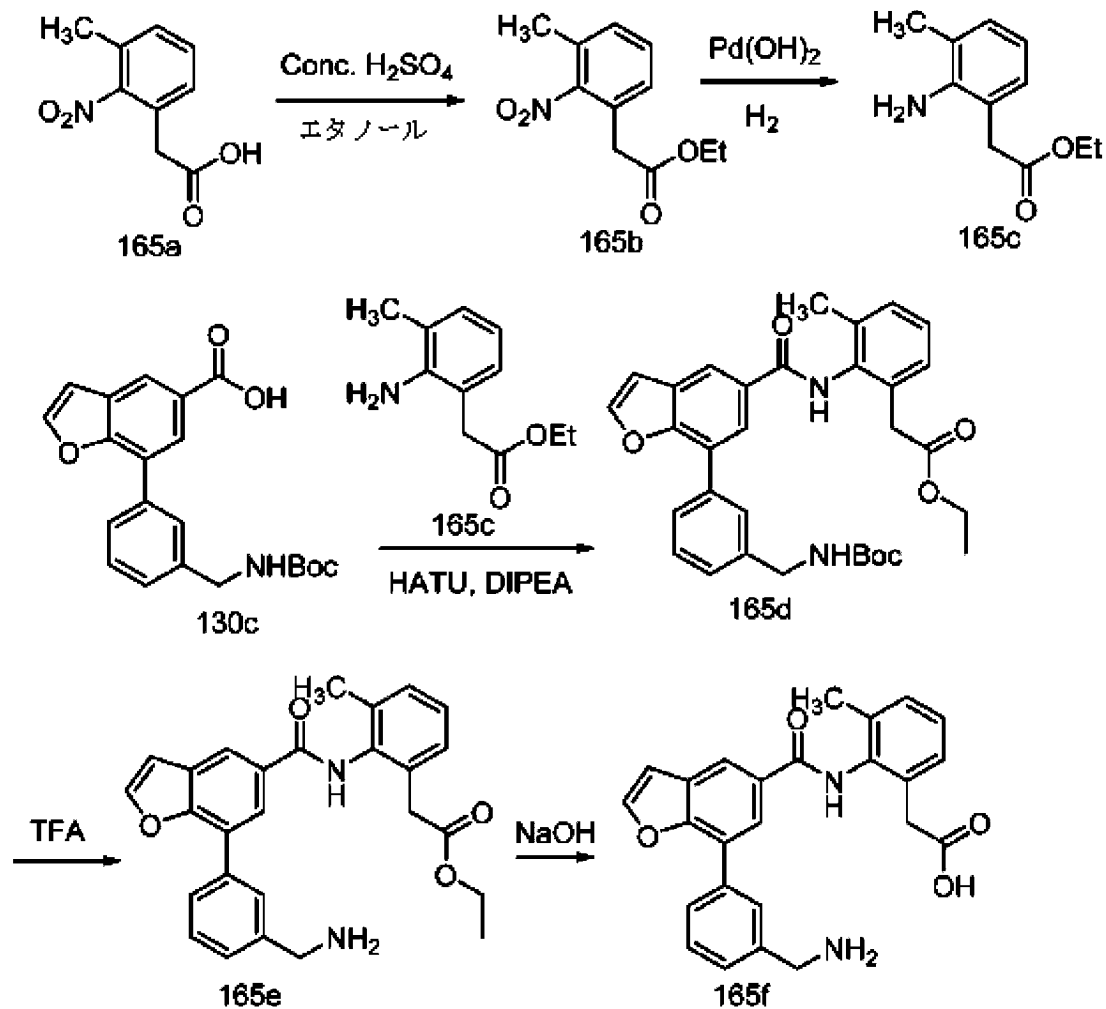
【0790】

スキーム-165

40

50

【化 1 8 3】



2-((2-((7-((3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸(165f)の調製

ステップ1: 2-((3-メチル-2-ニトロフェニル)酢酸エチル(165b)の調製
 EtOH (30 mL) 中の 2-((3-メチル-2-ニトロフェニル)酢酸(165a) (1.00 g、5.12 mmol CAS # 18710-86-6) の溶液に、 H_2SO_4 (0.273 mL、5.12 mmol) を加え、 80°C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた残渣を NaHCO_3 飽和水溶液で希釈した。水層を EtOAc (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 25 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出] によって精製して、2-((3-メチル-2-ニトロフェニル)酢酸エチル(165b) (収量 1.023 g、収率 89%) を濃厚な黄色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0791】

ステップ2: 2-((2-アミノ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(165c)の調製
 EtOAc (15 mL) 中の 2-((3-メチル-2-ニトロフェニル)酢酸エチル(165b) (0.500 g、2.240 mmol) の溶液に、水酸化パラジウム炭素 (0.315 g、2.240 mmol) を加え、水素雰囲気 (バルーン) 下で、3 時間攪拌した

。反応混合物をCeliteパッドで濾過し、パッドをEtOAc (3×25 mL)ですすぎ、合わせた濾液を濃縮し、真空下で乾燥させて、2-(2-アミノ-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165c) (収量0.079 g、収率18%)を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.87 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0792】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165d) の調製

化合物165dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (5 mL)中の7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボン酸 (130c) (0.12 g、0.327 mmol)から、2-(2-アミノ-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165c) (0.076 g、0.392 mmol)、DIPEA (0.171 mL、0.980 mmol)及びHATU (0.149 g、0.392 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、25 g、ヘキサン中酢酸エチル/メタノール (9:1)を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165d) (収量0.142 g、収率80%)を淡黄色の固体として得た。MS (ES⁺): 565.4 (M+Na); MS (ES⁻): 577.4 (M+Cl)。

【0793】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165e) の調製

化合物165eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (5 mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165d) (0.139 g、0.256 mmol)から、TFA (0.395 mL、5.12 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル12 g、DCM中メタノールを0~30%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165e) (収量0.088 g、収率62%)をTFA付加物として得た。MS (ES⁺): 443.3 (M+1); MS (ES⁻): 477.4 (M+Cl)。

【0794】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸 (165f) の調製

化合物165fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (3 mL)及びメタノール (6 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸エチル (165e) (0.108 g、0.199 mmol)から、水酸化ナトリウムの溶液 (2 M水溶液、0.288 mL、0.576 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド)-3-メチルフェニル)酢酸 (165f) (収量0.004 g、収率8%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (bs, 1H, D₂O交換可能), 10.05 (s,

10

20

30

40

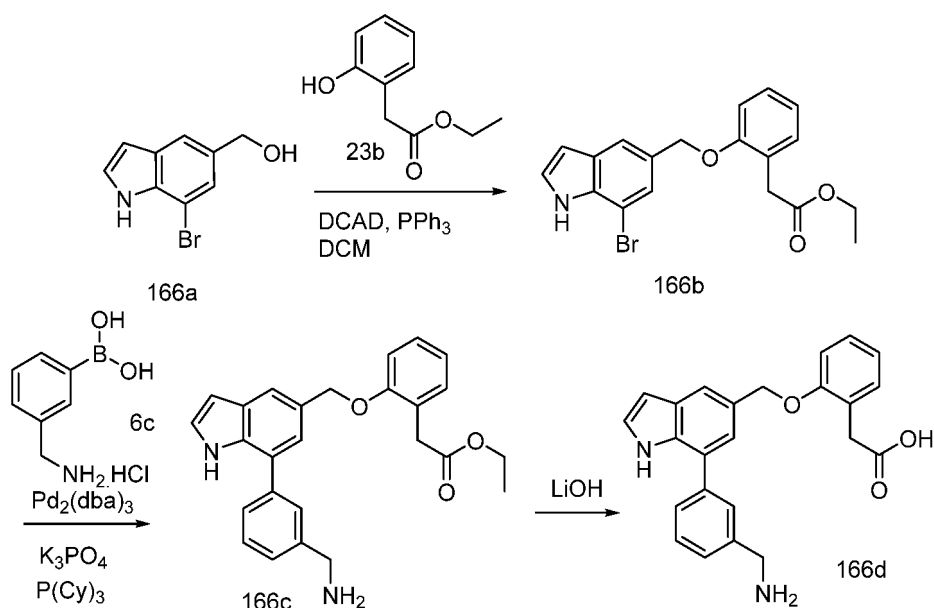
50

1 H, D₂O交換可能), 8.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.19 (m, 2H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 2H), 7.45 – 6.95 (m, 6H, D₂O交換可能, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ D₂O) δ 8.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); MS (ES+): 415.3 (M+1), 437.2 (M+Na); 829.4 (2M+1); MS (ES-): 413.3 (M-1), 449.3 (M+Cl), 827.5 (2M-1); HPLC純度: 93.27%.

【0795】

スキーム-166

【化184】



【0796】

2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(166d)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(166b)の調製

化合物166bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20mL)中の(7-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メタノール(166a) (440mg、1.946mmol; 米国特許出願公開第2014/0140956号(参照により援用される)(2014年5月22日)においてFairfax, David John et al.によって報告されている手順に従って調製)から、トリフェニルホスフィン(766mg、2.92mmol)2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b) (877mg、4.87mmol)及びDCM(20mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(1072mg、2.92mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~4:1、次いで0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((7-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(166b)を得た。

エニル) 酢酸エチル (166b) (350mg) を茶色のゴム状物質として得た。MS (ES+) : 410.1 & 412.1 (M+Na) ; MS (ES-) : 386.2 & 388.2 (M-1) .

【0797】

ステップ-2 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (166c) の調製

化合物166cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4mL) 中の2-(2-(7-ブロモ-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (166b) (240mg、0.618mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (174mg、0.927mmol)、リン酸三カリウム (1.3M溶液、0.350mL、1.051mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (104mg、0.371mmol) 及びPd₂(dba)₃ (170mg、0.185mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で2時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24g)、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (166c) (60mg) を茶色の固体として得た。MS (ES+) : 415.4 (M+1) & 437.3 (M+Na) ; MS (ES-) : 449.3 (M+Cl) .

【0798】

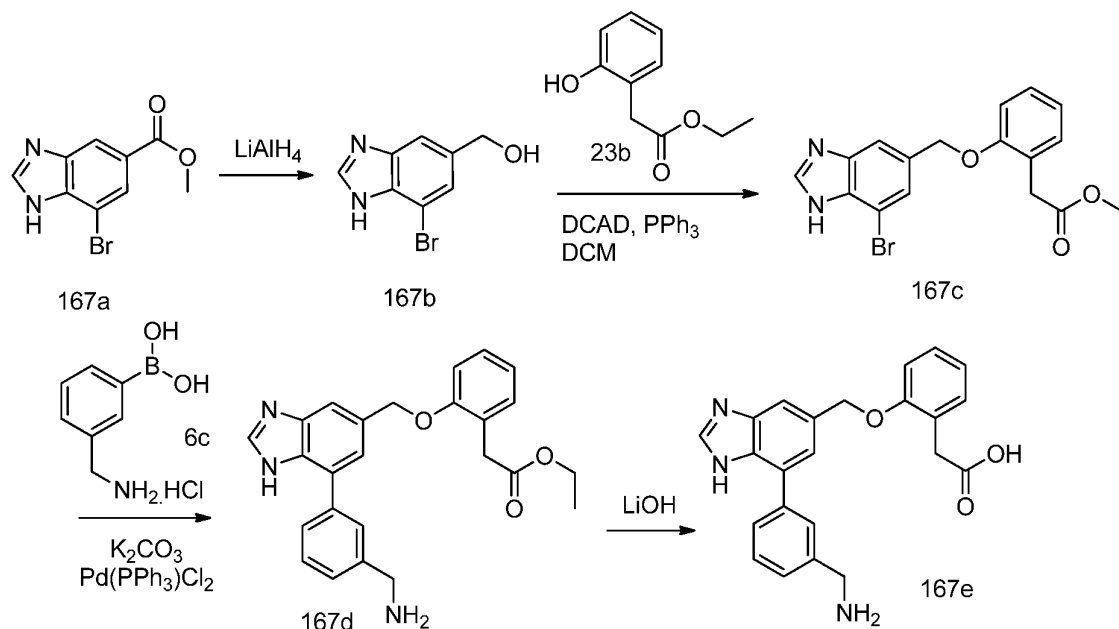
ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (166d) の調製

化合物166dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (6mL) 及びMeOH (6mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (166c) (55mg、0.133mmol) から、水 (6mL) 中の水酸化リチウム水和物 (34mg、0.796mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-インドール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (166d) (3ステップで11mg、2.3%) を薄茶色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.37 (s, 2H) ; MS (ES-) : 771.7 (2M-1) .

【0799】

スキーム-167

【化 185】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(167e)の調製

ステップ-1: (7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノール(167b)の調製

0℃まで冷却したTHF(10mL)中の7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボン酸メチル(167a)(300mg、1.176mmol;CAS#1354756-19-6)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム(44.6mg、1.176mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。追加の水素化リチウムアルミニウム(90mg)を加え、反応物を室温で6時間攪拌し続けた。反応物を20% Na_2SO_4 水溶液(10mL)、水(40mL)で慎重にクエンチし、酢酸エチル(100mL、50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製して、(7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノール(167b)(195mg、73%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.69 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.36 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 4.58 (s, 2H); MS (ES+): 249.1 (M+Na).

30

【0800】

ステップ-2: 2-((2-((7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(167c)の調製

化合物167cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(9mL)、THF(4mL)及びDMF(4mL)中の(7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メタノール(167b)(180mg、0.793mmol)から、トリフェニルホスフィン((312mg、1.189mmol)2-((2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(357mg、1.982mmol)及びDCM(9mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(437mg、1.189mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ジクロロメタン/メタノール(1:0~19:1)による溶出]によって精製することで、2-((2-((7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イ

40

50

ミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(167c)(54mg)を薄茶色のゴム状物質として得た。MS(ES-): 387.2 & 389.2 (M-1)。【0801】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(167d)の調製
化合物167dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(7-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(167c)(50mg、0.128mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(36.1mg、0.193mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂(27.0mg、0.039mmol)及び水(0.6mL)中の炭酸カリウム(35.5mg、0.257mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で3時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ジクロロメタン/DMA80(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(167d)(2ステップで7mg、2%)を無色のゴム状物質として得た。MS(ES+): 416.2 (M+1)。

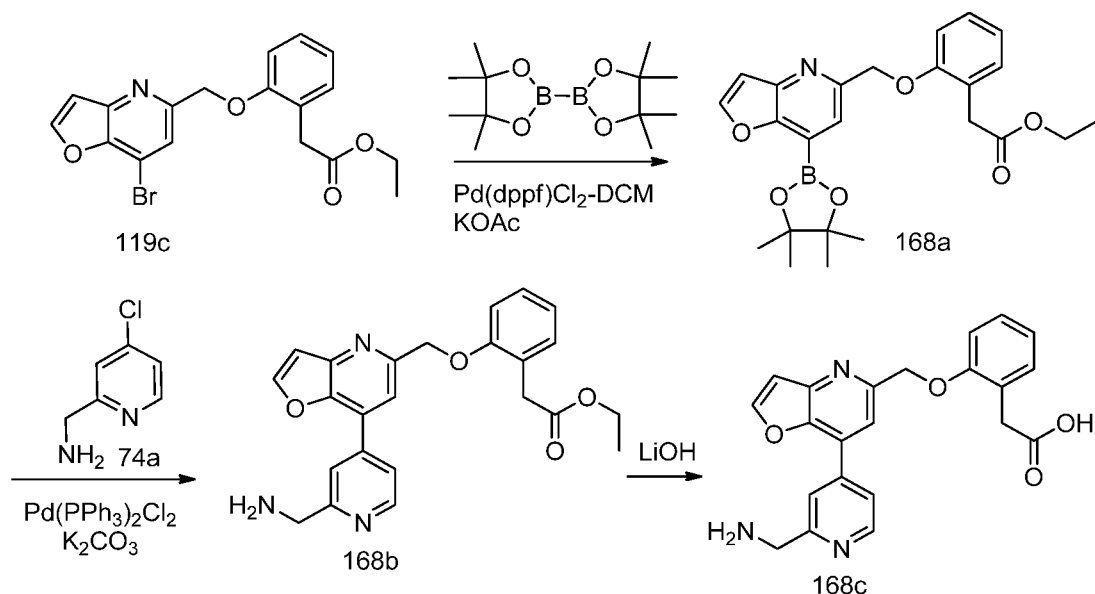
【0802】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(167e)の調製
化合物167eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3mL)及びMeOH(3mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(167d)(7mg、0.017mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(7.21mg、0.168mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/DMA50(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(167e)(4mg、61%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, Methanol-d₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 3H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 5.30 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.66 (s, 2H); MS(ES+): 388.3 (M+1); MS(ES-): 386.3 (M-1); HPLC純度: 87.87%。

【0803】

スキーム-168

【化 1 8 6】



10

2-((7-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(168c)の調製

20

ステップ-1: 2-((7-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(168a)の調製

化合物168aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(119c)(430mg、1.102mmol)から、無水ジオキサン(10mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(420mg、1.65mmol)、酢酸カリウム(324mg、3.31mmol)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(135mg、0.17mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(168a)(収量150mg、収率31%)を透明な油として得た。MS(E⁺): 460.4(M+Na)。

30

【0804】

ステップ-2: 2-((7-(2-(4-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(168b)の調製

40

化合物168bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-((7-(2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(168a)(70mg、0.16mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(34mg、0.24mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(17mg、0.02mmol)及び水(3mL)中のK₂CO₃(55mg、0.40mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(4-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチ

50

ル (168b) (収量 21mg、収率 31%) を黄色の油として得た。MS (ES+) : 418.2 (M+1) .

【0805】

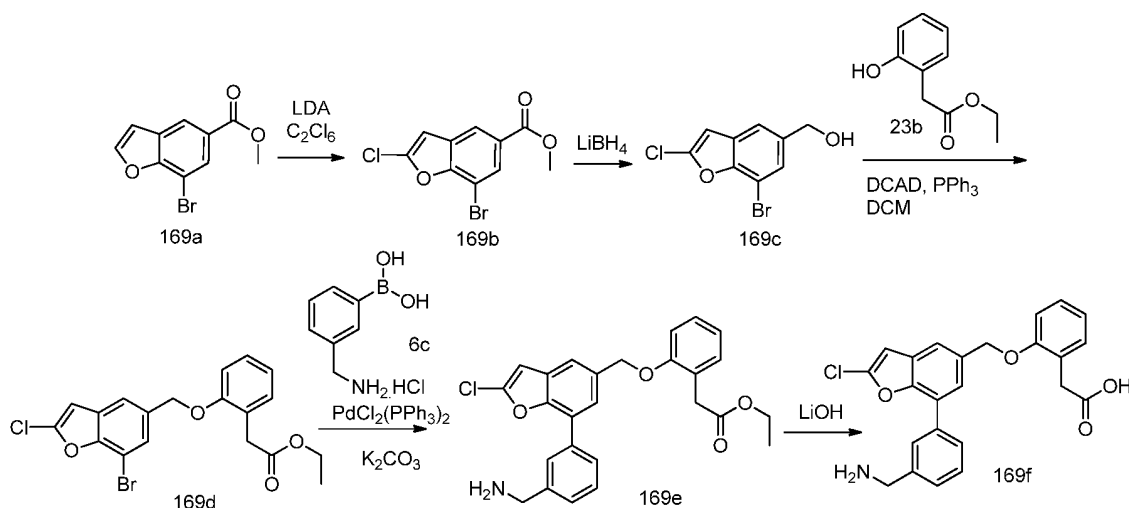
ステップ-3 : 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (168c) の調製

化合物 168c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (168b) (21mg、0.050mmol) THF/MeOH (それぞれ 6mL) から、水 (2.0mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (12.67mg、0.30mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (168c) (収量 3mg、収率 14%) の HCl 塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.17 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 2H); MS (ES+) : 390.2 (M+1); (ES-) : 388.2 (M-1) .

【0806】

スキーム-169

【化187】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (169f) の調製

ステップ-1 : 7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (169b) の調製

-78℃、N₂下の乾燥 THF (10mL) 中の 7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (169a) (3.06g、12.00mmol; CAS # 286836-79-1) の攪拌溶液に、LDA (THF 中 1.5M、11mL、16.50mmol) を滴加した。混合物を -78℃ で 1.5 時間維持し、続いて、乾燥 THF (8mL) 中のペルクロロエタン (4.06g、17.15mmol) の溶液を加えた。混合物をゆっくり室温まで温め、一晩攪拌した。反応物を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチル

で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（40 g）、酢酸エチル／ヘキサンを0～30%で用いる溶出〕によって精製して、7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-カルボン酸メチル（169b）（収量1.56 g、収率45%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.25（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）, 8.07（d, $J = 1.6$ Hz, 1H）, 7.31（s, 1H）, 3.89（s, 3H）。

【0807】

ステップ-2：（7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メタノール（169c）の調製

化合物169cは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF（20 mL）中の7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-カルボン酸メチル（169b）（1.67 g、5.77 mmol）から、 LiBH_4 （4.25 mL、4 M、17.0 mmol）及びMeOH（0.7 mL、17.30 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（24 g）、ヘキサン中EtOAcを0～50%で用いる溶出〕によって精製することで、（7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メタノール（169c）（収量1.01 g、収率67.0%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.53（m, 2H）, 7.17（s, 1H）, 5.39（t, $J = 5.7$ Hz, 1H）, 4.56（d, $J = 5.6$ Hz, 2H）。

【0808】

ステップ-3：2-（2-（（7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（169d）の調製

化合物169dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM（30 mL）中の（7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メタノール（169c）（1.02 g、3.90 mmol）から、トリフェニルホスフィン（1.12 g、4.27 mmol）、2-（2-ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（23b）（862 mg、4.78 mmol）及びDCM（2 mL）中のジ-（4-クロロベンジル）アゾジカルボン酸（DCAD、1.55 g、4.22 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（24 g）、ヘキサン中EtOAcを0～40%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（169d）（収量839 mg、収率51%）を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.69 – 7.60（m, 2H）, 7.30 – 7.19（m, 3H）, 7.06（dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H）, 6.92（td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H）, 5.18（s, 2H）, 4.02（q, $J = 7.1$ Hz, 2H）, 3.63（s, 2H）, 1.09（t, $J = 7.1$ Hz, 3H）。

【0809】

ステップ-4：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（169e）の調製

化合物169eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（5 mL）中の2-（2-（（7-ブロモ-2-クロロベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（169d）（230 mg、0.543 mmol）から、3-（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（6c）（142 mg、0.941 mmol）、水（0.5 mL）中の K_2CO_3 （231 mg、1.671 mmol）の溶液、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（61 mg、0.087 mmol）を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（24 g）、DCM中DMA80を0～50%で用いる溶出〕によって精製することで、化合物169e（収量160 mg、収率66

10

20

30

40

50

%)を透明な油として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出〕を使用する精製によって、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(169e)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(s, 3H), 7.89(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84-7.73(m, 1H), 7.60(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58-7.50(m, 3H), 7.24-7.12(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.04(dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.85(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.87(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 0.93(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 450.2(M+1); HPLC純度100%。分析計算値C₂₆H₂₄ClNO₄·HCl·H₂O: C, 61.91; H, 5.40; N, 2.78; 実測値: C, 62.28; H, 5.13; N, 2.82。

【0810】

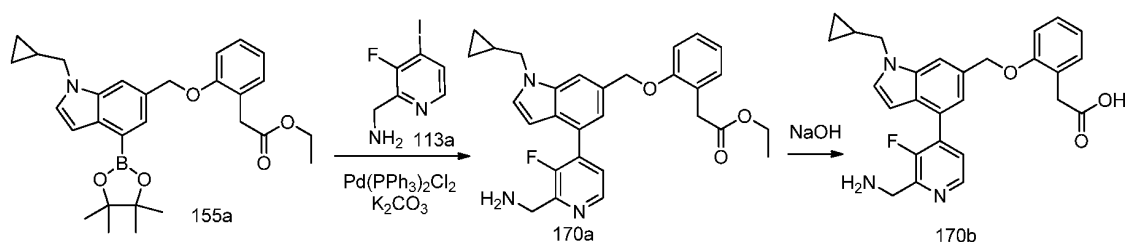
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(169f)の調製

化合物169fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(169e)(112mg、0.249mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(60mg、2.505mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(169f)(収量68mg、収率65%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(s, 3H), 7.95(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.73-7.56(m, 4H), 7.22(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11(d, J = 13.2 Hz, 2H), 6.91(s, 1H), 5.26(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.60(s, 2H); ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆, D₂O交換) δ 8.01-7.78(m, 2H), 7.78-7.43(m, 4H), 7.36-7.14(m, 2H), 7.06(d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.91(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.12(s, 2H), 3.58(s, 2H); MS(ES⁺): 422.1(M+1); MS(ES⁻): 420.2(M-1)。HPLC純度100%。分析計算値C₂₄H₂₀ClNO₄·HCl·H₂O: C, 60.51; H, 4.87; Cl, 14.89; N, 2.94; 実測値: C, 60.81; H, 4.75; Cl, 14.95; N, 3.04。

【0811】

スキーム-170

【化188】



10

20

30

40

50

2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(170b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(170a)の調製

化合物170aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(7mL)中の2-(2-((1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(155a)(0.7g、1.43mmol)から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン(113a)(0.28g、1.10mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.12g、0.17mmol)及び水(0.7mL)中の K_2CO_3 (0.38g、2.75mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(170a)(収量0.1g、収率19%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 488.3(M+1)。[0812]

ステップ-2: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(170b)の調製

化合物170bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(170a)(0.1g、0.21mmol)THF(4mL)及びMeOH(4mL)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(0.04g、1.03mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(170b)(収量0.01g、収率12%)のHCl塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50(s, 3H), 7.81(s, 1H), 7.70(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 7.22(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.38(t, J = 3.1 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.37(d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.11(d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 1.38-1.16(m, 1H), 0.58-0.31(m, 4H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.89; MS(ES+): 460.3(M+1); MS(ES-): 458.3(M-1)。HPLC純度: 96.70%。[0813]

スキーム-171

10

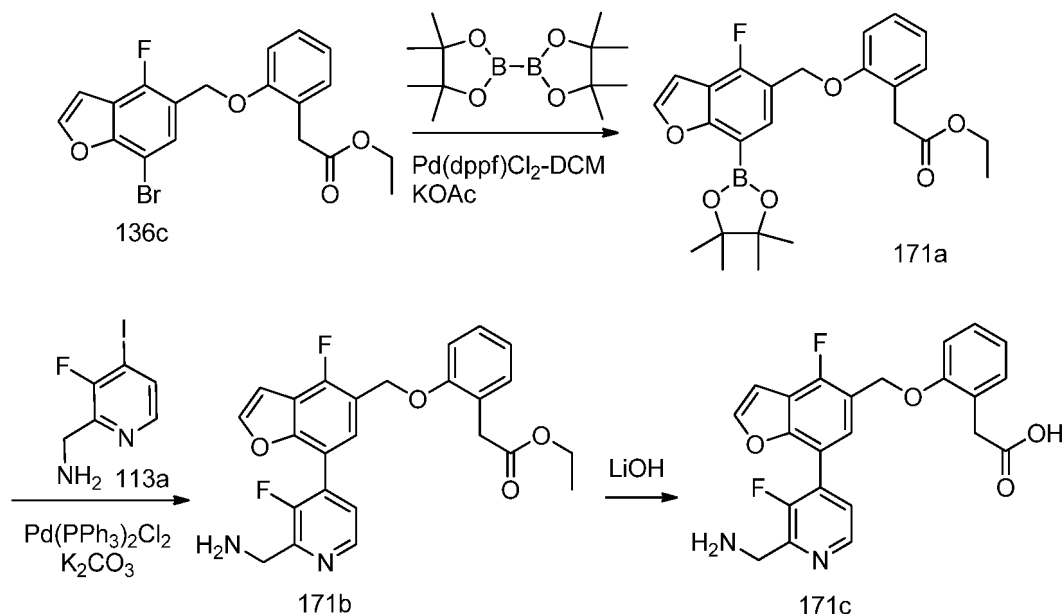
20

30

40

50

【化 1 8 9】



2-((7-((2-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(171c)の調製

ステップ1: 2-((4-フルオロ-7-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(171a)の調製

化合物171aは、スキーム59のステップ1に報告する手順に従って、2-((7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(136c)(510mg、1.25mmol)から、無水ジオキサン(10mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(477mg、1.88mmol)、酢酸カリウム(369mg、3.76mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(153mg、0.19mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((4-フルオロ-7-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(171a)(収量400mg、収率70%)を白色固体として得た。MS(ES⁺): 477.2(M+Na);(ES⁻): 453.3(M-1)。

【0814】

ステップ2: 2-((2-((7-((2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(171b)の調製

化合物171bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-((4-フルオロ-7-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(171a)(190mg、0.42mmol)から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン(113a)(137mg、0.54mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(44mg、0.063mmol)及び水(2mL)中のK₂CO₃(173mg、1.26mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中D

MA80を0～70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0～100% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (171b) (収量 88 mg、収率 47%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 – 8.56 (m, 4H, 部分的に D₂O 交換可能), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.43 – 4.29 (m, 2H), 3.86 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.23, -128.69; MS (ES+): 453.2 (M+1).

[0815]

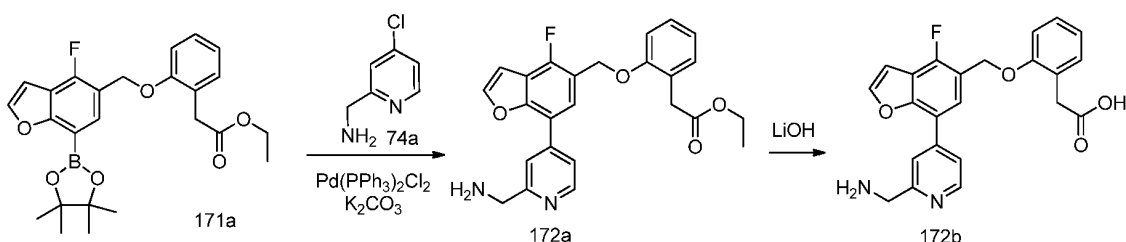
ステップ-3: 2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (171c) の調製

化合物 171c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (171b) (60 mg、0.13 mmol) THF (6 mL) 及び MeOH (6 mL) から、水 (2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (7.23 mg、0.17 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0～100% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (171c) (収量 22 mg、収率 39%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 – 8.51 (m, 4H, 部分的に D₂O 交換可能), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 4H), 6.93 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 3.54 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.30, -128.46; MS (ES+): 425.2 (M+1); (ES-): 423.3 (M-1).

[0816]

スキーム-172

[化190]



2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (172b) の調製

ステップ-1: 2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-

ーフルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(172a)の調製
 化合物172aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン
 (6mL)中の2-(2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)
)酢酸エチル(171a)(190mg、0.42mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(78mg、0.54mmol)、ビス(トリフ
 ェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(44.0mg、0.063mmol)及び水(2mL)中の K_2CO_3 (173mg、1.26mmol)の溶液をアルゴン雰
 囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~
 70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって
 精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(172a)(収
 量70mg、収率39%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09
 - 8.05 (m, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.94 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.30 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H),
 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.63; MS (ES+): 435.2 (M+1).

【0817】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(172b)の調製
 化合物172bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(172a)(56mg、0.13mmol)
 THF(6mL)及びMeOH(6mL)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(7.03mg、0.17mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%
 で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸
 (172b)(収量15mg、収率27%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.
 34 - 7.16 (m, 4H), 6.94 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.57 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.35; MS (ES+): 407.2 (M+1); (ES-): 405.3 (M-1).

【0818】

スキーム-173

10

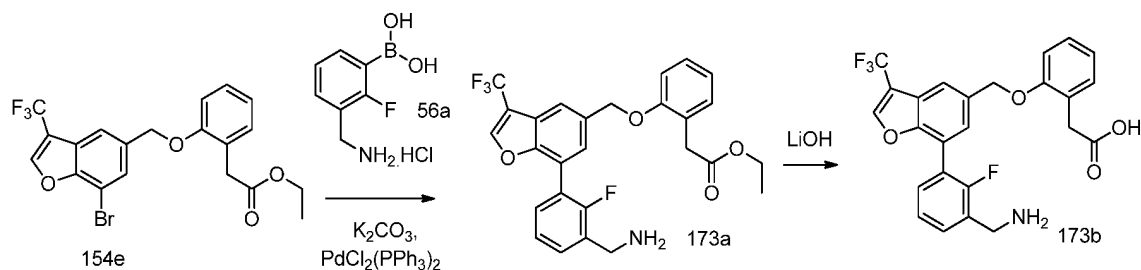
20

30

40

50

【化 191】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(173b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(173a)の調製

化合物173aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(154e)(222mg、0.486mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(165mg、0.805mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)(55mg、0.078mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (220mg、1.592mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、化合物173a(収量181mg、収率74%)の遊離塩基を透明な油として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]を使用する、遊離塩基の精製によって、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(173a)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83(s, 1H), 8.66(s, 3H), 7.82(s, 1H), 7.73(t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.68-7.43(m, 2H), 7.39(t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.19(q, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.06(d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.85(t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 5.25(s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.85(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.56(s, 2H), 0.91(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.08, -118.78. MS(ES+): 502.2(M+1).

20

30

【0819】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(173b)の調製

化合物173bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(173a)(121mg、0.241mmol) THF/MeOH(それぞれ6mL)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(75mg、3.13mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-

40

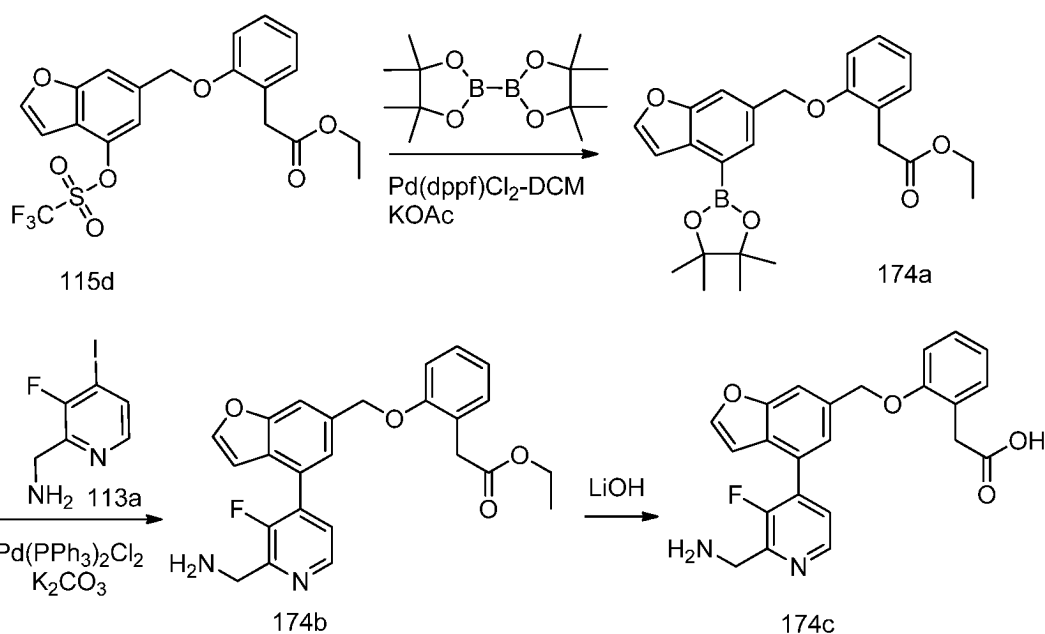
50

ー（アミノメチル）ー２ーフルオロフェニル）ー３ー（トリフルオロメチル）ベンゾフラン
ンー５ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７３ｂ）（収量５３ｍｇ、収率４６％）の
ＨＣｌ塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ 8
． 81（d，J = 2.0 Hz，1H），8.66（s，2H），7.85（s，
1H），7.79－7.67（m，1H），7.67－7.52（m，2H），
7.38（t，J = 7.7 Hz，1H），7.26－7.09（m，2H），7.
03（d，J = 8.1 Hz，1H），6.85（t，J = 7.3 Hz，1H
），5.26（s，2H），4.10（s，2H），3.52（s，2H）；¹⁹F
NMR（２８２ MHz，DMSO-*d*₆）δ -58.02，-118.61. M
S（ES+）：474.1（M+1）；MS（ES-）：472.2（M-1）. H
PLC純度99.28%. 分析計算値C₂₅H₁₉F₄NO₄・HCl・0.25H₂O：
C，58.37；H，4.02；Cl，6.89；N，2.72；実測値：C，58
.34；H，3.88；Cl，6.80；N，2.78.

【0820】

スキームー１７４

【化１９２】



２ー（２ー（（４ー（２ー（アミノメチル）ー３ーフルオロピリジンー４ーイル）ベンゾ
フランー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸（１７４ｃ）の調製

ステップー１：２ー（２ー（（４ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージ
オキサボロランー２ーイル）ベンゾフランー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル
（１７４ａ）の調製

化合物１７４ａは、スキームー５９のステップー１に報告する手順に従って、２ー（２
ー（（４ー（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ベンゾフランー６ーイル）
メトキシ）フェニル）酢酸エチル（１１５ｄ）（５００ｍｇ、１．０９１ｍｍｏｌ）から
、無水ジオキサン（２０ｍＬ）中のビス（ピナコラト）ジボロン（４１５ｍｇ、１．６３
６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（３２１ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）及びPd（dppf）Cl
₂-CH₂Cl₂（１３４ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下で使用し、１
００℃で１５時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマ
トグラフィー〔シリカゲル、２４ｇ、ヘキサン／酢酸エチル（１：０～５：１）による溶
出〕によって精製することで、２ー（２ー（（４ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１
，３，２ージオキサボロランー２ーイル）ベンゾフランー６ーイル）メトキシ）フェニル

）酢酸エチル（174a）（235mg）を無色のゴム状物質として得た。MS（ES⁺）：459.4（M+Na）。

【0821】

ステップ-2：2-（2-（（4-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（174b）の調製
化合物174bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（4mL）中の2-（2-（（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾフラン-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（174a）（220mg、0.504mmol）から、（3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル）メタンアミン（113a）（191mg、0.756mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（106mg、0.151mmol）及び水（1mL）中のK₂CO₃（209mg、1.513mmol）の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（24g）、ジクロロメタン／メタノール（1：0～9：1）による溶出〕によって精製することで、2-（2-（（4-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（174b）（51mg）を薄茶色のゴム状物質として得た。MS（ES⁺）：435.20（M+1）。

【0822】

ステップ-3：2-（2-（（4-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（174c）の調製
化合物174cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、2-（2-（（4-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（174b）（48mg、0.110mmol）THF／MeOH（それぞれ3mL）から、水（3.0mL）中の水酸化リチウム-水和物（28mg、0.663mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（50g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（4-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（174c）（3ステップで5mg、1.3%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.60（d, J = 4.9 Hz, 1H）, 8.50（s, 3H）, 8.16（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.87（s, 1H）, 7.71（t, J = 5.4 Hz, 1H）, 7.56（s, 1H）, 7.28 - 7.19（m, 2H）, 7.08（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.99 - 6.95（m, 1H）, 6.94 - 6.87（m, 1H）, 5.32（s, 2H）, 4.43 - 4.32（m, 2H）, 3.60（s, 2H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -128.89; MS（ES⁺）：407.2（M+1）; MS（ES⁻）：405.2（M-1）; HPLC純度：92.60%。

【0823】

スキーム-175

10

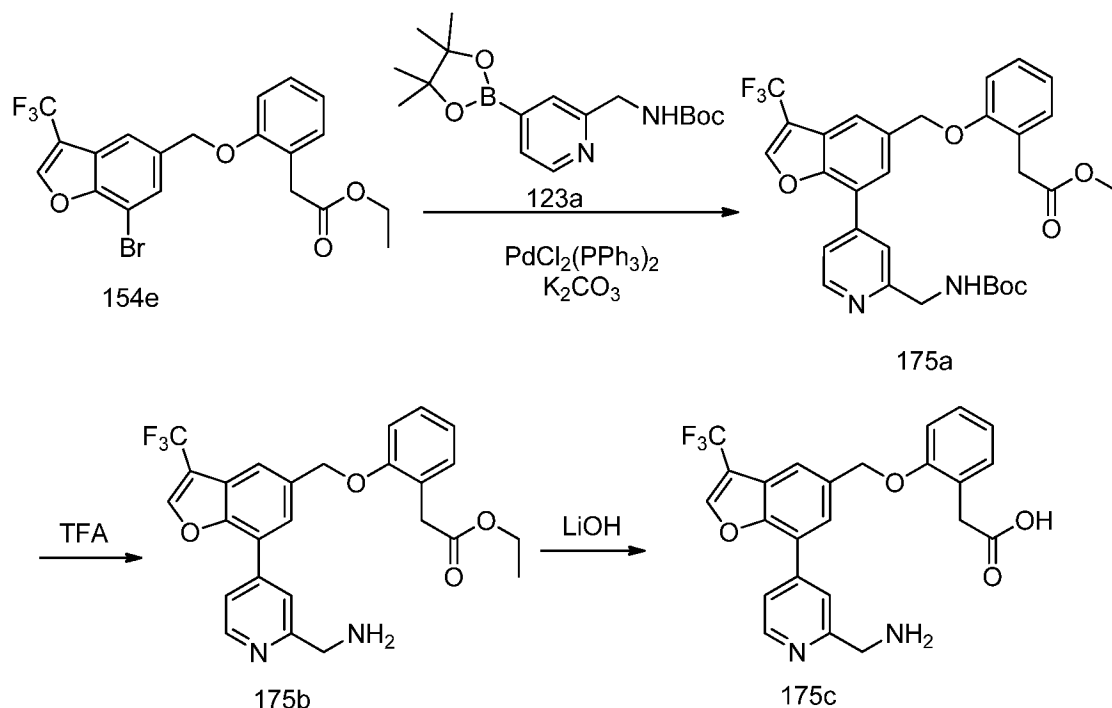
20

30

40

50

【化 1 9 3】



10

20

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(175c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(175a)の調製

化合物175aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(154e)(229mg、0.501mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(380mg、1.137mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (245mg、1.773mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(56mg、0.080mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中酢酸エチルを20~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(175a)(収量263mg、収率90%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 585.3(M+1)。

30

40

【0824】

ステップ2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(175b)の調製

化合物175bは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(6mL)中の2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(175a)(263mg、0.450mmol)から、TFA(0.5mL、6.49mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし

50

、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DMA / DCM (0 ~ 80 %) による溶出] によって精製することで、化合物 175b (収量 205 mg、収率 94 %) の遊離塩基を白色固体として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1 % HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100 % で用いる溶出] を使用する更なる精製によって、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (175b) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 3H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 7.83 (m, 3H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.32 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 485.2 (M+1).

【0825】

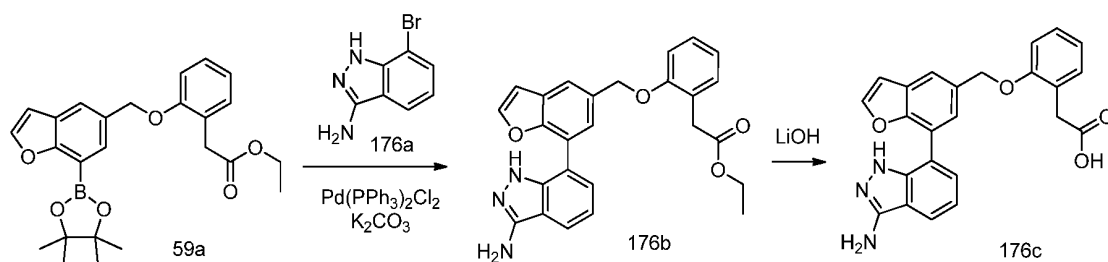
ステップ-3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (175c) の調製

化合物 175c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF / MeOH (それぞれ 6 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (175b) (140 mg、0.289 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (81 mg、3.38 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1 % HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100 % で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (175c) (収量 71 mg、収率 54 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.65 (bs, 3H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.92 (m, 3H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H); MS (ES+): 457.2 (M+1); MS (ES-): 455.3 (M-1). HPLC 純度 97.6 %.

【0826】

スキーム-176

【化194】



2- (2- ((7- (3-アミノ-1H-インダゾール-7-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (176c) の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(176b)の調製

化合物176bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(241mg、0.552mmol)から、7-ブロモ-1H-インダゾール-3-アミン(176a)(160mg、0.755mmol; CAS# 1234616-28-4)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(72mg、0.103mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (355mg、2.57mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中酢酸エチルを40~100%で用いる溶出]によって精製することで、化合物176b(収量209mg、収率86%)の遊離塩基を淡黄色の油として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]を使用する精製によって調製し、2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(176b)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(s, 1H), 8.12(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90-7.73(m, 2H), 7.67-7.57(m, 1H), 7.35(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.15(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 3.85(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 0.93(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 442.2(M+1); MS(ES-): 440.3(M-1).

[0827]

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(176c)の調製

化合物176cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(176b)(159mg、0.360mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(92mg、2.19mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(176c)(収量79mg、収率53%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66(s, 2H), 8.06-7.92(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.67(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.35-7.10(m, 3H), 7.05(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.53(s, 2H); MS(ES+): 414.2(M+1); MS(ES-): 412.2(M-1).

[0828]

スキーム-177

10

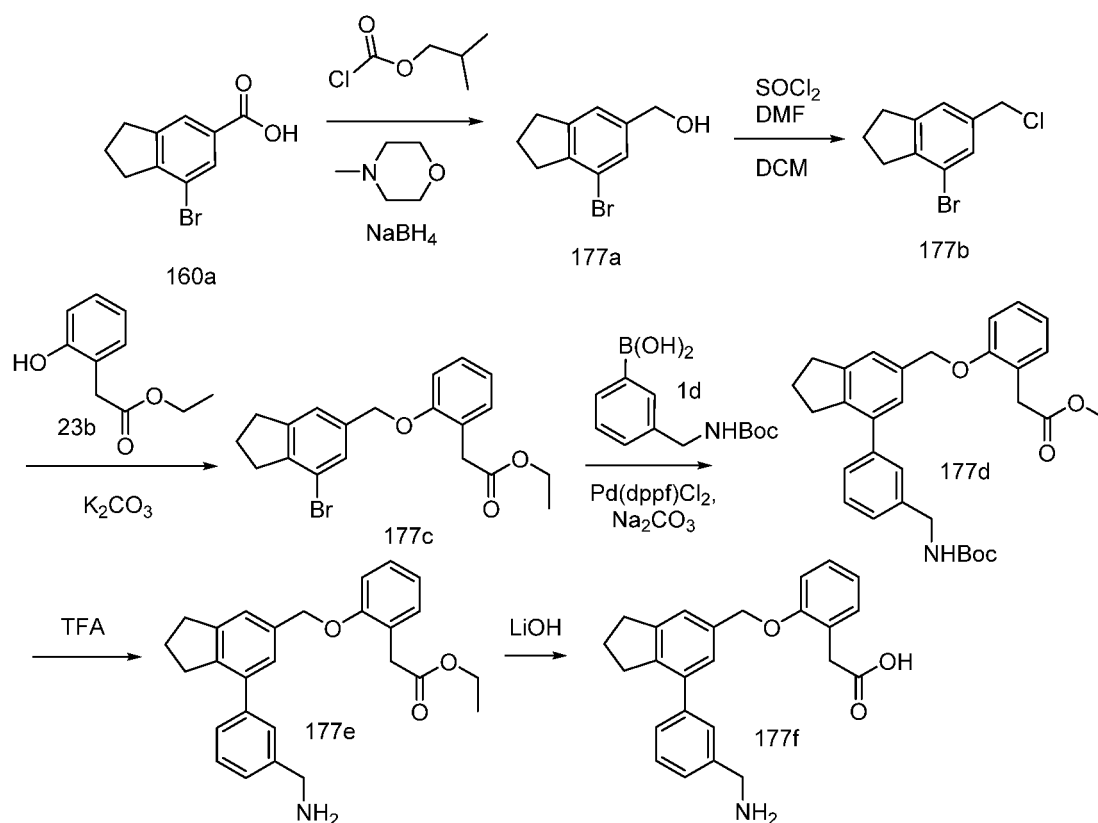
20

30

40

50

【化 195】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(177f)の調製

ステップ1: (7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノール(177a)の調製

化合物177aは、スキーム23のステップ1に報告する手順に従って、7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(160a)((5.0g、20.74mmol)から、THF(50mL)中のN-メチルモルホリン((2.30g、22.81mmol)、クロロギ酸イソブチル(3.11g、22.81mmol)及び水(6.5mL)中のNaBH₄(1.17g、31.11mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、n-ヘキサン中0~30%酢酸エチルによる溶出]によって精製することで、(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノール(177a)(1.9g、42%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.26(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.26(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44(d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.95(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83(t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10-1.96(m, 2H)。

【0829】

ステップ2: 4-ブロモ-6-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(177b)の調製

DCM(40.0mL)中の(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メタノール(177a)(2.0g、8.80mmol)の攪拌溶液に、0℃で塩化チオニル(3.1g、26.42mmol)、一滴のDMFを加え、2時間、室温で攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、4-ブロモ-6-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン(177b)(1.93g、89%)を無色の油として得た。

【0830】

ステップ-3: 2-(2-(7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177c)の調製

DMF(19.0 mL)中の4-ブロモ-6-(クロロメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン(177b)(上記ステップの粗製物、1.9 g、7.73 mmol)の攪拌溶液に、室温で炭酸カリウム(5.3 g、38.69 mmol)及び2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(2.0 g、11.59 mmol)を加え、14時間攪拌し、水(100 mL)でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル(2×200.0 mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサン中0~20%酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2-(7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177c)(1.4 g、49.12%)を油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37(s, 1H), 7.24(m, 3H), 7.02(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 4.03(m, 2H), 3.57(s, 2H), 2.98(m, 2H), 2.85(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04(p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.12(t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【0831】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177d)の調製

化合物177dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(14 mL)、ジオキサン(6 mL)中の2-(2-(7-ブロモ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177c)(0.5 g、1.28 mmol)から、(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ボロン酸(1d)(0.48 g、1.92 mmol)、Na₂CO₃(0.40 g、3.85 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(0.10 g、0.12 mmol)を窒素雰囲気下で使用し、90℃で14時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、n-ヘキサン中0~20%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177d)(0.13 g、20%)を無色の液体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.29-7.17(m, 6H), 7.07(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 4.18(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.03-2.82(m, 4H), 2.00(t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39(s, 9H), 1.03(t, J = 7.0 Hz, 3H).

20

30

40

【0832】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177e)の調製

化合物177eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(7 mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177d)(0.1 g、0.194 mmol)から、TFA(0.223 mL、2.91 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177e)(収量0.103 g、収率100%)

50

のTFA塩を固体として得た。MS (ES+) : 416.3 (M+1) .

【0833】

ステップ-6 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(177f)の調製

化合物177fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(3:1mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(177e)(0.194mmol)から、水(3.9mL、1N)中の水酸化リチウム水和物(163mg、3.88mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、30g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]及び[C18(12g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(177f)(収量1mg、収率1.2%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H); MS (ES+) : 388.2 (M+1); (ES-) : 386.30 (M-1) .

【0834】

スキーム-178

10

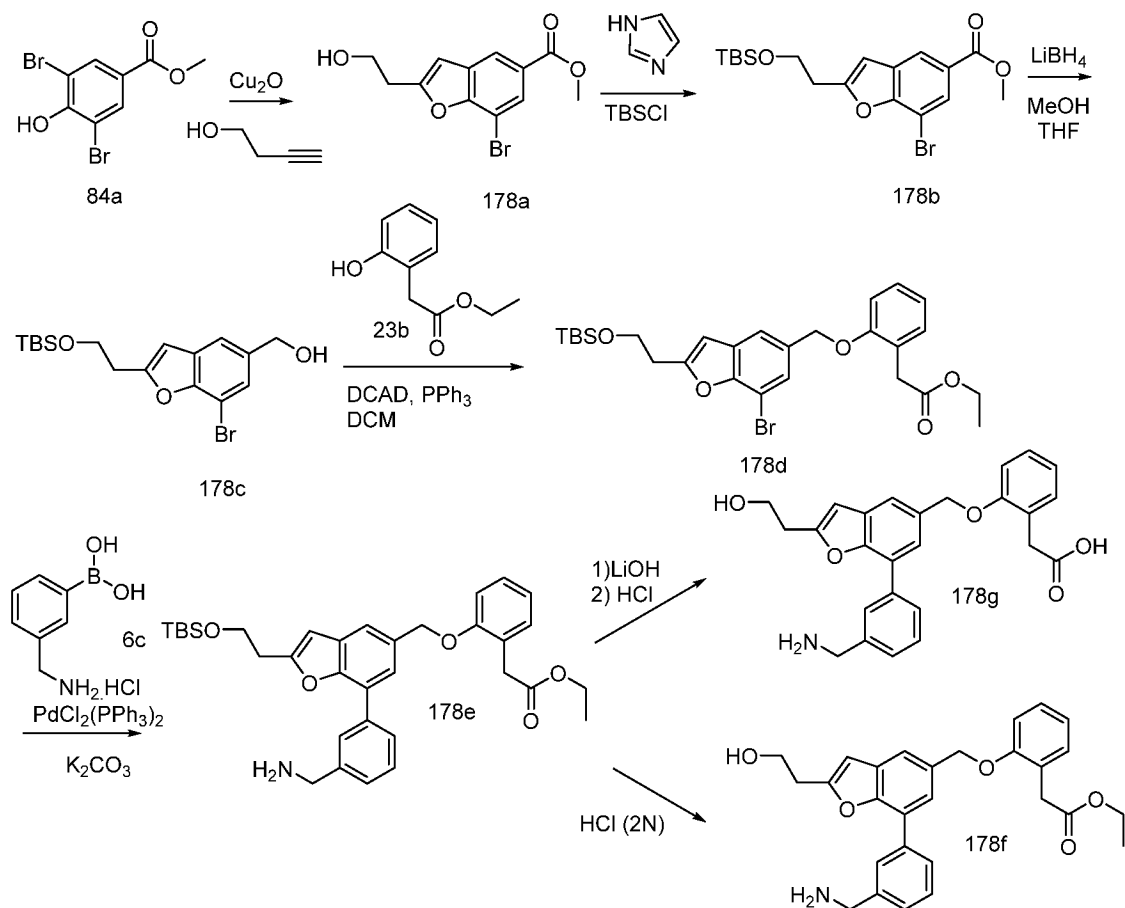
20

30

40

50

【化 196】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(178g)の調製

ステップ1: 7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(178a)の調製

化合物178aは、スキーム55のステップ1に報告する手順に従って、ピリジン(500mL)中の3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(84a)(15g、48.4mmol)から、ブター3-イン-1-オール(3.39g、48.4mmol)及び酸化銅(I)(3.46g、24.20mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80g)、ヘキサン中EtOAcを0~80%で用いる溶出]によって精製することで、7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(178a)(収量8.1g、収率56%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.21(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94-6.90(m, 1H), 4.95-4.82(m, 1H, D₂O交換可能), 3.88(s, 3H), 3.78(t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99(td, J = 6.4, 1.0 Hz, 2H); MS(ES⁺): 299.0(M+1).

【0835】

ステップ2: 7-ブロモ-2-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(178b)の調製

0℃の無水DCM(120mL)中の7-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(178a)(6g、20.06mmol)及びイミダゾール(1.37g、20.06mmol)の溶液に、TBS-Cl(3.02g、20

． 0 6 m m o l) を加えた。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。反応物を D C M 及び水で希釈した。水層を分離し、D C M (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (8 0 g) 、ヘキサン中 E t O A c を 0 ~ 5 0 % で用いる溶出] によって精製して、7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (1 7 8 b) (収量 7 . 5 g 、収率 9 0 %) を透明な油として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 1 9 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 9 4 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 3 . 0 2 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 0 . 7 7 (s , 9 H) , - 0 . 0 5 (s , 6 H) .

10

【 0 8 3 6 】

ステップ-3 : (7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (1 7 8 c) の調製

化合物 1 7 8 c は、スキーム-76 のステップ-2 に報告する手順に従って、T H F (6 0 m L) 中の 7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (1 7 8 b) (7 . 3 2 g 、 1 7 . 7 1 m m o l) から、L i B H ₄ (1 7 . 7 1 m L 、 5 3 . 1 m m o l 、 T H F 中 3 M 溶液) 及び M e O H (2 . 2 m L 、 5 3 . 1 m m o l) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 0 g) 、ヘキサン中 E t O A c を 0 ~ 6 0 % で用いる溶出] によって精製することで、(7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (1 7 8 c) (収量 6 . 3 6 g 、収率 9 3 %) を透明な油として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 7 . 4 9 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 6 . 7 5 - 6 . 7 1 (m , 1 H) , 5 . 2 9 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H , D ₂ O 交換可能) , 4 . 5 4 (d , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 3 . 9 4 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 2 . 9 8 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 0 . 7 9 (s , 9 H) , - 0 . 0 4 (s , 6 H) ; M S (E S +) 3 8 7 . 1 (M + 1) .

20

【 0 8 3 7 】

ステップ-4 : 2-(2-(7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (1 7 8 d) の調製

化合物 1 7 8 d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、D C M (1 0 0 m L) 中の (7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (1 7 8 c) (6 . 1 1 g 、 1 5 . 8 5 m m o l) から、トリフェニルホスフィン (4 . 1 6 g 、 1 5 . 8 5 m m o l) 、 2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (2 3 b) (2 . 8 6 g 、 1 5 . 8 5 m m o l) 及び D C M (2 0 m L) 中のジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (D C A D 、 5 . 8 2 g 、 1 5 . 8 5 m m o l) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 0 g) 、ヘキサン中 E t O A c を 0 ~ 2 0 % で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (1 7 8 d) (収量 6 . 5 g 、収率 7 5 %) を透明な油として得た。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 7 . 6 3 (s , 1 H) , 7 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 7 . 1 0 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 4 (t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (s , 1 H) , 5 . 1 8 (s , 2 H) , 4 . 1 2 - 3 . 9 0 (m , 4 H) , 3 . 6 5 (s , 2 H) , 3 . 0 3 (t , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 1 . 1 1 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) , 0 . 8 3 (d , J = 0 . 9 H z , 9 H) , 0 . 0 0 (s , 6 H) ;

30

40

50

【0838】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178e)の調製

化合物178eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(2-((7-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178d)(650mg、1.19mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(334mg、1.78mmol)、水(3mL)中の K_2CO_3 (492mg、3.56mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(125mg、0.18mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178e)(収量441mg、収率65%)を透明な油として得た。MS(ES+): 574.3 (M+1).

【0839】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178f)の調製

THF(10mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178e)(200mg、0.349mmol)の溶液に、HCl(2N、1.5mL)を加え、室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をEtOAc中に取り、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって更に精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178f)(収量114mg、収率65%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49(s, 3H, D_2O 交換可能), 7.98(t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91(dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.48(m, 4H), 7.31-7.18(m, 2H), 7.14-7.05(m, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 5.22(s, 2H), 4.89(t, J = 5.4 Hz, 1H, D_2O 交換可能), 4.12(s, 2H), 3.94(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.63(s, 2H), 2.96(t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 460.3 (M+1).

【0840】

ステップ-7: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(178g)の調製

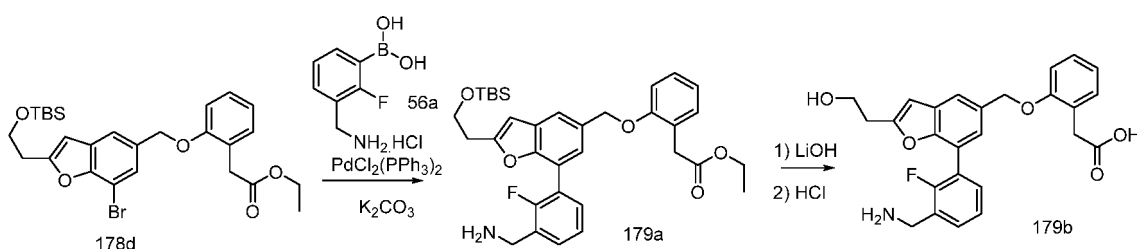
MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178e)(212mg、0.369mmol)の溶液に、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(20mg、0.480mmol)を加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌し、pH約4まで酸性化した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.

1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製して、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (178g) (収量 120mg、収率 75%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.48 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.88 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.78 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H); MS (ES+): 432.2 (M+1); (ES-): 430.3 (M-1).

【0841】

スキーム-179

【化197】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (179b) の調製
ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (179a) の調製

化合物 179a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5mL) 中の 2-(2-(7-ブromo-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (178d) (225mg、1.10mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (225mg、1.10mmol)、水 (1mL) 中の K₂CO₃ (303mg、2.19mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (103mg、0.15mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24g)、DCM 中 DMA80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって更に精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (179a) (収量 330mg、収率 76%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70-7.58 (m, 3H), 7.48 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.95 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz

, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.84; MS (ES+): 592.4 (M+1).

【0842】

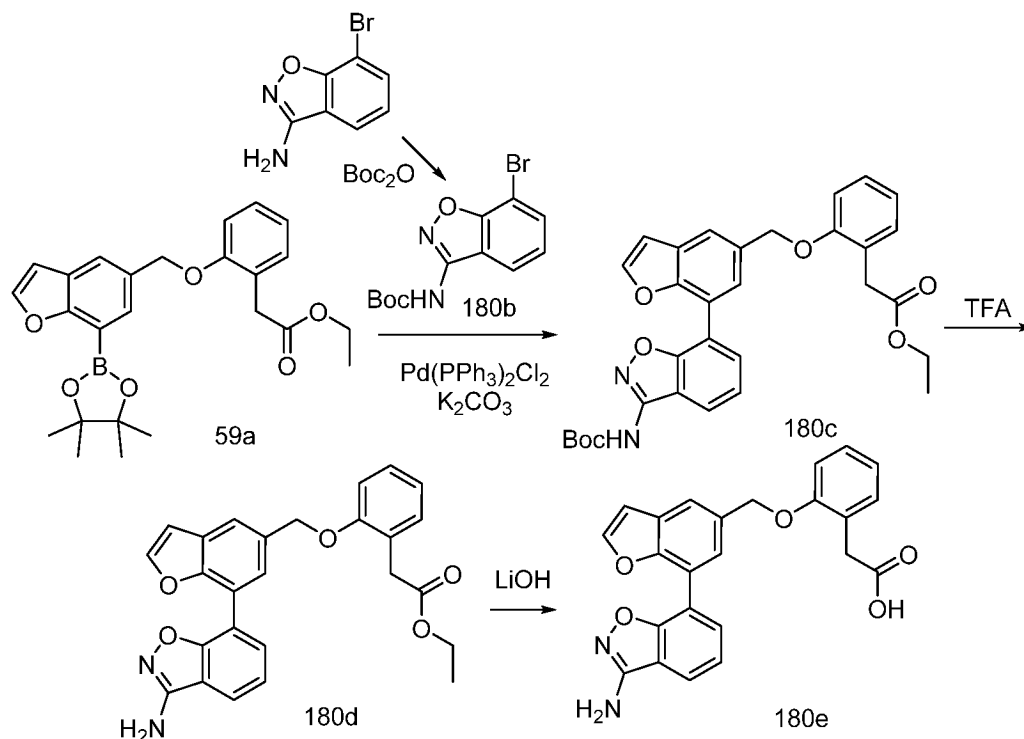
ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (179b) の調製

化合物 179b は、スキーム-178 のステップ-7 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (179a) (175 mg、0.30 mmol) から、水 (2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (50 mg、1.18 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (179b) (収量 80 mg、収率 60%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1 H, D_2O 交換可能), 8.54 (s, 2 H, D_2O 交換可能), 7.74 - 7.62 (m, 3 H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 1 H), 7.27 - 7.16 (m, 2 H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.89 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1 H), 6.76 - 6.67 (m, 1 H), 5.23 (s, 2 H), 4.85 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H, D_2O 交換可能), 4.17 (s, 2 H), 3.72 (q, $J = 6.3$ Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.95 - 2.82 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.65; MS (ES+): 450.2 (M+1); (ES-): 448.3 (M-1).

【0843】

スキーム-180

【化 198】



2-((2-((7-(3-アミノベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(180e)の調製

ステップ-1: (7-ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(180b)の調製

THF(3mL)中の7-ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール-3-アミン(90mg、0.422mmol; CAS#1260860-32-9)、 Boc_2O (0.298mL、1.283mmol)、DMAP(17mg、0.139mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~25%で用いる溶出]によって精製して、(7-ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(180b)(収量132mg、収率100%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.06(dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.90(dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.35-7.26(m, 1H), 1.51(s, 9H)。

【0844】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(180c)の調製

化合物180cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(153mg、0.351mmol)から、(7-ブロモベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(180b)(130mg、0.415mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(41mg、0.058mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (162mg、1.172mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12

g)、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(180c)(収量168mg、0.310mmol、収率88%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 543.2 (M+1)。

[0845]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(180d)の調製

化合物180dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(180c)(168mg、0.310mmol)から、TFA(0.3mL、3.89mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを40~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(180d)(収量55mg、収率40%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.14(dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.95(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 1H), 7.36(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.22(m, 2H), 7.05-6.92(m, 2H), 6.85(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.08(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74(s, 2H), 1.13(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 443.2 (M+1)。

[0846]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(180e)の調製

化合物180eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(180d)(55mg、0.124mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム一水和物(31mg、0.74mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(180e)(収量26mg、収率51%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, D₂O交換) δ 8.01(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.85(dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.79-7.69(m, 2H), 7.37(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.10(m, 2H), 7.09-7.01(m, 1H), 7.00(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84(td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.53(s, 2H); MS(ES+): 415.1 (M+1); MS(ES-): 413.2 (M-1)。

[0847]

スキーム-181

10

20

30

40

50

10



30

40

50

化合物 181c は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2- (2- (7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (181a) (142 mg、0.282 mmol) から、(

4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(181b)(80 mg、0.404 mmol; CAS # 1646565-99-2)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(35 mg、0.050 mmol)及び水(0.5 mL)中の K_2CO_3 (220 mg、1.592 mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12 g)、DMA80/DCMを0~80%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(181c)(収量147 mg、収率72%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 503.2 (M+1)。

10

【0849】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(181d)の調製

化合物181dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(181c)(147 mg、0.293 mmol) THF/MeOH(それぞれ6 mL)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム-水和物(65 mg、1.55 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(181d)(収量14 mg、収率10%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6 , D_2O 交換) δ 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -58.02, -128.49. MS(ES+): 475.2 (M+1); MS(ES-): 473.3 (M-1)。

20

30

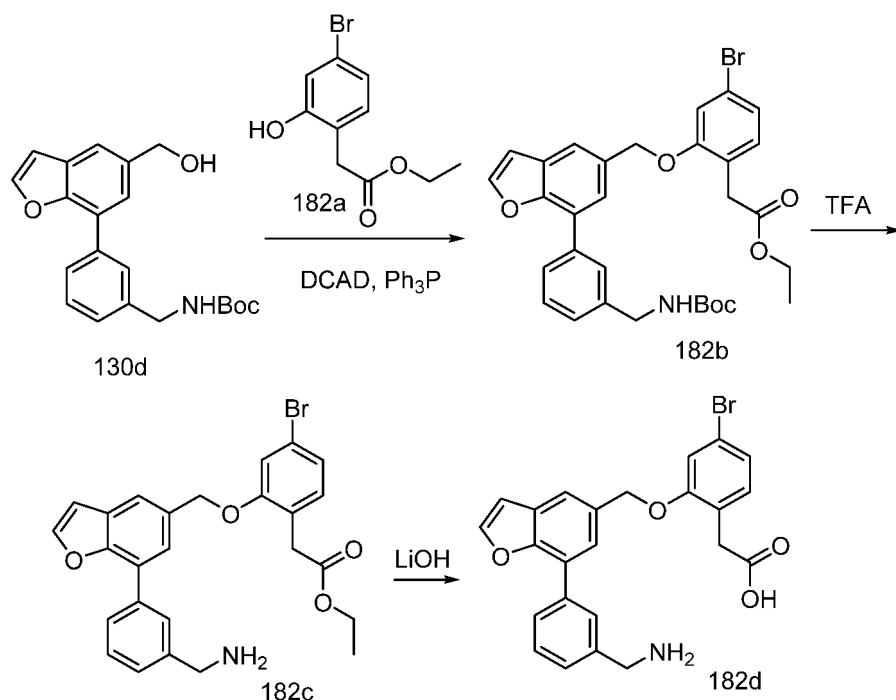
【0850】

スキーム-182

40

50

【化 2 0 0】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-ブロモフェニル)酢酸(182d)の調製

ステップ-1: 2-(4-ブロモ-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)の調製

化合物182bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(1.910g、5.40mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.559g、5.94mmol)、2-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(182a)(1.4g、5.40mmol)及びジアゼン-1,2-ジカルボン酸E-ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.182g、5.94mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル80g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-ブロモ-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(収量1.97g、収率61%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78-7.66(m, 3H), 7.54(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55-7.43(m, 1H), 7.35(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31(dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.23-7.17(m, 1H), 7.16-7.10(m, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 1.39(s, 9H), 0.95(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 494.10, 496.10(M+2, Boc損失)。

30

40

【0851】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-ブロモフェニル)酢酸エチル(182c)の調製

50

化合物 182c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (182b) (0.250 g、0.421 mmol) から、TFA (0.324 mL、4.21 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-ブromoフェニル) 酢酸エチル (182c) (収量 0.126 g、収率 49%) の TFA 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 496.10, 494.10 (M+2); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.47; MS (ES-): 494.20, 492.20 (M-2); HPLC 純度: 84.72%.

【0852】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-ブromoフェニル) 酢酸 (182d) の調製

化合物 182d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (4 mL) 及びメタノール (8 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-ブromoフェニル) 酢酸エチル (182c) (0.100 g、0.202 mmol) から、2M LiOH (0.506 mL、1.011 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-ブromoフェニル) 酢酸 (182d) (収量 0.076 g、収率 81%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (bs, 1H, D₂O 交換可能), 8.33 (bs, 3H, D₂O 交換可能), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 2H), 3.57 (s, 2H); MS (ES+): 468.10, 466.10 (M+2); MS (ES-): 466.15, 464.20 (M-2); HPLC 純度: 90.92%.

【0853】

スキーム-183

10

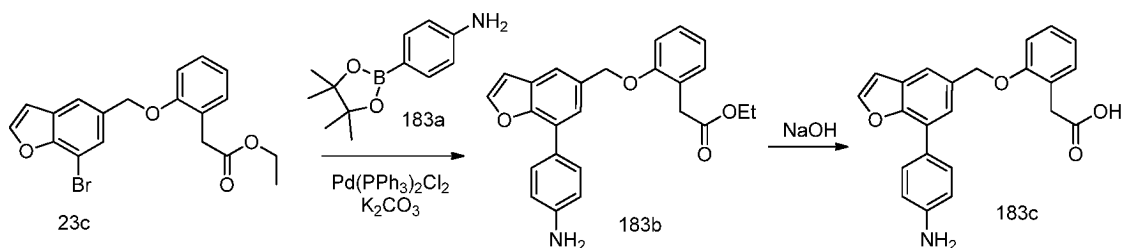
20

30

40

50

【化 201】



10

2-((7-(4-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(183c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(4-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(183b)の調製

化合物183bは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、ジオキササン(10mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23c)(500mg、1.285mmol)から、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(183a)(310mg、0.413mmol; CAS# 214360-73-3)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(90mg、0.128mmol)及びK₂CO₃(533mg、3.85mmol)を窒素雰囲気下で使用し、80℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-((7-(4-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(183b)(収量0.38g、収率74%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 7.81-7.67(m, 3H), 7.59(d, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34-7.19(m, 2H), 7.06-6.92(m, 2H), 6.92-6.80(m, 3H), 5.22(s, 2H), 4.07(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70(s, 2H), 1.13(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 402(M+1).

20

30

【0854】

ステップ-2: 2-((7-(4-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(183c)の調製

化合物183cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(1mL)及びMeOH(それぞれ2mL)中の2-((7-(4-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(183b)(0.22g、0.548mmol)から、水(1mL)中のNaOH(0.088g、2.192mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(4-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(183c)(収量73mg、収率36%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00-7.86(m, 2H), 7.73(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.30(m, 2H), 7.24(t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.10(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.59(s, 2H); HPLC純度: 98.9; MS(ES-): 372(M-1).

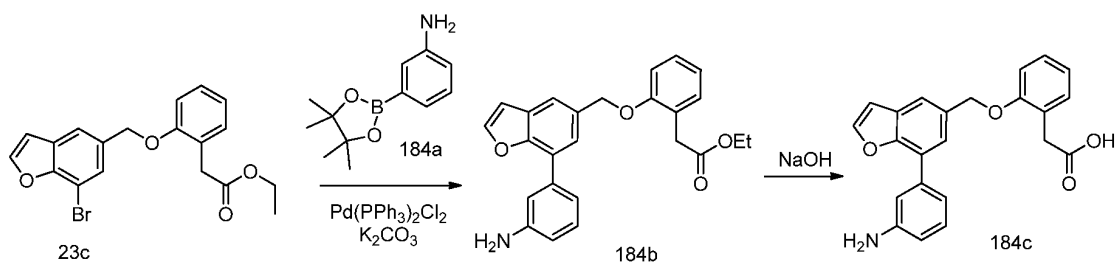
40

50

【0855】

スキーム-184

【化202】



10

2-(2-(7-(3-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(184c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(184b)の調製

化合物184bは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、ジオキサソ(2mL)中の2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(23c)(200mg、0.514mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(184a)(124mg、0.565mmol; CAS# 210907-84-9)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(36mg、0.051mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(213mg、1.541mmol)を窒素雰囲気下で使用し、80℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中0~30%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(184b)(収量134mg、収率65.0%)を濃厚な不透明な黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d)
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 6H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 - 6.74 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 7H); MS (ES+): 424 (M+Na).

20

30

【0856】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(184c)の調製

化合物184cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(1mL)及びMeOH(それぞれ2mL)中の2-(2-(7-(3-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(184b)(130mg、0.324mmol)から、水(1mL)中のNaOH(52mg、1.295mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-アミノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(184c)(収量34mg、収率28%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 3H), 7

40

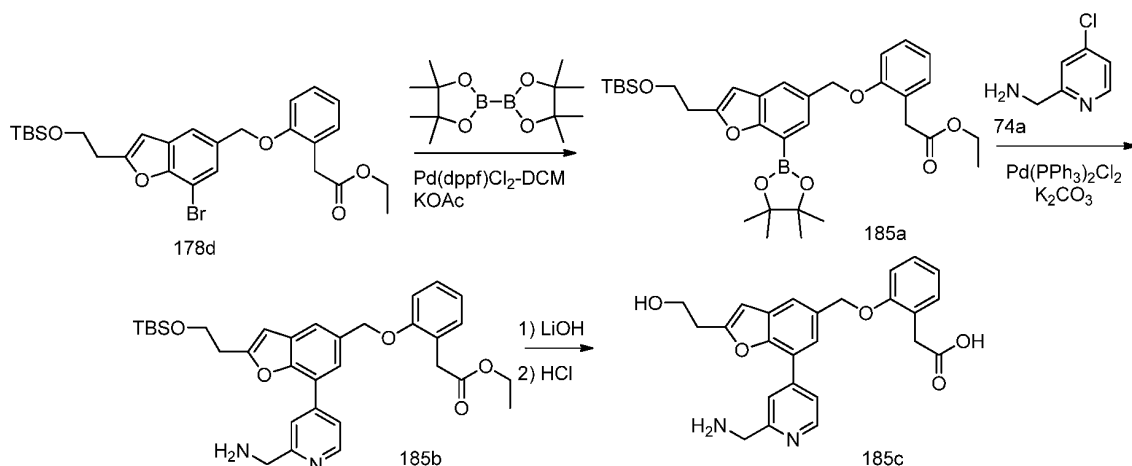
50

. 14 – 7.04 (m, 2H), 6.90 (td, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES⁻): 372 (M-1).

【0857】

スキーム-185

【化203】



2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(185c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(185a)の調製

化合物185aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-ブプロモ-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(178d)(1.4g、2.56mmol)から、無水ジオキサン(20mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.97g、3.84mmol)、酢酸カリウム(0.75g、7.67mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.31g、0.38mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、(40g)、ヘキサン中酢酸エチルを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(185a)(収量1.04g、収率68%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.3$, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.3$, 1.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.01 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.19 (s, 12H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

【0858】

ステップ-2: 2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(185b)の調製

化合物185bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン

(6 mL) 中の 2-(2-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル酢酸エチル (185a) (500 mg、0.84 mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン (74a) (180 mg、1.26 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (89 mg、0.13 mmol) 及び水 (3 mL) 中の K_2CO_3 (291 mg、2.10 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (40 g)、DMA80/DCM を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル酢酸エチル (185b) (収量 320 mg、収率 66%) を透明な油として得た。MS (ES+) : 575.4 (M+1)。

【0859】

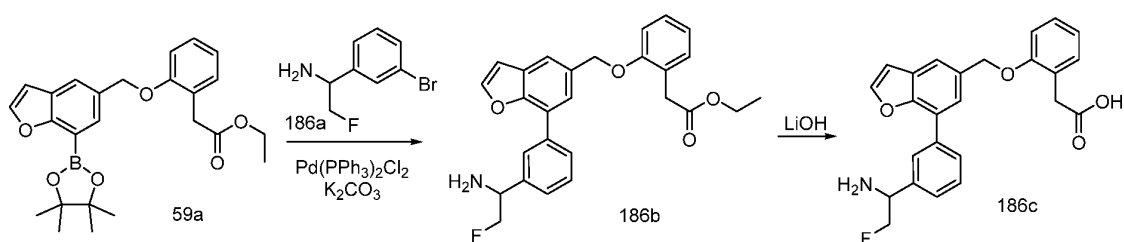
ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル)酢酸 (185c) の調製

化合物 185c は、スキーム-178 のステップ-7 に報告する手順に従って、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル酢酸エチル (185b) (212 mg、0.37 mmol) THF/MeOH (それぞれ 6 mL) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (20 mg、0.48 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル)酢酸 (185c) (2 ステップで収量 28 mg、収率 18%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 3H, D_2O 交換可能), 8.26 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.43-4.28 (m, 2H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.00 (t, J = 6.5 Hz, 2H); MS (ES+) : 433.2 (M+1); (ES-) : 431.3 (M-1)。

【0860】

スキーム-186

【化204】



2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル)酢酸 (186c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル)酢酸 (186c) の調製

10

20

30

40

50

ル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (186b) の調製

化合物186bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (10mL) 中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (59a) (400mg、0.92mmol) から、1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエタンアミン (186a) (180mg、1.26mmol; CAS# 929972-40-7)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (97mg、0.14mmol) 及び水 (3mL) 中の K_2CO_3 (380mg、2.75mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24g)、DMA80/DCMを0~70%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (186b) (収量246mg、収率60%) を透明な油) として得た。MS (ES+) : 448.2 (M+1) .

【0861】

ステップ-2 : 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (186c) の調製

化合物186cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (186b) (166mg、0.37mmol) THF/MeOH (それぞれ6mL) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (31mg、0.74mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (186c) (収量110mg、収率71%) のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 2H, D_2O 交換可能), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (dt, J = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 2H), 3.61 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -222.55; MS (ES+) : 420.2 (M+1); (ES-) : 418.3 (M-1) .

【0862】

スキーム-187

10

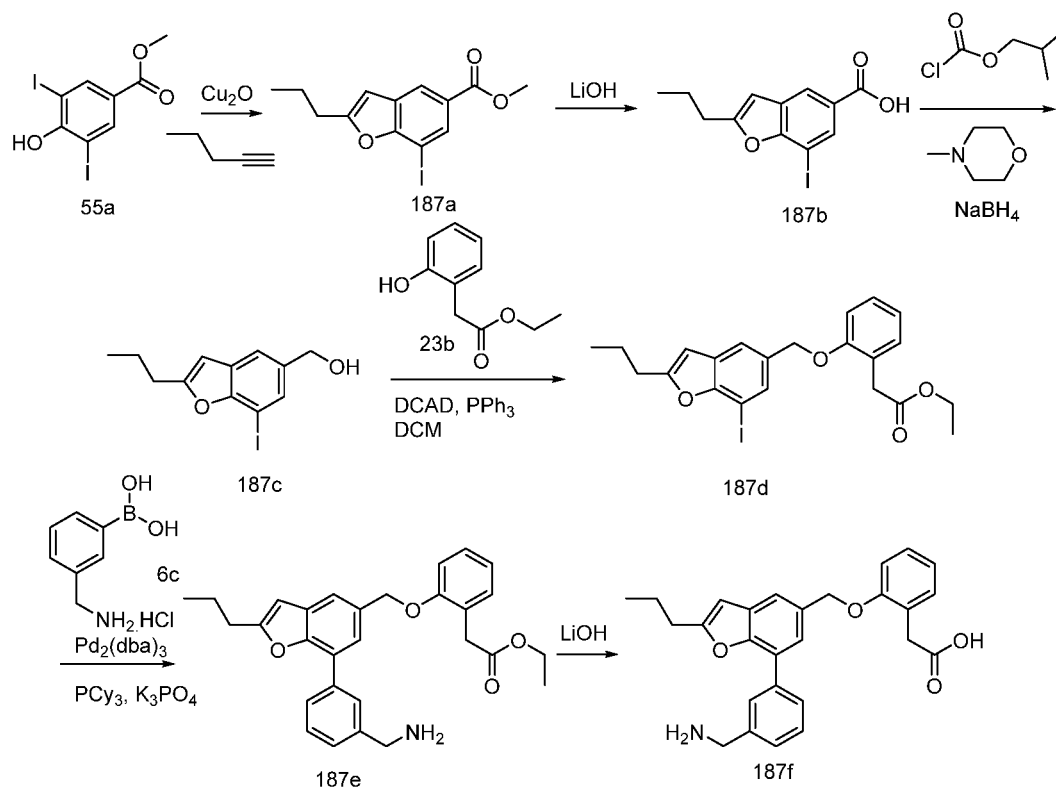
20

30

40

50

【化 2 0 5】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(187f)の調製

ステップ-1: 7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(187a)の調製

化合物187aは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(30 mL)中の4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル(55a)(12.00 g、29.71 mmol)から、1-ペンチン(2.93 mL、29.71 mmol)及び酸化銅(I)(2.13 g、14.85 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(187a)(収量3.36 g、収率33%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.84 - 1.57 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0863】

ステップ-2: 7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-カルボン酸(187b)の調製

化合物187bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、 MeOH/THF (それぞれ20 mL)中の7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(187a)((3.30 g、9.59 mmol)から、水(3 mL)中の水酸化リチウム水和物(805 mg、収率19.18 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-カルボン酸(187b)(収量3.08 g、収率97%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.05 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H)

, 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.87 – 1.55 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); MS (ES^-): 329.1 ($M-1$).
【0864】

ステップ-3: (7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メタノール (187c) の調製

化合物187cは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-カルボン酸 (187b) (2.50g、7.57mmol) から、THF (50mL) 中のN-メチルモルホリン (1.00mL、9.09mmol)、クロロギ酸イソブチル (1.18mL、9.09mmol) 及び水 (4.0mL) 中の $NaBH_4$ (860mg、22.72mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~20%で用いる溶出] によって精製することで、(7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メタノール (187c) (収量1.65g、収率69%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.26 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 – 1.53 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0865】

ステップ-4: 2-(2-(7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (187d) の調製

化合物187dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20mL) 中の(7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メタノール (187c) (1.60g、5.06mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.86g、7.08mmol) 2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (1.28g、7.08mmol) 及びDCM (40mL) 中のジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD, 2.60g、7.08mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~15%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (187d) (収量2.10g、収率87%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.86 – 1.57 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); MS (ES^+): 501.2 ($M+Na$).

【0866】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (187e) の調製

化合物187eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (5mL) 中の2-(2-(7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (187d) (500mg、1.05mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (294mg、1.57mmol)、水 (0.6mL) 中のリン酸三カリウム (378mg、1.78mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (92mg、0.35mmol) 及び $Pd_2(dba)_3$ (96mg、0.105mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125℃で45分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM中0~10%メタノールによる溶出] によって精製することで、2-

(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(187e)(収量32mg、収率7%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80(s, 1H), 7.71(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.42(m, 2H), 7.38(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.18(m, 2H), 7.11(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 5.21(s, 2H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.78(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84-1.64(m, 2H), 1.02-0.93(m, 6H); MS(ES+): 458.3(M+1).

【0867】

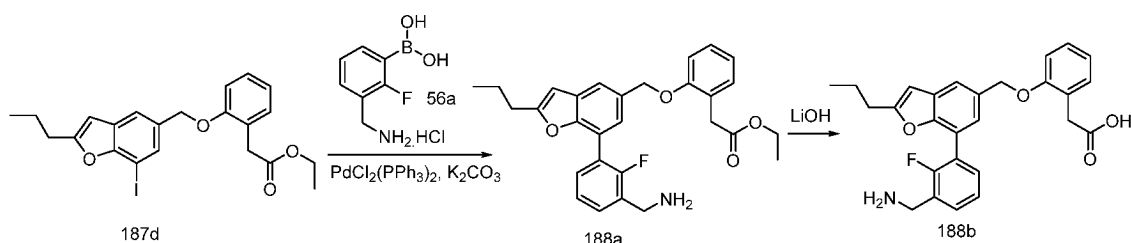
ステップ6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(187f)の調製

化合物187fは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ12mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(187e)(30mg、0.066mmol)から、水(4mL)中の水酸化リチウム水和物(10mg、0.238mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0~10%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(187f)(収量17mg、収率60%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32(s, 1H), 8.08(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16-7.00(m, 2H), 6.94(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 5.24(s, 2H), 4.00(s, 2H), 3.38(s, 2H), 2.79(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83-1.62(m, 2H), 0.98(t, J = 7.4 Hz, 3H); MS(ES+): 430.3(M+1); MS(ES-): 464.3(M+Cl); HPLC純度: 98.33%.

【0868】

スキーム-188

【化206】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(188b)の調製

ステップ1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(188a)の調製

化合物188aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキササン

(30 mL) 中の 2-(2-((7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (187d) (2.00 g、4.18 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (1.41 g、6.88 mmol)、水 (5 mL) 中の K_2CO_3 (1.90 g、13.75 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (484mg、0.69 mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM中メタノールを0~10%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (188a) (1.85 g) を得た。MS (ES+) : 476.4 (M+1) .

10

【0869】

ステップ-2 : 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (188b) の調製

化合物 188b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 30 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (188a) ((880 mg、2.03 mmol) から、水 (7 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (341 mg、8.12 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (188b) (2ステップで収量 220 mg、収率 25%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 3H), 7.74 - 7.61 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.69 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.66; MS (ES+) : 448.4 (M+1); MS (ES-) : 446.3 (M-1) & 482.4 (M+Cl); HPLC 純度 : 99.20%.

20

30

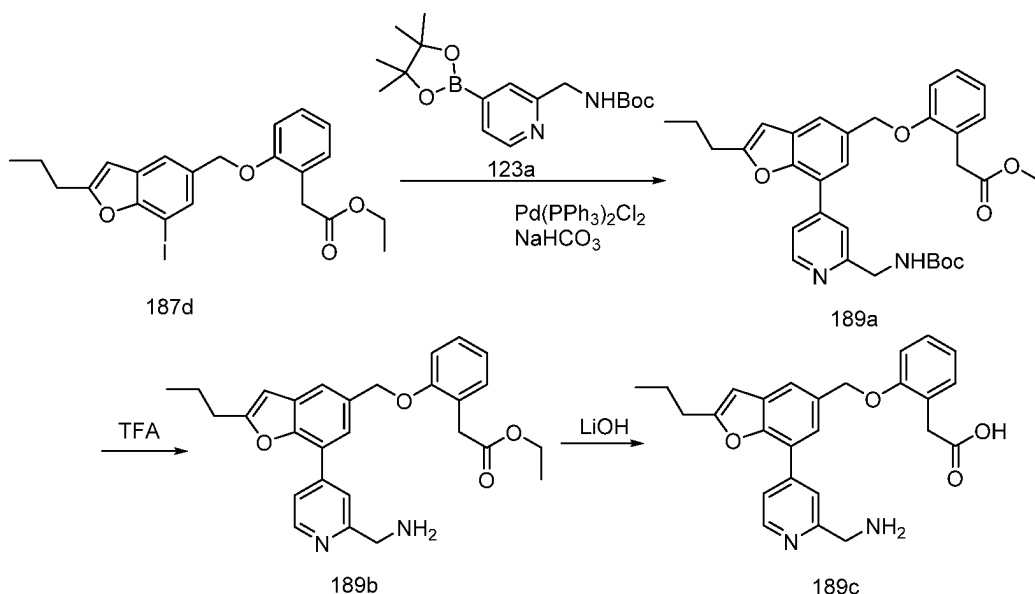
【0870】

スキーム-189

40

50

【化 2 0 7】



10

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(189c)の調製

20

ステップ-1: 2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(189a)の調製

化合物189aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-((2-((7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(187d)(844mg、1.76mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(1.18g、3.53mmol)、水(5mL)中のK₂CO₃(732mg、5.30mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(186mg、0.265mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3.5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、DCM中0~2.5%メタノールによる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(189a)(収量597mg、収率61%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.53(m, 1H), 7.49(t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.33-7.17(m, 2H), 7.13-7.08(m, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.73-6.72(m, 1H), 5.22(s, 2H), 4.32(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 2.80(t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76(h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39(s, 9H), 1.04-0.90(m, 6H); MS(ES⁺): 559.3(M+1).

30

40

【0871】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(189b)の調製

50

化合物 189b は、スキーム 1 のステップ 5 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) -2-プロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (189a) (575 mg、1.029 mmol) から、TFA (0.8 mL、10.29 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 0~10% メタノールによる溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-プロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (189b) (収量 402 mg、収率 85%) をゴム状の茶色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 13.0, 1.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.02 - 0.95 (m, 6H); MS (ES+): 459.2 (M+1).
【0872】

ステップ 3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-プロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (189c) の調製

化合物 189c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 10 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-プロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (189b) (385 mg、0.840 mmol) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (141 mg、3.36 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-プロピルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (189c) (収量 123 mg、収率 34%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.75 - 6.73 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES+): 431.2 (M+1); MS (ES-): 429.3 (M-1); HPLC 純度: 96.66%.

【0873】

スキーム 190

10

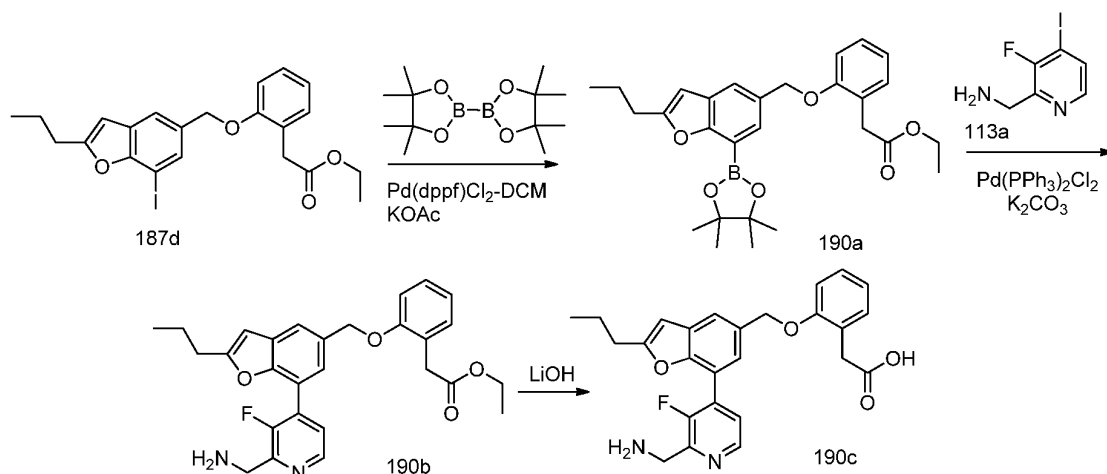
20

30

40

50

【化 2 0 8】



10

2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(190c)の調製

ステップ1: 2-((2-プロピル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(190a)の調製

20

化合物190aは、スキーム59のステップ1に報告する手順に従って、2-((7-ヨード-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(187d)(5.00g、10.45mmol)から、無水ジオキサン(120mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(3.98g、15.68mmol)、酢酸カリウム(3.08g、31.36mmol)及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (761mg、1.04mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で14時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-プロピル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(190a)(1.84g、あまり純粋でない；これをそのまま次のステップに使用)を得た。

30

【0874】

ステップ2: 2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(190b)の調製

化合物190bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の2-((2-プロピル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(190a)(1.162g、2.428mmol)から、(3-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタンアミン(113a)(0.510g、2.024mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(245mg、0.304mmol)及び水(5mL)中の K_2CO_3 (839mg、6.07mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3.5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、DCM中DMA80を0~20%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(190b)(2ステップで70mg、2.7%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52(d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.72(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7

40

50

. 60 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 – 6.71 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.70 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.02 – 0.88 (m, 6H); MS (ES+): 477.25 (M+1).
【0875】

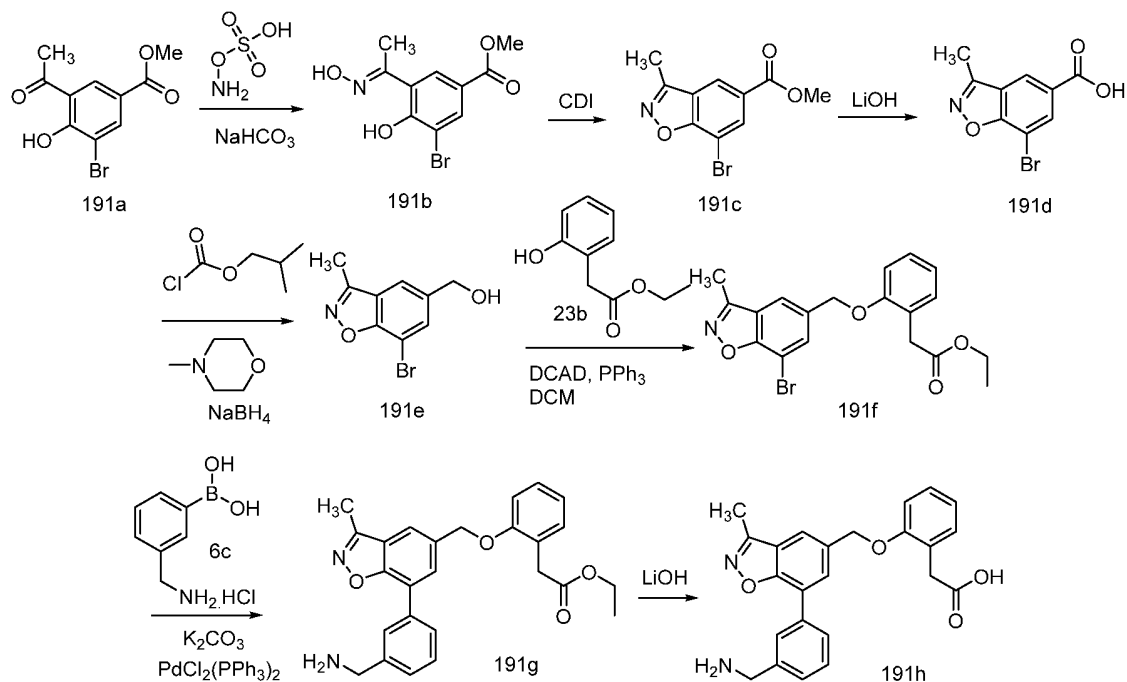
ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(190c)の調製

化合物190cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(190b)(23mg、0.546mmol) THF/MeOH(それぞれ3mL)から、水(3mL)中の水酸化リチウム-水和物(20mg、0.48mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-プロピルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(190c)(2mg、3.27%)のHCl塩を綿毛様の白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.42 (s, 3H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.78 – 2.73 (m, 2H), 1.86 – 1.56 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.55; 449.2 (M+1); HPLC純度: 91.91%.

【0876】

スキーム-191

【化 2 0 9】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(191h)の調製

ステップ-1: (E/Z)-3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)安息香酸メチル(191b)の調製

室温のエタノール(30 mL)及びジクロロメタン(30 mL)中の3-アセチル-5-ブromo-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(191a)(1 g、3.66 mmol; CAS # 160753-84-4)の溶液に、アミノオキシスルホン酸(0.621 g、5.49 mmol)を加え、24時間攪拌した。反応混合物を水(20 mL)中の重炭酸ナトリウム(1.538 g、18.31 mmol)の溶液でクエンチし、室温で6時間攪拌した。反応混合物を濾過して、分離した固体を除去し、濾液を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(E/Z)-3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)安息香酸メチル(191b)(収量700 mg、収率66.4%)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.48 (s, 1H), 12.16 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+): 290.00, 288.00 (M+1), (ES-): 288.10, 286.10 (M-1).

【0877】

ステップ-2: 7-ブromo-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルボン酸メチル(191c)の調製

テトラヒドロフラン(10 mL)中の(E/Z)-3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)安息香酸メチル(191b)(640 mg、2.221 mmol)及びカルボニルジイミダゾール(720 mg、4.44 mmol)の溶液を還流下で90分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcと水に分配し、濃HClで酸性化した。溶液をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(40 g)、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出]によっ

て精製して、7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル(191c)(収量369mg、収率62%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

【0878】

ステップ-3: 7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸(191d)の調製

化合物191dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ10mL)中の7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル(191c)(340mg、1.259mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(90mg、3.78mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸(191d)(収量313mg、収率97%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.48 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

【0879】

ステップ-4: (7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メタノール(191e)の調製

化合物191eは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸(191d)(300mg、1.172mmol)から、THF(10mL)中のN-メチルモルホリン(0.155mL、1.406mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.185mL、1.406mmol)及び水(1mL)中のNaBH₄(133mg、3.51mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(25g)、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メタノール(191e)(収量190mg、収率67%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 5.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 5.7, 0.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)。

【0880】

ステップ-5: 2-(2-((7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(191f)の調製

化合物191fは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の(7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メタノール(191e)(180mg、0.744mmol)から、トリフェニルホスフィン(215mg、0.818mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(167mg、0.929mmol)及びDCM(15mL)中のジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、300mg、0.818mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(191f)(収量190mg、収率63%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 2H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 40

6. 10, 404.05 (M+1).

【0881】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(191g)の調製

化合物191gは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-(7-ブロモ-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(191f)(187mg、0.463mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(139mg、0.740mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(48.7mg、0.069mmol)及び水(1mL)中の炭酸カリウム(192mg、1.388mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(25g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(191g)(収量30mg、収率15%)を得た。MS(ES+): 431.20 (M+1).

【0882】

ステップ-7: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(191h)の調製

化合物191hは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ5mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(191g)(25mg、0.058mmol)から、水酸化リチウム水和物(6mg、0.232mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(191h)(収量8mg、収率34%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (bs, 3H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); MS(ES+): 403.2 (M+1), (ES-): 401.3 (M-1).

【0883】

スキーム-192

10

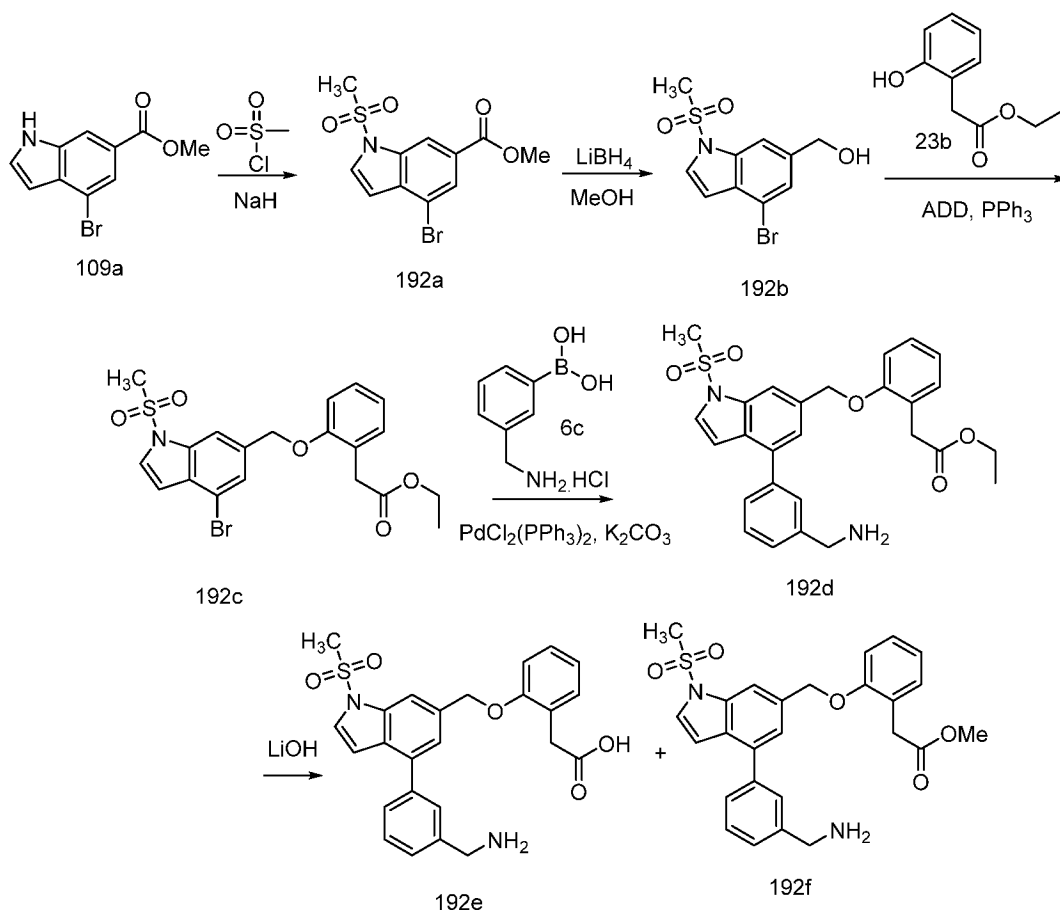
20

30

40

50

【化 2 1 0】



2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(192e)の調製

ステップ1: 4-ブromo-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(192a)の調製

化合物192aは、スキーム40のステップ1に報告する手順に従って、DMF(15mL)中の4-ブromo-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109a)(2g、7.87mmol)から、NaH(鉱油中60%、0.94g、23.61mmol)及び塩化メタンスルホニル(1.83mL、23.61mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、4-ブromo-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(192a)(収量1.4g、収率54%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.48(t, J=1.0Hz, 1H), 8.04(d, J=1.3Hz, 1H), 7.96(d, J=3.7Hz, 1H), 6.90(dd, J=3.7, 0.9Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.59(s, 3H); MS(ES-): 334.0, 332.1(M-1).

【0884】

ステップ2: (4-ブromo-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(192b)の調製

化合物192bは、スキーム76のステップ2に報告する手順に従って、THF(8mL)中の4-ブromo-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(192a)(0.8g、2.41mmol)から、LiBH₄(2.41mL、7.23mmol)及びMeOH(0.29mL、7.23mmol)を使用して、調

製した。これをワークアップすることで、(4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(192b)(収量0.57g、収率78%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (p, J = 0.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H)。

【0885】

ステップ-3: 2-(2-((4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(192c)の調製

化合物192cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、トルエン(8mL)中の(4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(192b)(0.57g、1.87mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.639g、2.436mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.44g、2.44mmol)及びトルエン(5mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)(0.62g、2.44mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~10%で40分間、次いで、10%~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(192c)(収量0.68g、収率78%)を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS (ES-): 466.1, 464.2 (M-1)。

【0886】

ステップ-4: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(192d)の調製

化合物192dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-((4-ブロモ-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(192c)(0.23g、0.49mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.14g、0.74mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(0.10g、0.74mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.05g、0.07mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~20%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(192d)(収量0.04g、収率15%)を白色固体として得た。MS (ES+): 493.2 (M+1)。

【0887】

ステップ-5: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(192e)の調製

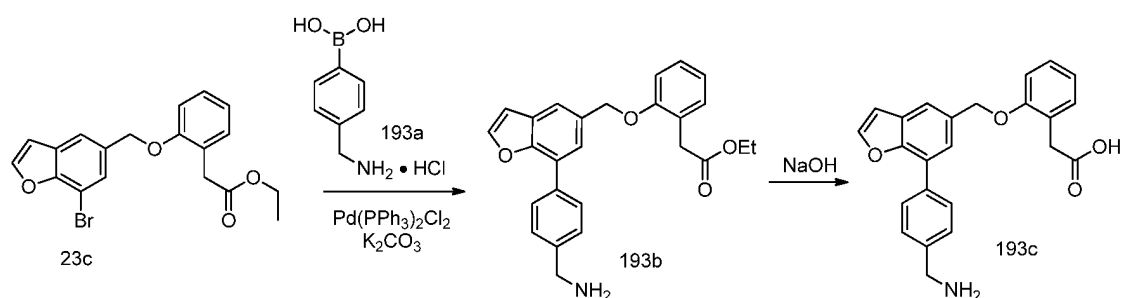
化合物192eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/

THF (3 mL、1:1) 中の 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (192d) (0.04 g、0.08 mmol) から、水 (0.5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (3 mg、0.08 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 g)、DCM 中 MeOH を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (192e) (収量 0.02 g、収率 43%) を白色固体として；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (s, 2H); MS (ES+): 465.2 (M+1), MS (ES-): 463.2 (M-1) 及び 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (192f) (収量 0.02 g、収率 58%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); MS (ES+) 479.2 (M+1).

【0888】

スキーム-193

【化211】



2-(2-((7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (193c) の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (193b) の調製

化合物 193b は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、ジオキサン (2 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 2-(2-((7-プロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (23c) (200 mg、0.514 mmol) から、(4-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩 (193a) (106 mg、0.565 mmol; CAS # 75705-21-4)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (36.1 mg、0.051 mmol) 及び K₂CO₃ (213 mg、1.541 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、80℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM 中 0~15% MeOH による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル

酢酸エチル (193b) (収量73mg、収率34%)を淡黄色の半固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ES+): 416 (M+1), 438 (M+Na).
 【0889】

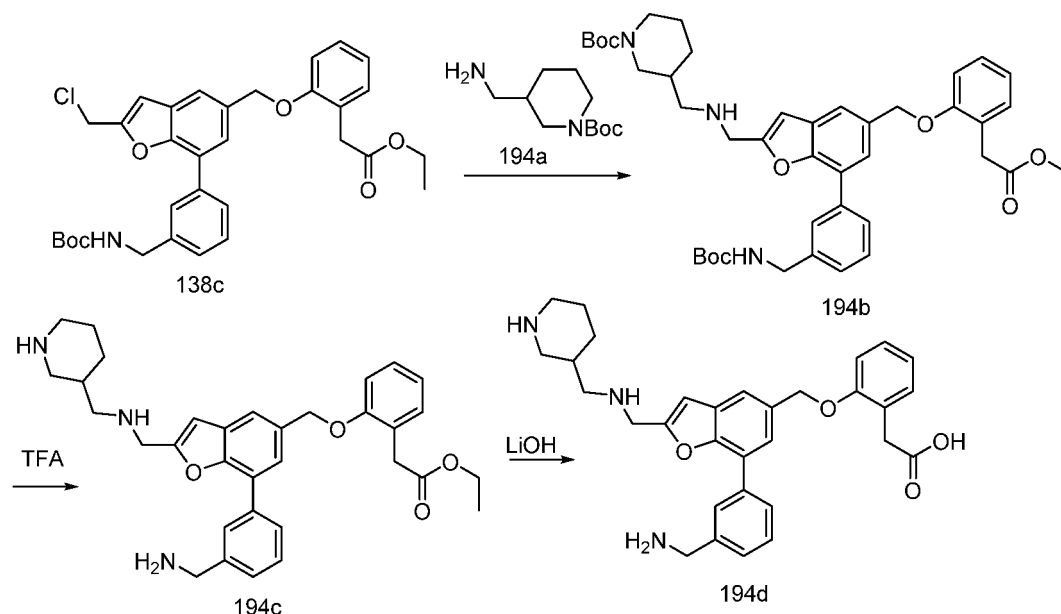
ステップ-2: 2-(2-(7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(193c)の調製

化合物193cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (1 mL) 及びMeOH (2 mL) 中の2-(2-(7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(193b) (70 mg、0.168 mmol) から、水 (1 mL) 中のNaOH (34 mg、0.842 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(193c) (収量50 mg、収率77%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (s, 3H), 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.69 – 7.59 (m, 3H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.59 (s, 2H). MS (ES+): 388 (M+1).

【0890】

スキーム-194

【化212】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2-(2-(ピペリジン-3-イ

ルメチル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (194d) の調製

ステップ-1: 3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル)-5-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル) フェノキシ) メチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (194b) の調製

化合物 194b は、スキーム-138 のステップ-4 に報告する手順に従って、ACN (5mL) 中の 2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル)-2-(クロロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (138c) (400mg、0.71mmol) 及び 3-(アミノメチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (194a) (608mg、2.84mmol; CAS # 162167-97-7) から、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル)-5-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル) フェノキシ) メチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (194b) (収量 330mg、収率 63%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.32 – 7.19 (m, 3H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 5H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 2H), 1.37 (d, J = 8.7 Hz, 18H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.17 – 1.04 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 742.4 (M+1).

【0891】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((ピペリジン-3-イルメチル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (194c) の調製

化合物 194c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10mL) 中の 3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル)-5-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル) フェノキシ) メチル) ベンゾフラン-2-イル) メチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (194b) (320mg、0.43mmol) から、TFA (0.332mL、4.31mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((ピペリジン-3-イルメチル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (194c) (収量 211mg、収率 90%) を黄色の油として得た。MS (ES+): 542.4 (M+1).

【0892】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((ピペリジン-3-イルメチル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (194d) の調製

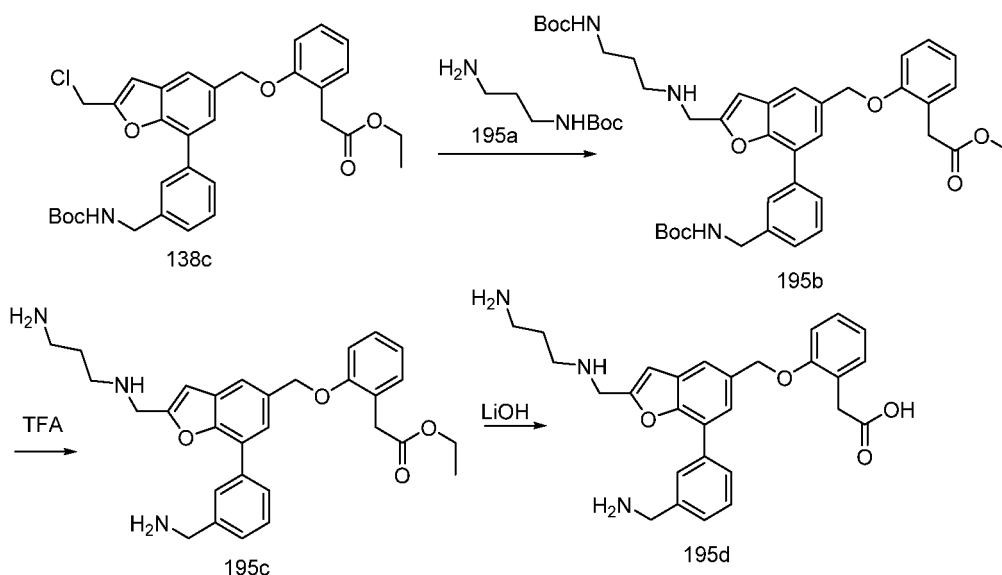
化合物 194d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (6mL) 及びメタノール (6mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((ピペリジン-3-イルメチル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (194c) (169mg、0.31mmol) か

ら、水（2.0 mL）中の水酸化リチウム水和物（17 mg、0.41 mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（50 g）、水（0.1% HCl 含有）中 ACN を 0～100% で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（（（ピペリジン-3-イルメチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（194d）（収量 58 mg、収率 36%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.26（s, 1H, D₂O 交換可能）, 10.03（s, 2H, D₂O 交換可能）, 9.40 - 9.26（m, 1H, D₂O 交換可能）, 9.23 - 9.04（m, 1H, D₂O 交換可能）, 8.66（s, 3H, D₂O 交換可能）, 8.30 - 8.22（m, 1H）, 7.97（dt, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H）, 7.78（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.72（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.61 - 7.52（m, 2H）, 7.28 - 7.17（m, 3H）, 7.09（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.90（td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H）, 5.28（s, 2H）, 4.44（s, 2H）, 4.17（d, J = 5.8 Hz, 2H）, 3.60（s, 2H）, 3.47（d, J = 10.9 Hz, 2H）, 3.15（d, J = 12.1 Hz, 1H）, 3.07 - 2.87（m, 2H）, 2.79 - 2.64（m, 2H）, 2.45 - 2.29（m, 1H）, 1.95 - 1.85（m, 1H）, 1.83 - 1.60（m, 2H）, 1.36 - 1.17（m, 1H）; MS（ES⁺）: 514.3（M+1）;（ES⁻）: 512.4（M-1）。

【0893】

スキーム-195

【化213】



2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（（（3-アミノプロピル）アミノ）メチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（195d）の調製

ステップ-1：2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）-2-（（（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）メチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（195b）の調製

化合物 195b は、スキーム-138 のステップ-4 に報告する手順に従って、ACN（5 mL）中の 2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ

メチル)フェニル)-2-(クロロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(138c)(400mg、0.71mmol)及び(3-アミノプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(195a)(494mg、2.84mmol;CAS#75178-96-0)から調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(195b)(収量368mg、収率74%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78-7.70(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.52-7.43(m, 3H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.24-7.18(m, 1H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95-6.87(m, 1H), 6.82-6.75(m, 2H), 5.76(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.22(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.96(q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.61-2.52(m, 2H), 1.55(q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.39(s, 9H), 1.34(s, 9H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 702.4(M+1).

10

【0894】

20

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(3-アミノプロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(195c)の調製

化合物195cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(195b)(365mg、0.52mmol)から、TFA(0.40mL、5.20mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(3-アミノプロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(195c)を透明な油として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS(ES⁺) 502.3(M+1).

30

【0895】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(3-アミノプロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(195d)の調製

化合物195dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(6mL)及びメタノール(6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(3-アミノプロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(195c)(266mg、0.53mmol)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(28.9mg、0.69mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(3-アミノプロピル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(195d)(収量138mg、収率55%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26(s, 1H, D₂O交換可能), 9.82(s, 2H, D₂O交換可能), 8.52(s, 3H, D₂O交換可能), 8.16-8.13(m, 1H, D₂O交換可能), 8.12-7.98(m, 3H), 7.79(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.6 Hz, 1H),

40

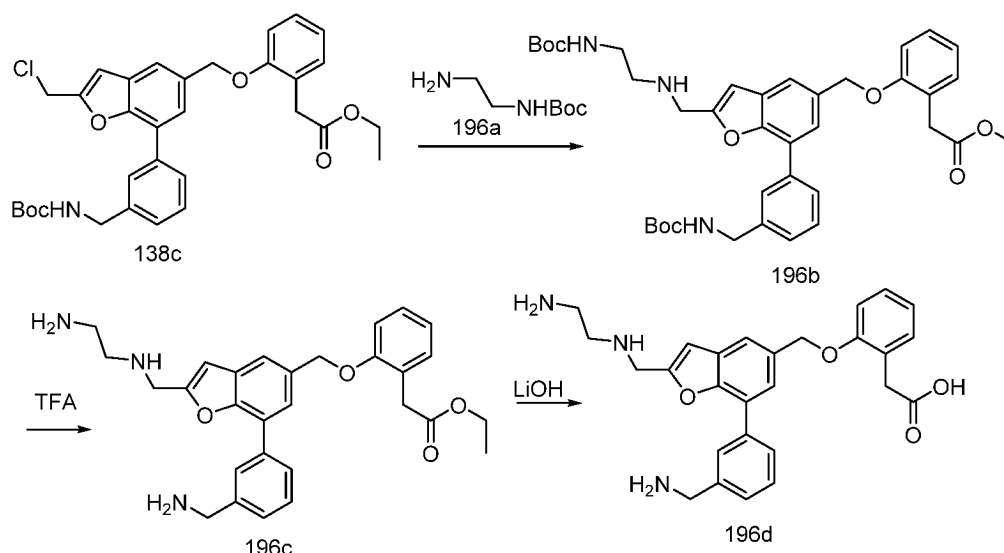
50

7.65 – 7.47 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 2H); MS (ES+): 474.3 ($M+1$); (ES-): 472.4 ($M-1$).

【0896】

スキーム-196

【化214】



2-((2-((2-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(196d)の調製

ステップ-1: 2-((2-((2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)メチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(196b)の調製

化合物196bは、スキーム-138のステップ-4に報告する手順に従って、ACN(5mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(クロロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(138c)(400mg、0.709mmol)及び(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(196a)(454mg、2.84mmol; CAS# 57260-73-8)から調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)メチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(196b)(収量323mg、収率66%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.99 – 3.79 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.04 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz

z, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 688.4 (M+1).

【0897】

ステップ2: 2-(2-((2-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(196c)の調製

化合物196cは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-((2-((2-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)メチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(196b)(318mg、0.46mmol)から、TFA(0.36mL、4.62mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-((2-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(196c)(収量224mg、収率99%)を透明な油として得た。MS (ES+): 488.3 (M+1).

【0898】

ステップ3: 2-(2-((2-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(196d)の調製

化合物196dは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、THF(6mL)及びメタノール(6mL)中の2-(2-((2-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(196c)(185mg、0.38mmol)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(20.70mg、0.49mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((2-((2-アミノエチル)アミノ)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(196d)(収量90mg、収率52%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H, D₂O交換可能), 10.45 (s, 2H, D₂O交換可能), 8.61 (d, J = 30.3 Hz, 6H, D₂O交換可能), 8.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.33 (s, 4H); MS (ES+): 460.2 (M+1); (ES-): 458.4 (M-1).

【0899】

スキーム197

10

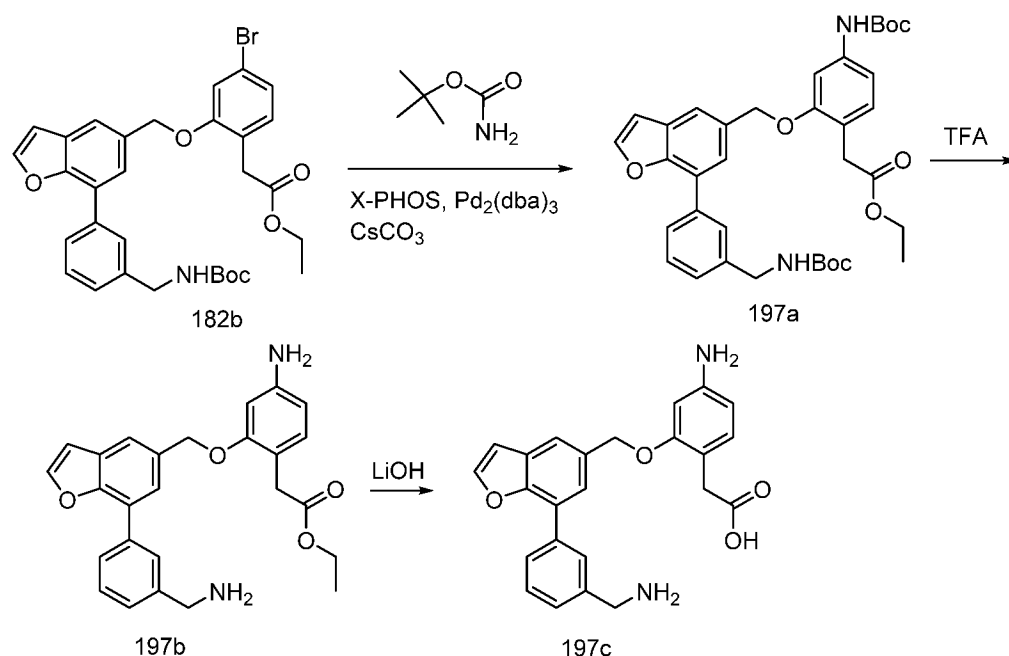
20

30

40

50

【化 2 1 5】



10

20

2-((4-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(197c)の調製

ステップ-1: 2-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(197a)の調製

トルエン(10mL)中の2-((4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.250g、0.421mmol)の脱気溶液に、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(X-PHOS、0.020g、0.042mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(0.074g、0.631mmol)、Pd₂(dba)₃(0.019g、0.021mmol)、炭酸セシウム(0.137g、0.421mmol)を加え、混合物を95℃で16時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、Celiteパッドで濾過し、CeliteパッドをEtOAc(2×50mL)ですすいだ。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(197a)(収量0.221g、収率83%)を淡茶色の口ウ状物質として得た。MS(ES⁺): 531.3(M+1, -Boc)。

30

40

【0900】

ステップ-2: 2-((4-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(197b)の調製

化合物197bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(197a)(0.201g、0.319mmol)から、TFA(0.491mL、6.37mmol)を使用して、調製した。こ

50

れをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル12g、DCM中メタノールを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(4-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(197b)(収量0.102g、収率59%)の淡黄色の固体をTFA塩として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (bs, 3H, D₂O交換可能), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 3H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.16 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -73.82; MS(ES+): 431.20 (M+1).

【0901】

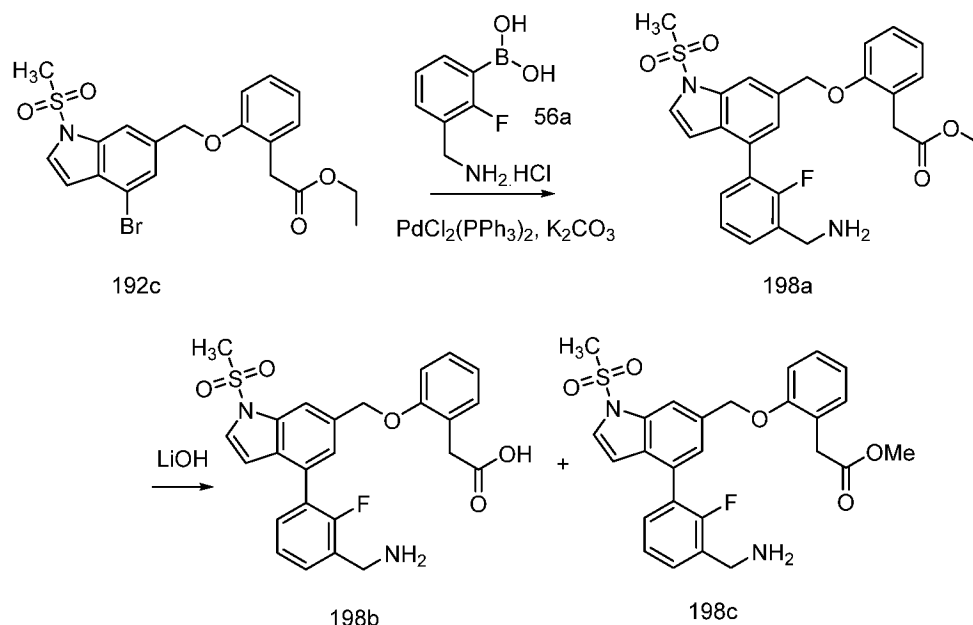
ステップ-3: 2-(4-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(197c)の調製

化合物197cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4mL)及びメタノール(8mL)中の2-(4-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(197b)(0.090g、0.209mmol)から、2M LiOH(0.523mL、1.045mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル12g、DCM中メタノールを0～100%で用いる溶出〕によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(4-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(197c)(収量0.036g、収率43%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (bs, 1H, D₂O交換可能), 10.12 (bs, 2H, D₂O交換可能), 8.53 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.14 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H); MS(ES+): 403.2 (M+1); MS(ES-): 401.3 (M-1); HPLC純度: 99.34%.

【0902】

スキーム-198

【化 2 1 6】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (198b) の調製
 ステップ - 1 : 2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (198a) の調製

化合物 198a は、スキーム - 1 のステップ - 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2 - (2 - ((4 - ブロモ - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (192c) (0.23 g、0.49 mmol) から、(3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) ボロン酸塩酸塩 (56a) (0.15 g、0.74 mmol)、水 (2 mL) 中の K_2CO_3 (0.10 g、0.74 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0.05 g、0.07 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、85℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 MeOH を 0 ~ 20% で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (198a) (収量 0.17 g、収率 67%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 - 7.09 (m, 5H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 6.61 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+) : 511.2 (M+1); MS (ES-) : 509.3 (M-1).

【0903】

ステップ - 2 : 2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (198b) の調製

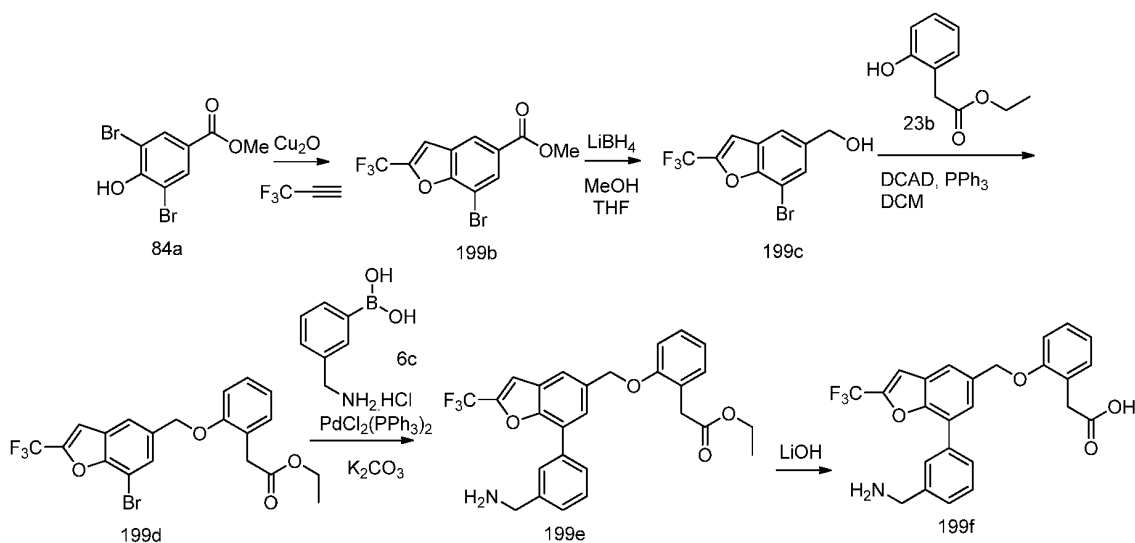
化合物 198b は、スキーム - 1 のステップ - 6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (4 mL、1 : 1) 中の 2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオ

ロフェニル) - 1 - (メチルスルホニル) - 1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (198a) (0.13 g、0.25 mmol) から、水 (1.0 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.02 g、0.50 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (198b) (収量0.05 g、収率40%) を白色固体として; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.51 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120.18; MS (ES $^+$) 483.2 (M+1), MS (ES $^-$) 481.3 (M-1) 及び2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸メチル (198c) (収量0.03 g、収率22%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.67 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.44 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120.43; MS (ES $^+$): 497.2 (M+1).

[0904]

スキーム-199

[化217]



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (199f) の調製

ステップ-1: 7-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-カルボン

酸メチル (199b) の調製

化合物199bは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン (100mL) 中の3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (84a) (25g、81mmol; CAS: 41727-47-3) から、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-イン (8g、85mmol; CAS# 661-54-1) 及び酸化銅 (I) (11.5g、80mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (220g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出] によって精製することで、7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (199b) (収量9.4g、収率36%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -63.74.

【0905】

ステップ-2: (7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (199c) の調製

化合物199cは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF (36mL) 中の7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (199b) (3g、9.29mmol) から、LiBH₄ (7mL、4M、28.0mmol) 及びMeOH (1.12mL、27.7mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80g)、ヘキサン中EtOAcを10~60%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (150g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、(7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (199c) (収量1.85g、収率68%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.62 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -63.49.

【0906】

ステップ-3: 2- (2- ((7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (199d) の調製

化合物199dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (35mL) 中の(7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (199c) (1.80g、6.10mmol) から、トリフェニルホスフィン ((1.67g、6.37mmol)、2- (2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (1.40g、7.77mmol) 及びDCM (8mL) 中のジー (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、2.53g、6.89mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (199d) (収量2.28g、収率82%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -63.53.

【0907】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(199e)の調製

化合物199eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(199d)(360mg、0.787mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(159mg、1.053mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (345mg、2.496mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(84mg、0.120mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(199e)(収量297mg、収率78%)を淡黄色の油として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって更に精製することで、化合物199eのHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 3H), 7.90 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 3H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -63.34. MS (ES+): 484.2 (M+1).

【0908】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(199f)の調製

化合物199fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(199e)(200mg、0.414mmol)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(84mg、2.0mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(199f)(収量43mg、収率23%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (s, 1H), 8.66 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 4H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (s, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -63.37. MS (ES+): 456.2 (M+1); MS (ES-): 454.3 (M-1).

【0909】

スキーム-200

10

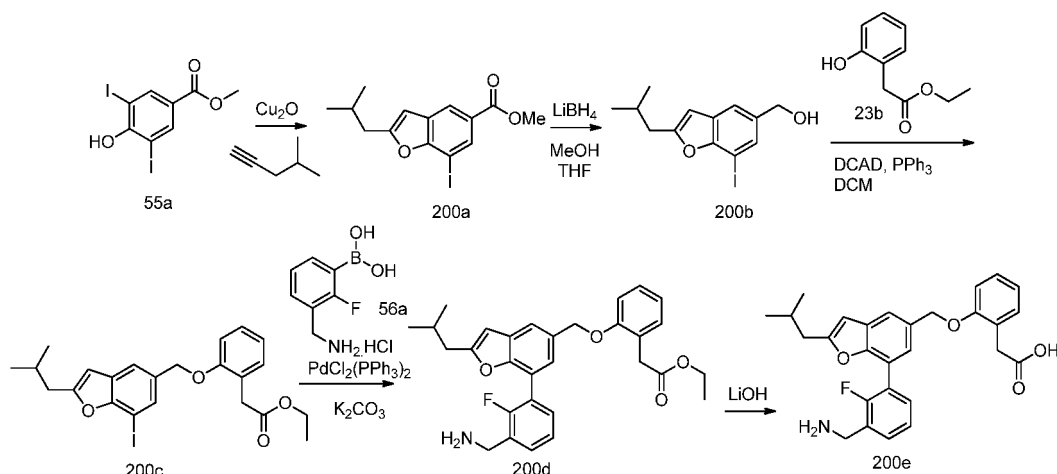
20

30

40

50

【化 2 1 8】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(200e)の調製

ステップ1: 7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(200a)の調製

20

化合物200aは、スキーム55のステップ1に報告する手順に従って、ピリジン(50mL)中の4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル(55a)(16.80g、41.6mmol)から、4-メチルペンター-1-イン(4.90mL、41.6mmol)及び酸化銅(I)(2.98g、20.8mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(200a)(収量6.57g、収率44%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.15(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.91-6.88(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.73-2.70(m, 2H), 2.13-1.95(m, 1H), 0.97(d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 6H).

30

【0910】

ステップ2: (7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(200b)の調製

化合物200bは、スキーム76のステップ2に報告する手順に従って、THF(60mL)中の7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(200a)(6.28g、17.53mmol)から、 LiBH_4 (17.53mL、35.1mmol)及びMeOH(1.419mL、35.1mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~25%で用いる溶出]によって精製することで、(7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(200b)(収量5.73g、収率99%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.51(m, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 6.73-6.72(m, 1H), 5.25(t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.51(d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H), 2.66(dd, $J = 7.0, 0.8\text{ Hz}$, 2H), 2.12-1.94(m, 1H), 0.95(d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 6H).

40

【0911】

ステップ3: 2-((7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(200c)の調製

化合物200cは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(

50

100 mL) 中の (7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メタノール (200b) (5.60 g、16.96 mmol) から、トリフェニルホスフィン (6.23 g、23.75 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (4.28 g、23.75 mmol) 及び DCM (10 mL) 中のジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、8.72 g、23.75 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中 EtOAc を 0~20% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (200c) (収量 6.17 g、収率 74%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.68 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.95 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+): 515.1 (M+Na).

[0912]

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (200d) の調製

化合物 200d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の 2-(2-(7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (200c) (750 mg、1.523 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (469 mg、2.285 mmol)、水 (5 mL) 中の K₂CO₃ (632 mg、4.57 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (1.231 g、1.523 mmol) を使用し、100℃で 3.5 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM 中 DMA80 を 0~20% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (200d) (79 mg) を得た。MS (ES+): 490.3 (M+1).

[0913]

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (200e) の調製

化合物 200e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 5 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (200d) (70 mg、0.143 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (24 mg、0.572 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (200e) (2 ステップで 16 mg、2.5%) の HCl 塩を綿毛様の白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 3H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.15 (s, 2H),

10

20

30

40

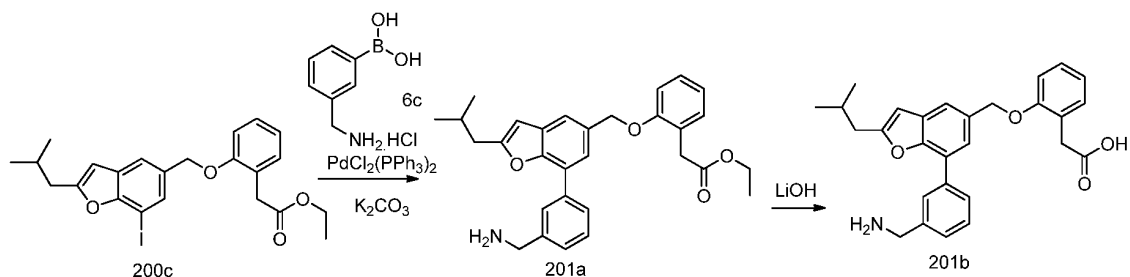
50

3.57 (s, 2H), 2.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.16 – 1.87 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.68; MS (ES+): 462.2 (M + 1); HPLC 純度: 99.57%.

【0914】

スキーム-201

【化219】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(201b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(201a)の調製

化合物201aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-((2-((7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(200c)(1.0g、2.031mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(0.571g、3.05mmol)、水(5mL)中の K_2CO_3 (0.842g、6.09mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.214g、0.305mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(40g)、DCM中10%MeOHによる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(201a)(610mg)を茶色の油として得た。MS (ES+): 472.3 (M + 1).

20

30

【0915】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(201b)の調製

化合物201bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ10mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(201a)(560mg、1.187mmol)から、水(10mL)中の水酸化リチウム-水和物(199mg、4.75mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(201b)(2ステップの93mg、11%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.55 (s, 3H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (dt, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H)

40

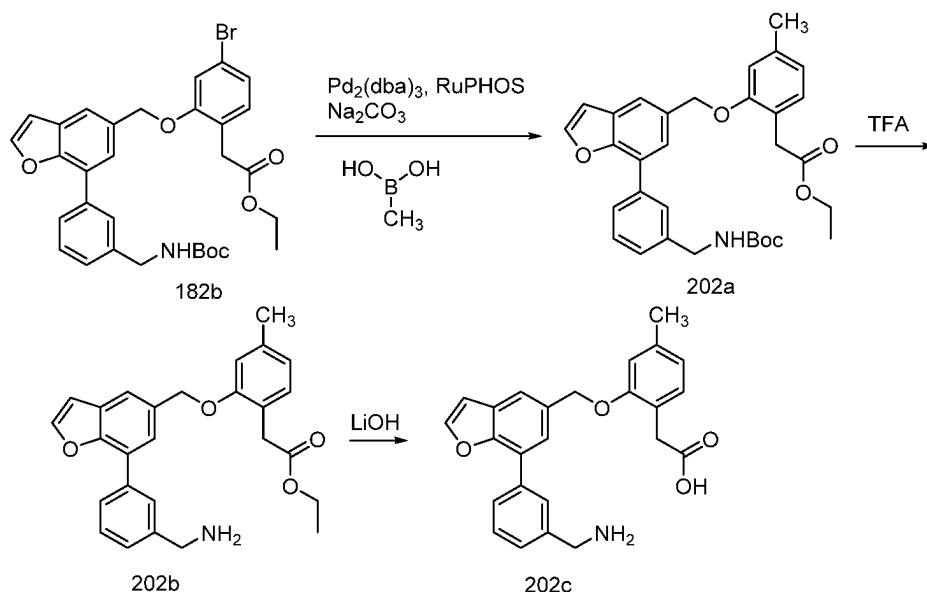
50

, 5.24 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.70 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 – 1.89 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+): 444.3 (M + 1), MS (ES-): 442.3 (M - 1); HPLC 純度: 99.80%.

【0916】

スキーム-202

【化220】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(202c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(202a)の調製

トルエン(20mL)及び水(2mL)中の Na_2CO_3 (0.214g、2.02mmol)の溶液の2-((4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.306g、0.515mmol)、メチルボロン酸(0.046g、0.772mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(RuPHOS)(0.024g、0.051mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.024g、0.026mmol)の混合物を脱気し、窒素を充填した。反応混合物を100℃で10時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAc(100mL)及びブライン(50mL)で希釈した。水層を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(202a)(収量0.183g、収率67%)を淡黄色の口状物質として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 3H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3

. 56 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.2 (M+1, -Boc).
【0917】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(202b)の調製

化合物202bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20 mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(202a)(0.172 g、0.325 mmol)から、TFA(0.5 mL、6.5 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12 g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(202b)(収量0.053 g、0.123 mmol、収率38.0%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 430.25 (M+1); MS (ES-): 428.30 (M-1).

【0918】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(202c)の調製

化合物202cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4 mL)及びメタノール(8 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(202b)(0.05 g、0.116 mmol)から、LiOH(2M、0.582 mL、1.164 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12 g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(202c)(収量0.022 g、収率47%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (bs, 3H, D₂O交換可能), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ES+): 402.20 (M+1); MS (ES-): 400.30 (M-1).

【0919】

スキーム-203

10

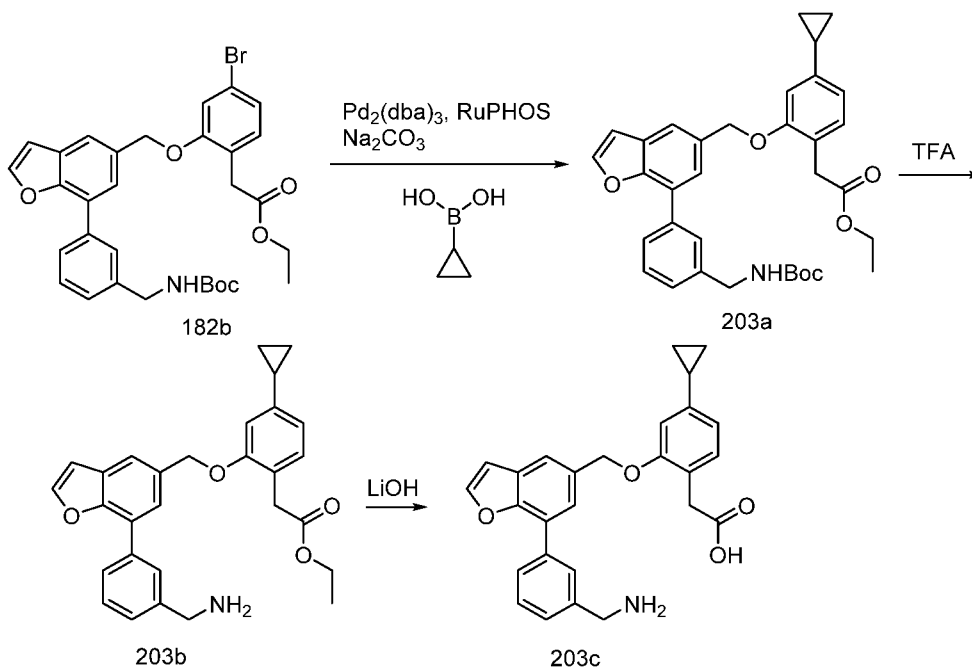
20

30

40

50

【化 2 2 1】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸(203c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル(203a)の調製

化合物203aは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、トルエン(20mL)及び水(2mL)中の Na_2CO_3 (0.178g、1.682mmol)の溶液中の2-((4-ブromo-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.250g、0.421mmol)から、シクロプロピルボロン酸(0.054g、0.631mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(RuPHOS)(0.020g、0.042mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.019g、0.021mmol)を使用し、100℃で10時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル(203a)(収量0.208g、収率89%)をロウ状の白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.08(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.77-7.73(m, 2H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.55(d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54-7.43(m, 1H), 7.30(d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.11-7.01(m, 2H), 6.82(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.62(dd, $J = 7.7, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 4.22(d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 3.89(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.55(s, 2H), 1.97-1.81(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.22-1.13(m, 3H), 0.95-0.89(m, 2H), 0.73-0.64(m, 2H); MS(ES+): 456.30(M+1, Boc損失)。

【0920】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル(203b)の調製

化合物203bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル(203a)(0.200g、0.360mmol)から、TFA(0.555mL、7.20mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、30g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル(203b)(収量0.102g、収率62%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (bs, 3H, D₂O交換可能), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.02 - 0.87 (m, 5H), 0.73 - 0.62 (m, 2H); MS (ES+): 456.27 (M+1), MS (ES-): 454.20 (M-1); HPLC純度: 93.97%.

[0921]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸(203c)の調製

化合物203cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4mL)及びメタノール(8mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸エチル(203b)(0.083g、0.182mmol)から、2M LiOH(0.455mL、0.911mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロプロピルフェニル)酢酸(203c)(収量0.003g、収率3.85%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 6.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 0.94 - 0.80 (m, 2H), 0.67 - 0.57 (m, 2H); MS (ES+): 428.2 (M+1); MS (ES-): 426.30 (M-1).

[0922]

スキーム-204

10

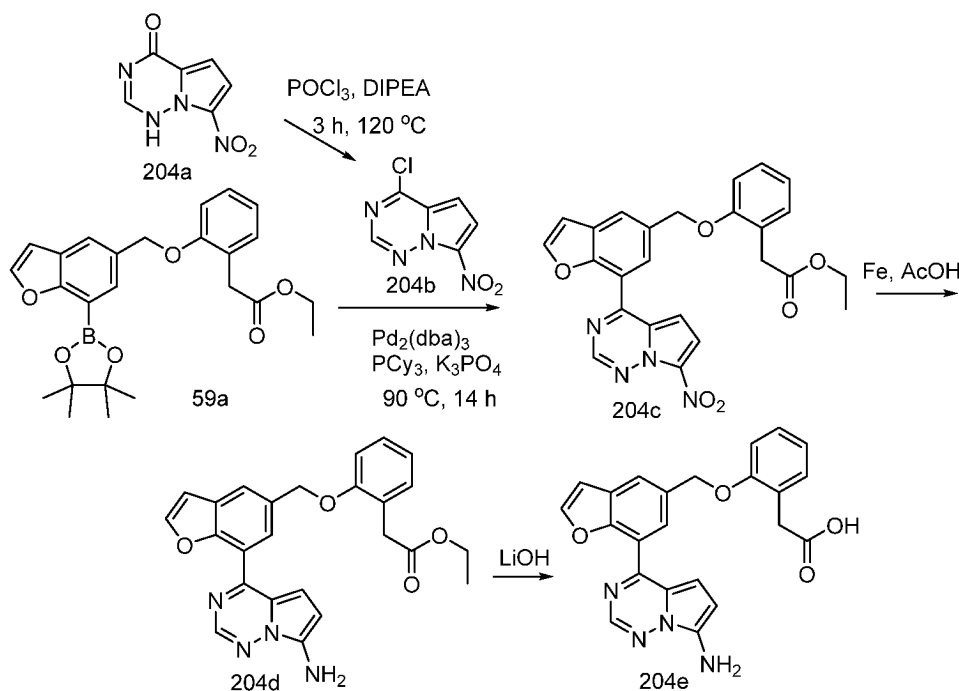
20

30

40

50

【化 2 2 2】



2-((7-(7-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(204e)の調製

ステップ1: 4-クロロ-7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(204b)の調製

トルエン(20.0 mL)中の7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4(1H)-オン(204a)(1.0 g、5.55 mmol、CAS#1620778-25-7; PCT国際出願第2014115171号においてKumar, Pradeep et al.によって報告されている手順に従って調製)の攪拌溶液に、 POCl_3 (3.0 mL)、DIPEA(6.0 mL)を加え、120 °Cで3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水(20 mL)中に注ぎ入れ、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を NaHCO_3 飽和溶液(50.0 mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、n-ヘキサン中EtOAc(0~20%)による溶出]によって精製して、4-クロロ-7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(204b)(0.63 g、57%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)。

【0923】

ステップ2: 2-((7-(7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(204c)の調製

化合物204cは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(20 mL)中の2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(1.0 g、2.29 mmol)から、4-クロロ-7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(204b)(0.54 g、2.75 mmol; CAS#58971-11-2)、DMW(2.0 mL)中のリン酸三カリウム(0.9 g、4.58 mmol)の溶液、トリシクロヘキシルホスフィン(0.12 g、0.45 mmol)

ol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.31 g、0.34 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、密閉管中、90℃で14時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、*n*-ヘキサン中 EtOAc (0~20%) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (204c) (0.135 g、13%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.93 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 473.2 (M+1).

[0924]

ステップ-3: 2-(2-(7-(7-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (204d) の調製

0℃の AcOH (1 mL) 中の 2-(2-(7-(7-ニトロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (204c) (19 mg、0.04 mmol) の溶液に、鉄粉 (19 mg、0.34 mmol) を加えた。混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA/DCM、0~30% による溶出] によって精製して、2-(2-(7-(7-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (204d) (8 mg、45%) を黄色の泡として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 443.2 (M+1).

[0925]

ステップ-4: 2-(2-(7-(7-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (204e) の調製

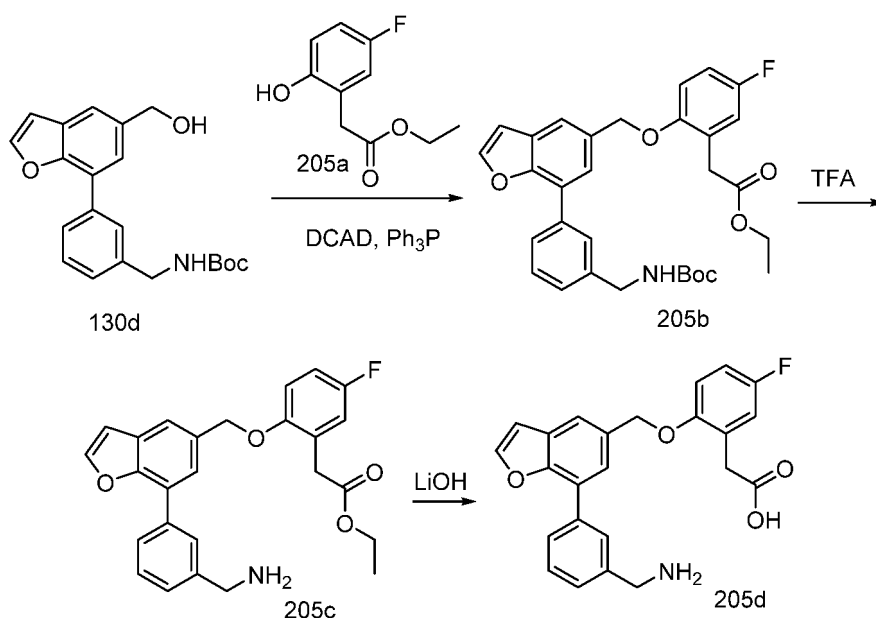
化合物 204e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6 mL) 中の 2-(2-(7-(7-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (204d) (94 mg、0.212 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (51 mg、2.13 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(7-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (204e) (収量 17 mg、収率 9%) の HCl 塩をオレンジ色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , D₂O 交換) δ 8.72 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 22.3$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 42.4$ Hz, 2H), 7.36 - 6.99 (m, 4H), 6.91

(t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 6.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 415.1 ($M+1$); MS (ES-): 413.2 ($M-1$). HPLC純度: 97.4%.

【0926】

スキーム-205

【化223】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸(205d)の調製

ステップ1: 2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸エチル(205b)の調製

化合物205bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(8mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(250mg、0.707mmol)から、トリフェニルホスフィン(195mg、0.743mmol)、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(205a)(147mg、0.743mmol)及びジアゼン-1,2-ジカルボン酸E-ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、273mg、0.743mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル40g、ヘキサン中酢酸エチルを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸エチル(205b)(収量220mg、収率58%)を茶色っぽい固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 2.$

10

20

30

40

50

2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0927】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(205c)の調製

化合物205cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(205b)(140mg、0.262mmol)から、TFA(121μl、1.574mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(205c)(収量0.14g、収率98%)のTFA塩を固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 3H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 3H), 7.20 - 7.03 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0928】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(205d)の調製

化合物205dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3 mL)及びメタノール(2.25mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(205c)(0.14g、0.256mmol)から、水(3.00mL)中の水酸化リチウム水和物(107mg、2.56mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(205d)(収量60mg、0.136mmol、収率53.1%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); MS(ES⁺): 406.2 (M+1); (ES⁻): 404.3 (M-1).

【0929】

スキーム-206

10

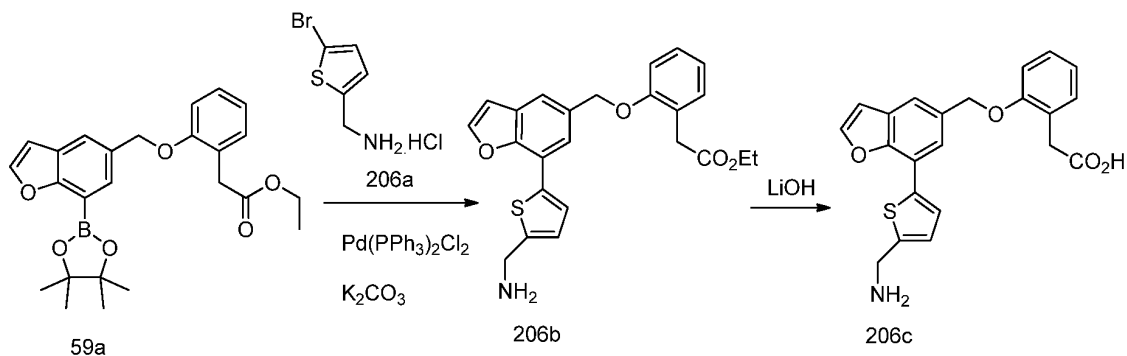
20

30

40

50

【化 2 2 4】



10

2-((7-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(206c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(206b)の調製

化合物206bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(9mL)中の2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(520mg、1.192mmol)から、(5-ブロモチオフェン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(206a)(300mg、1.311mmol; CAS#1001414-56-7)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(125mg、0.179mmol)、水(1mL)中の K_2CO_3 (659mg、4.77mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で14時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(206b)(収量250mg、収率50%)を茶色っぽい油状の残渣として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.60(s, 3H), 8.18(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.11(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.30(s, 2H), 3.96(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 1.01(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

30

【0930】

ステップ-2: 2-((7-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(206c)の調製

化合物206cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ5mL)中の2-((7-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(206b)(150mg、0.356mmol)から、水(3mL)中の水酸化リチウム-水和物(149mg、3.56mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(5-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(206c)(収量118mg、収率46%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300MHz

40

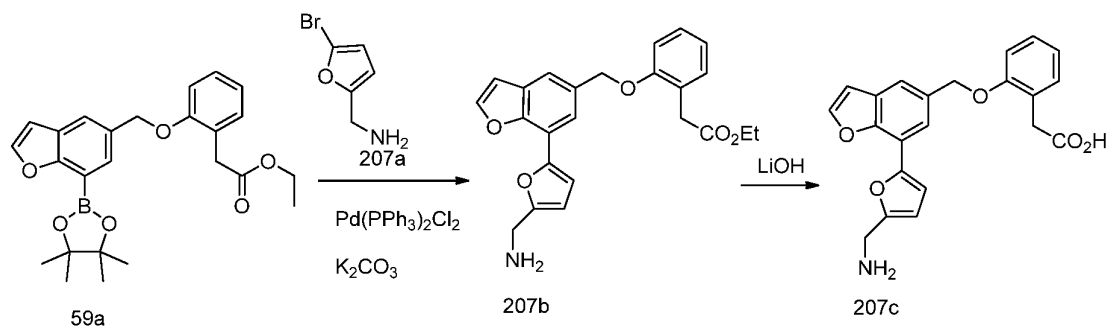
50

, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES $^-$): 392.2 (M -1).

【0931】

スキーム-207

【化225】



2-((7-(5-(アミノメチル)フラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(207c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(5-(アミノメチル)フラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(207b)の調製

化合物207bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソラン(9mL)中の2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(458mg、1.050mmol)から、(5-ブロモフラン-2-イル)メタンアミン(207a)(194mg、1.102mmol; CAS# 263169-37-5)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(111mg、0.157mmol)、水(1mL)中の K_2CO_3 (450mg、3.25mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で14時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(5-(アミノメチル)フラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(207b)(収量200mg、収率47.0%)を黄色の泡として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.45 – 6.42 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0932】

ステップ-2: 2-((7-(5-(アミノメチル)フラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(207c)の調製

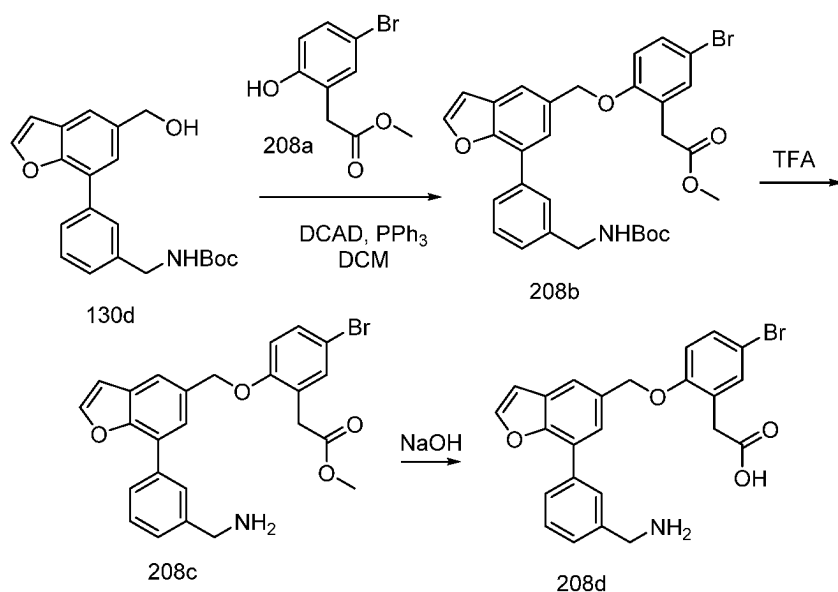
化合物207cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ3mL)中の2-((7-(5-(アミノメチル)フラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(207b)(200

mg、0.493 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (207 mg、4.93 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(5-(アミノメチル)フラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (207c) (収量 6 mg、収率 3%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 3H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 7.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.60 (s, 2H).

【0933】

スキーム-208

【化226】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ブロモフェニル)酢酸 (208d) の調製

ステップ-1: 2-(5-ブロモ-2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (208b) の調製

化合物 208b は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (130d) (1167 mg、3.30 mmol) から、トリフェニルホスフィン (953 mg、3.63 mmol)、2-(5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (208a) (850 mg、3.47 mmol) 及び ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (1334 mg、3.63 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 40 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(5-ブロモ-2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (208b) (収量 950 mg、1.637 mmol、収率 49.5%) を茶色っぽい非晶質固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J

= 2.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 13.0, 2.1 Hz, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

【0934】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ブロモフェニル酢酸メチル(208c)の調製

化合物208cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の2-(5-ブロモ-2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸メチル(208b)(400mg、0.689mmol)から、TFA(531 μ L、6.89mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、DCM中メタノールを0~20%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ブロモフェニル酢酸メチル(208c)(収量0.32g、収率78%)を固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

【0935】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ブロモフェニル酢酸(208d)の調製

化合物208dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4 mL)及びメタノール(3 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ブロモフェニル酢酸メチル(208c)(350mg、0.589mmol)から、水(4.0 mL)中の水酸化リチウム水和物(173mg、4.12mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ブロモフェニル酢酸(208d)(収量200mg、収率73%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.61 (s, 2H).

【0936】

スキーム-209

10

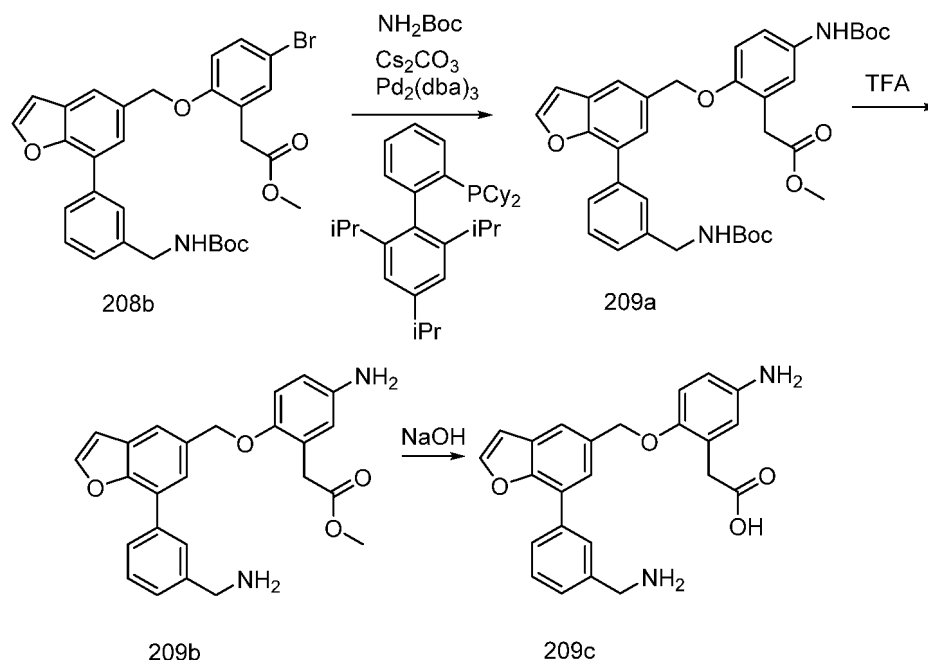
20

30

40

50

【化 2 2 7】



10

20

2-((5-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(209c)の調製

ステップ-1: 2-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(209a)の調製

トルエン(6mL)中の2-((5-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(208b)(400mg、0.689mmol)の混合物に、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(X-PHOS、0.032g、0.067mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(121mg、1.034mmol)及び炭酸セシウム(225mg、0.689mmol)を加え、窒素パージで15分間脱気した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.6mg、0.034mmol)を加え、混合物を更に10分間脱気した。混合物を95℃で16時間攪拌しながら加熱し、室温まで冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、Celiteパッドで濾過した。CeliteパッドをEtOAc(2×50mL)ですすぎ、濾液を乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-((5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(209a)(収量0.300g、収率71%)を淡茶色の泡として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.15(s, 1H), 8.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.67(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.43(m, 1H), 7.37-7.21(m, 3H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.22(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.47(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.39(s, 9H).

30

40

【0937】

ステップ-2: 2-((5-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベ

50

ンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(209b)の調製

化合物209bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の2-(5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(209a)(300mg、0.486mmol)から、TFA(0.375mL、4.86mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~20%で用いる溶出]によって精製することで、2-(5-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(209b)(収量0.23g、収率73%)を固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(s, 3H), 8.28(s, 3H), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90(dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.50(m, 3H), 7.16-6.99(m, 4H), 5.22(s, 2H), 4.16(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.48(s, 3H).

【0938】

ステップ-3: 2-(5-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(209c)の調製

化合物209cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3 mL)及びメタノール(2 mL)中の2-(5-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(209b)(220mg、0.341mmol)から、水(3 mL)中の水酸化リチウム水和物(143mg、3.41mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(5-アミノ-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(209c)(収量130mg、収率80%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38(s, 1H), 9.85(s, 3H), 8.39(s, 3H), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.92(dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.51(m, 3H), 7.19(d, J = 2.7 Hz, 3H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.14(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65(s, 2H).

【0939】

スキーム-210

10

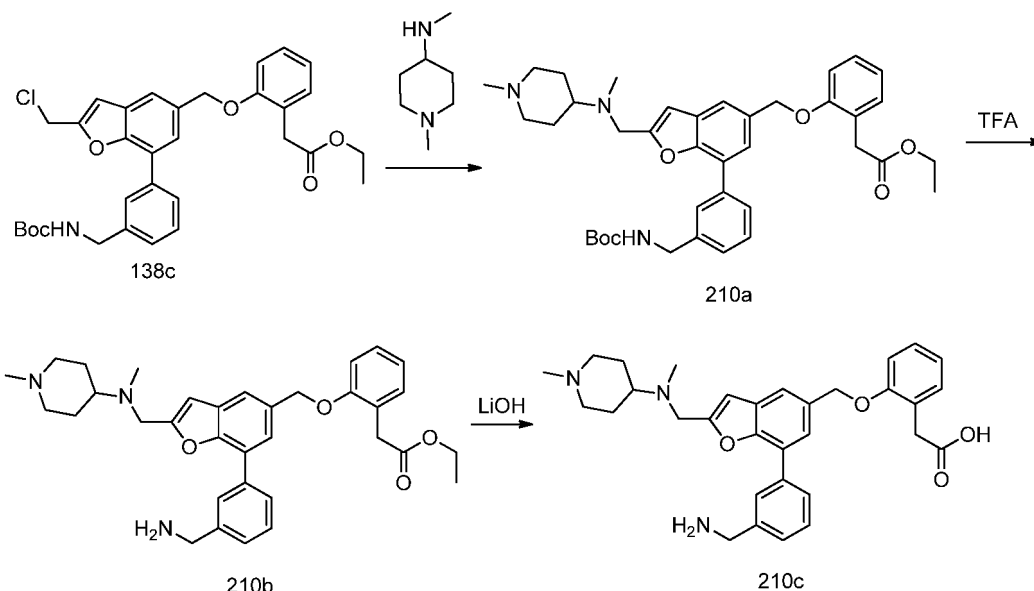
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(210c)の調製

20

ステップ1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(210a)の調製

化合物210aは、スキーム138のステップ4に報告する手順に従って、ACN(10mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(クロロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(138c)(450mg、0.80mmol)及びN,1-ジメチルピペリジン-4-アミン(113mg、0.88mmol)から調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(210a)(収量230mg、収率44%)を透明な油として得た。MS(ES+): 656.4(M+1)。

30

【0940】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(210b)の調製

40

化合物210bは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(210a)(223mg、0.34mmol)から、TFA(0.26mL、3.40mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(210b)(収量122mg、収率65%)を透明な油として得た。MS(ES+): 556.4(M+1)。

【0941】

50

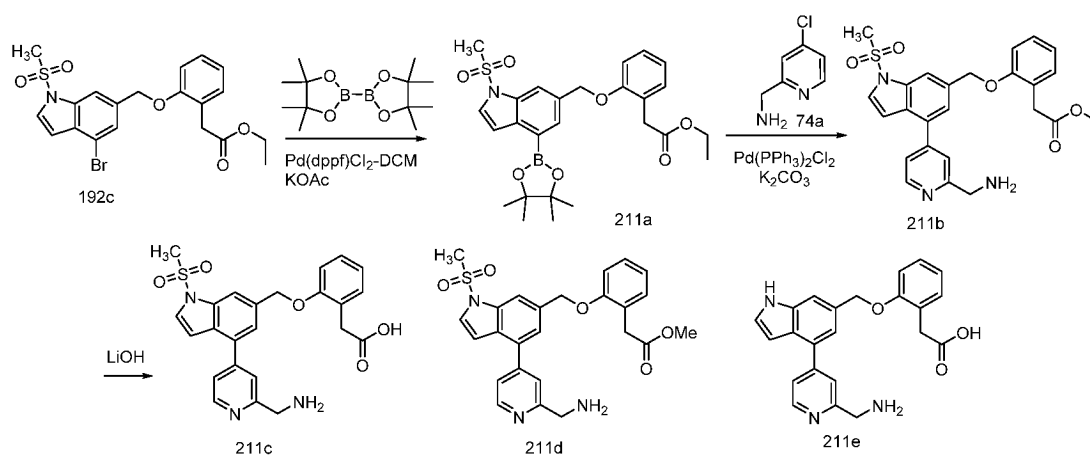
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(210c)の調製

化合物210cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(6 mL)及びメタノール(6 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(210b)(120 mg、0.22 mmol)から、水(2.0 mL)中の水酸化リチウム-水和物(21 mg、0.86 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(210c)(収量30 mg、収率26%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27(s, 1H, D₂O交換可能), 11.90(s, 1H, D₂O交換可能), 10.92(s, 1H, D₂O交換可能), 8.65(s, 3H, D₂O交換可能), 8.23(s, 1H), 8.01-7.93(m, 1H), 7.81(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.27-7.19(m, 2H), 7.10(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96-6.86(m, 1H), 5.29(s, 2H), 4.71(s, 2H), 4.24-4.09(m, 2H), 3.62-3.48(m, 6H), 3.08-2.90(m, 2H), 2.87-2.77(m, 3H), 2.71(d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.42-2.32(m, 1H), 2.30-2.13(m, 2H); MS(ES⁺): 528.3(M+1); (ES⁻): 526.3(M-1)。

[0942]

スキーム-211

[化229]



2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(211c)及び2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(211e)の調製

ステップ-1: 2-(2-(1-(メチルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(211a)の調製

化合物 211a は、スキーム 59 のステップ 1 に報告する手順に従って、2- (2- (4-ブロモ-1- (メチルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (192c) (0.23 g、0.49 mmol) から、無水ジオキサン (5 mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (0.19 g、0.74 mmol)、酢酸カリウム (0.01 g、0.99 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂-CH₂Cl₂ (0.06 g、0.07 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、24 g、ヘキサン中 EtOAc/MeOH=9:1 を 0~10% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (1- (メチルスルホニル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (211a) (収量 0.23 g、収率 91%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 15H); MS (ES-): 512.3 (M-1).

[0943]

ステップ 2: 2- (2- (4- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -1- (メチルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (211b) の調製

化合物 211b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2- (2- (1- (メチルスルホニル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (211a) (0.22 g、0.43 mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル) メタンアミン (74a) (0.07 mL、0.64 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0.05 g、0.06 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (0.09 g、0.64 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、85℃で 2 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (4- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -1- (メチルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (211b) (収量 0.07 g、収率 33%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, Methanol-d₄) δ 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 494.2 (M+1).

[0944]

ステップ 3: 2- (2- (4- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -1- (メチルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (211c) 及び 2- (2- (4- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -1H-

インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(211e)の調製

化合物211c及び211eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3mL)及びMeOH(3mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(211b)(0.07g、0.14mmol)から、水(0.5mL)中の水酸化リチウム水和物(0.01g、0.28mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(211c)(収量0.02g、収率35%)のHCl塩を黄色の固体として得；¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36(s, 3H), 8.09(s, 1H), 7.78(d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.70(d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.29-7.19(m, 2H), 7.13(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04(d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.92(t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.32(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.53(s, 3H). ; MS(ES+): 466.2(M+1), MS(ES-): 464.3(M-1). HPLC純度: 99.48%; 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(211d)(収量0.01g、収率9%)のHCl塩を黄色の固体として得；¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.42(s, 3H), 8.07(s, 1H), 7.83-7.74(m, 2H), 7.70(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.34-7.19(m, 2H), 7.14(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05(d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.31(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 3.53(s, 3H), 3.46(s, 3H); MS(ES+): 480.2(M+1)、続いて、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(211e)(収量0.004g、収率7%)のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49(s, 1H), 8.71(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35(s, 3H), 7.84(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.53(t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.22(d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96-6.85(m, 1H), 6.72(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.31(s, 2H), 3.59(s, 2H); MS(ES+): 388.2(M+1).

【0945】

スキーム-212

10

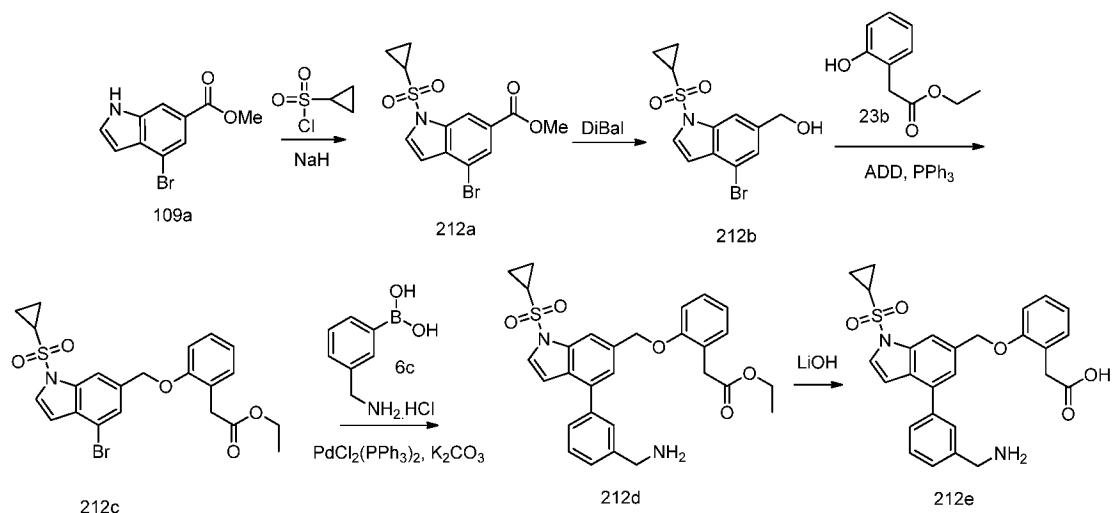
20

30

40

50

【化 2 3 0】



2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(212e)の調製

ステップ-1: 4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(212a)の調製

化合物212aは、スキーム-40のステップ-1に報告する手順に従って、DMF(15mL)中の4-ブromo-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109a)(2g、7.87mmol)から、NaH(鉱油中60%、0.94g、23.61mmol)及びシクロプロパンスルホニルクロリド(2.41mL、23.61mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(212a)(収量2.52g、収率89%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(t, J=1.0Hz, 1H), 8.04(d, J=1.2Hz, 1H), 8.01(d, J=3.7Hz, 1H), 6.91(dd, J=3.7, 0.9Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.32-3.19(m, 1H), 1.38-1.04(m, 4H); MS(ES⁺) 358.0, 360.0(M+1); MS(ES⁻) 358.1, 356.1(M-1).

【0946】

ステップ-2: (4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(212b)の調製

-78℃まで冷却したジクロロメタン(10mL)中の4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(212a)(0.5g、1.40mmol)の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(ジクロロメタン中1M溶液)(3.49mL、3.49mmol)をゆっくり加え、0~5℃まで徐々に温めた。10分後、反応物をメタノール(75mL)の添加によってクエンチした。混合物を追加のジクロロメタン(100mL)で希釈し、約1時間激しく攪拌した。有機相をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮して、(4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(212b)(収量0.37g、収率80%)を白色の結晶性固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.89(p, J=0.9Hz, 1H), 7.70(d, J=3.7Hz, 1H), 7.49(dd, J=1.2, 0.6Hz, 1H), 6.75(dd, J=3.7, 0.8Hz, 1H), 5.44(t, J=5.9

Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 5.9, 0.8 Hz, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 1.33 – 1.04 (m, 4H); MS (ES-) : 364.1, 366.1 (M+Cl).

【0947】

ステップ3: 2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(212c)の調製

化合物212cは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、トルエン(15mL)中の(4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(212b)(1.2g、3.63mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.24g、4.72mmol) 2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.85g、4.72mmol)及びトルエン(15mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)(1.19g、4.72mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~10%で40分間、次いで、10%~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(212c)(収量1.2g、収率67%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 2H), 1.13 – 1.06 (m, 5H); MS (ES-) : 491.1, 493.2 (M-1).

【0948】

ステップ4: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(212d)の調製

化合物212dは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(212c)(0.6g、1.22mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.34g、1.83mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(0.34g、2.44mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.13g、0.18mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(212d)(収量0.28g、収率44%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.20 – 3.03 (m, 1H), 1.34 – 1.03 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 519.2 (M+1),

MS (ES-) : 517.3 (M-1) .

【0949】

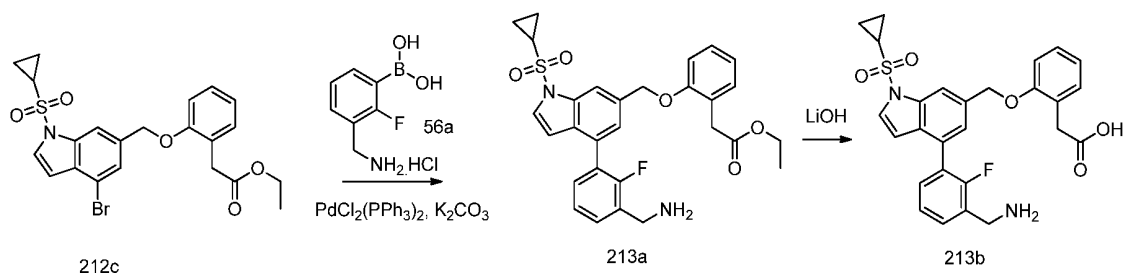
ステップ5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(212e)の調製

化合物212eは、スキーム1のステップ6に従って、MeOH/THF(4mL、1:1)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(212d)(0.21g、0.41mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.14g、3.24mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(212e)(収量0.09g、収率45%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19(s, 1H), 8.35(s, 3H), 8.04(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.70-7.63(m, 1H), 7.59(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.48(m, 2H), 7.24(t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01(dd, J = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.14(d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.20-3.05(m, 1H), 1.35-1.00(m, 4H); MS(ES+): 491.2(M+1), MS(ES-): 489.3(M-1) .

【0950】

スキーム-213

【化231】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(213b)の調製

ステップ1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(213a)の調製

化合物213aは、スキーム1のステップ3に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(212c)(0.6g、1.22mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩(56a)(0.38g、1.83mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(0.34g、2.44mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.13g、0.18mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、85℃で2時間、油浴で

加熱して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出〕によって精製することで、2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1- (シクロプロピルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (213a) (収量 0.35 g、収率 54%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 3H), 8.06 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 1.34 - 1.03 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.66; MS (ES+): 537.2 (M+1), MS (ES-): 535.3 (M-1).

【0951】

ステップ-2: 2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1- (シクロプロピルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (213b) の調製

化合物 213b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (4 mL、1:1) 中の 2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1- (シクロプロピルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (213a) (0.24 g、0.45 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.15 g、3.58 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出〕によって精製することで、2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1- (シクロプロピルスルホニル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (213b) (収量 0.11 g、収率 46%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 3H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 1.36 - 1.01 (m, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.54; MS (ES+): 509.2 (M+1), MS (ES-): 507.3 (M-1).

【0952】

スキーム-214

10

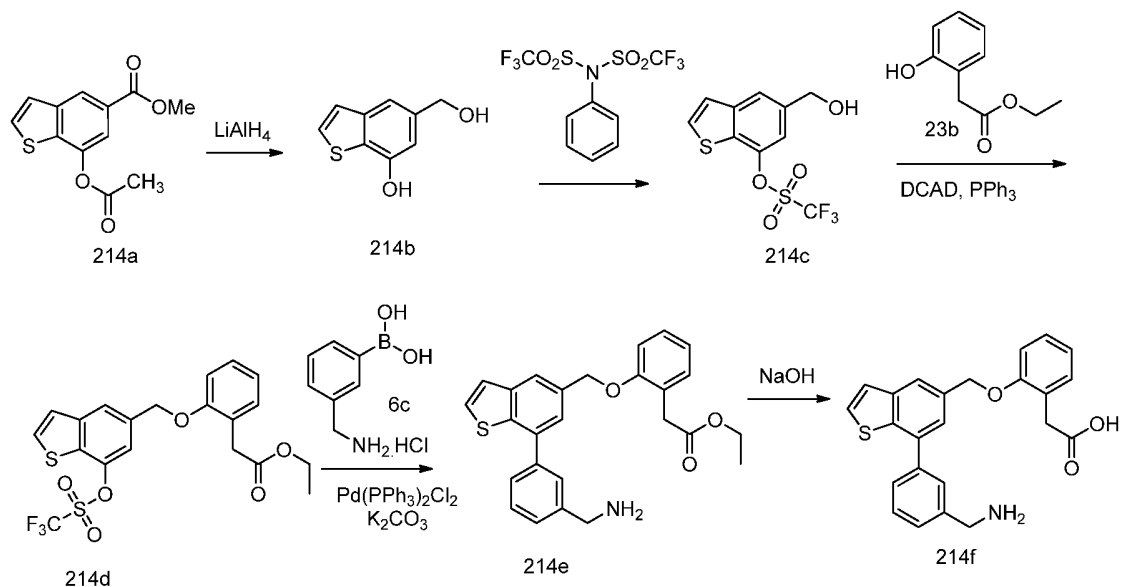
20

30

40

50

【化 2 3 2】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(214f)の調製

ステップ-1: 5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-オール(214b)の調製

化合物214bは、スキーム-115のステップ-1に報告する手順に従って、THF(10mL)中の7-アセトキシベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル(214a)(0.66g、2.64mmol; PCT国際出願第2010044404号(2010年4月22日)からShimizu, Kazuo et al.によって報告されている手順に従って調製)から、水素化リチウムアルミニウム(0.300g、7.91mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、DCM中0~3% MeOHによる溶出]によって精製することで、5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-オール(214b)(収量350mg、収率74%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23(s, 1H), 7.65(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.35(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27(d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 5.18(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52(d, J = 4.9 Hz, 2H); MS(ES-): 179(M-1).

【0953】

ステップ-2: トリフルオロメタンスルホン酸5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル(214c)の調製

化合物214cは、スキーム-115のステップ-2に報告する手順に従って、THF(3mL)、DMF(5mL)中の5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-オール(214b)(340mg、1.887mmol)から、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(674mg、1.887mmol)及びトリエチルアミン(0.526mL、3.77mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中0~40% EtOAcによる溶出]によって精製することで、トリフルオロメタンスルホン酸5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル(214c)(収量430mg、1.377mmol、収率73.0%)を淡黄色の濃厚な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01-7.90(m, 2H), 7.61(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47

(d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.68 (s, 2H); MS (ES⁻): 311 (M-1).

【0954】

ステップ-3: 2-(2-(7-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214d)の調製

化合物214dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中のトリフルオロメタンスルホン酸5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル(214c)(420mg、1.345mmol)から、トリフェニルホスフィン(388mg、1.479mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(267mg、1.479mmol)及びジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、543mg、1.479mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ、ヘキサン中0~15%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214d)(収量0.46g、収率72%)を濃厚な無色透明の油として得、これを静置すると白色固体になった。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 5.6, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dt, $J = 10.4, 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.40-7.16 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (td, $J = 7.5, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.31 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.00 (qd, $J = 7.1, 3.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.66 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.05 (td, $J = 7.2, 3.4 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES⁺): 475 (M+1).

【0955】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214e)の調製

化合物214eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(2mL)中の2-(2-(7-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214d)(103mg、0.217mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(49mg、0.261mmol)、水(1mL)中のK₂CO₃(90mg、0.651mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(15.24mg、0.022mmol)を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0~15%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214e)を淡黄色の油として得、これをそのまま次のステップに使用した。

【0956】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(214f)の調製

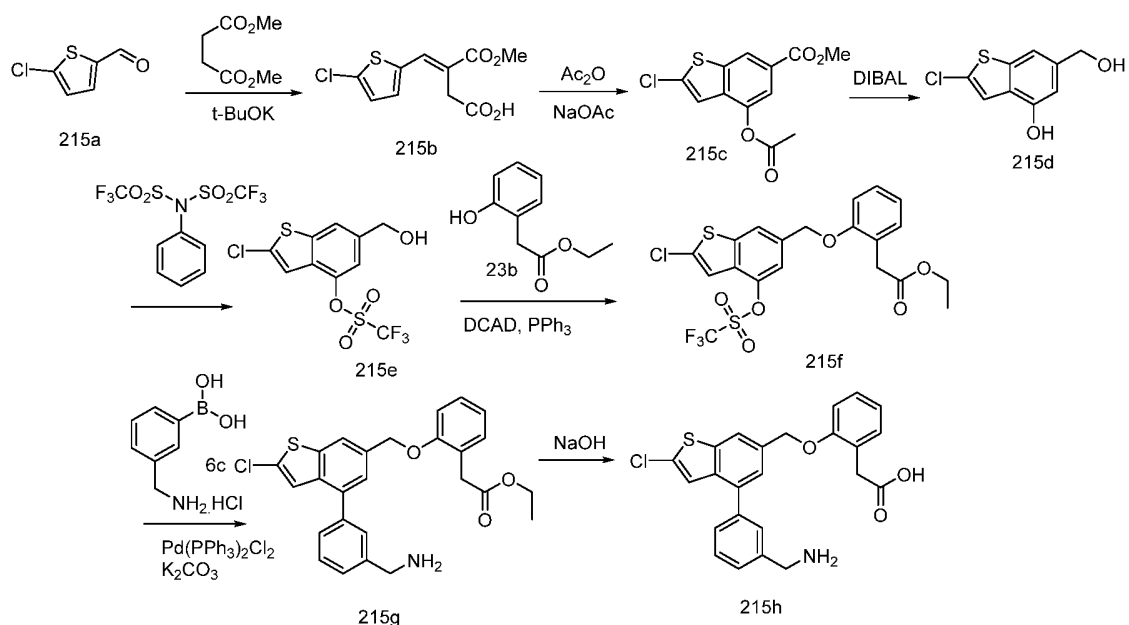
化合物214fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(1mL)及びMeOH(2mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214e)(上記ステップから)から、水(1mL)中のNaOH(87mg、2.171mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60%MeCN)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(214f)(収量28mg、収率32%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.91-7.78 (m, 3H), 7.6

7 - 7.51 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 404 (M+1); (ES-): 402 (M-1).

【0957】

スキーム-215

【化233】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (215h) の調製

ステップ-1: (E) - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - (メトキシカルボニル) ブター - 3 - エン酸 (215b) の調製

カリウム *t*-ブトキシド (1.148 g、10.23 mmol) を *t*-BuOH (10 mL) 中に懸濁し、続いて、*t*-BuOH (5 mL) 中のコハク酸ジメチル (1.994 g、13.64 mmol) を滴加した。混合物を 80 °C で 30 分間攪拌すると、攪拌中に、濁った黄色になった。次いで、*t*-BuOH (5 mL) 中の 5 - クロロチオフェン - 2 - カルバルデヒド (215a) (1.0 g、6.82 mmol; CAS # 7283-96-7) を加えた。混合物を 110 °C で 3 時間攪拌すると、攪拌中に、濃黒色になった。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を EtOAc (25 mL) 及び 6 M HCl (50 mL) で希釈した。15 分の攪拌後、2 つの層を分離し、水層を EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物を H₂O (25 mL × 2)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 0 ~ 40 % EtOAc による溶出) によって精製して、(E) - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - (メトキシカルボニル) ブター - 3 - エン酸 (215b) (収量 0.82 g、収率 46 %) を濃厚なオレンジ色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 4.0, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); MS (ES+): 261 / 263 (M+1).

【0958】

ステップ-2: 4 - アセトキシ - 2 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 6 - カルボン酸メチル (215c) の調製

無水酢酸 (10 mL) 中の (E)-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)ブタ-3-エン酸 (215b) (0.82 g、3.15 mmol) の溶液に、NaOAc (1.032 g、12.58 mmol) を加えた。オレンジ色の混合物を 180 °C で 5 時間攪拌すると、攪拌中に、濃黒色になった。蒸発した無水酢酸を補充するために、追加の無水酢酸 (10 mL × 2) を加えた。冷却した黒い溶液を蒸発させて、無水酢酸を除去した。濃縮物を 15% Na₂CO₃ 水溶液 (50 mL) でわずかに塩基性 (pH 8) にし、EtOAc (25 mL) で希釈し、15 分間攪拌した。2 つの層を分離した。水層を EtOAc (25 mL × 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 0~15% EtOAc) によって精製して、4-アセトキシ-2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸メチル (215c) (収量 0.47 g、収率 53%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); MS (ES+): 285/287 (M+1).

[0959]

ステップ-3: 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-オール (215d) の調製

化合物 215d は、スキーム-212 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 4-アセトキシ-2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸メチル (215c) (0.47 g、1.651 mmol) から、DCM 中の 1M DIABAL-H (8.01 mL、8.01 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 0~3% MeOH による溶出) によって精製することで、2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-オール (215d) (収量 140 mg、収率 40%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.50 (s, 2H); MS (ES-): 213/215 (M-1).

[0960]

ステップ-4: トリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-イル (215e) の調製

化合物 215e は、スキーム-116 のステップ-2 に報告する手順に従って、DMF (2 mL) 及び THF (3 mL) 中の 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-オール (215d) (140 mg、0.652 mmol) から、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (233 mg、0.652 mmol) 及びトリエチルアミン (132 mg、1.304 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0~20% EtOAc による溶出) によって精製することで、トリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-イル (215e) (収量 163 mg、収率 72%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.8, 0.8 Hz, 2H). MS (ES-): 345 (M-1).

[0961]

ステップ-5: 2-(2-(2-クロロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ [b] チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (215f) の調製

化合物 215f は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (

10

20

30

40

50

10 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾ [b] チオフェン-4-イル (215 e) (163 mg、0.470 mmol) から、トリフェニルホスフィン (136 mg、0.517 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23 b) (93 mg、0.517 mmol) 及びジ-(4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、190 mg、0.517 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0~15% EtOAc) によって精製することで、2-(2-(2-クロロ-4-(2-(トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (215 f) (収量 190 mg、収率 79%) を濃厚な無色透明の油として得、これを静置すると、白色固体になった。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) 509/511 (M+1).

[0962]

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (215 g) の調製
化合物 215 g は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (2 mL) 中の 2-(2-(2-クロロ-4-(2-(トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (215 f) (100 mg、0.196 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6 c) (44 mg、0.236 mmol)、水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (81 mg、0.589 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg、0.020 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 0~10% MeOH による溶出) によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (215 g) を淡黄色の油として得、これをそのまま次のステップに使用した。

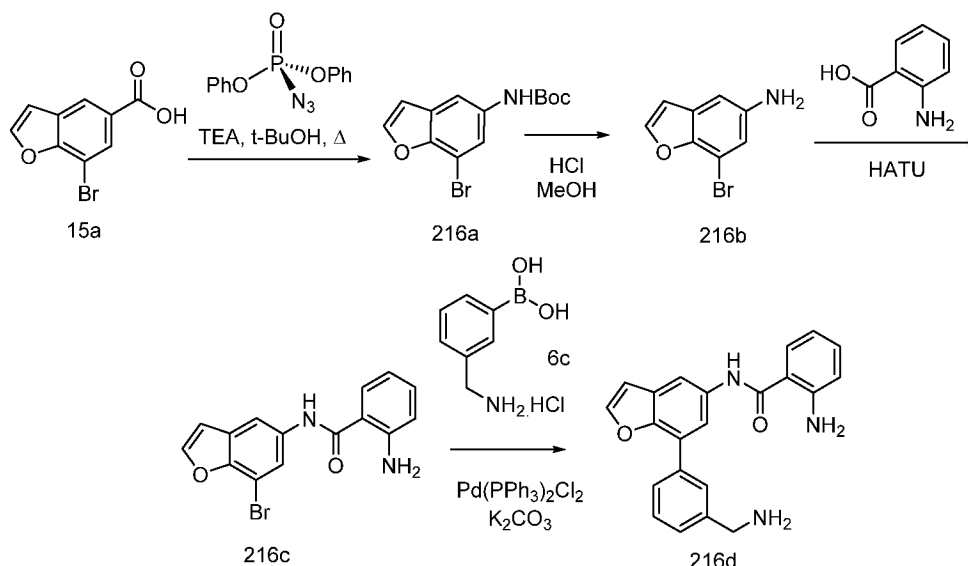
[0963]

ステップ-7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (215 h) の調製
化合物 215 h は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (1 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (215 g) (上記ステップから) から、水 (1 mL) 中の NaOH (39.3 mg、0.982 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム (C18、100 g、0.1% HCl 含有 H₂O 中 0~60% MeCN) によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-クロロベンゾ [b] チオフェン-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (215 h) (収量 32 mg、収率 37%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 5H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.84 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H). HPLC 純度: 96.8%; MS (ES+): 438/440, (ES-): 436/438 (M-1).

[0964]

スキーム-216

【化 2 3 4】



10

2-アミノ-N-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド(216d)の調製

20

ステップ-1：(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチル(216a)の調製

ジオキサン(3mL)中のジフェニルホスホリルアジド(1.256g、4.56mmol)を、ジオキサン(17mL)中の7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸(15a)(1.0g、4.15mmol)、TEA(0.504g、4.98mmol)及びt-BuOH(9.84mL、104mmol)の懸濁液に室温に加えた。混合物を80℃で16時間加熱し、室温まで冷却し、蒸発乾固した。濃縮物をH₂Oで希釈し、EtOAc(25mL×3)で抽出した。抽出物をH₂O(25mL)及びブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~5% EtOAcによる溶出)によって精製して、(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチル(216a)(1.03g)を無色透明の油として得、これを静置すると、白色固体になった。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.68(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66-7.59(m, 1H), 7.48(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 1.55(s, 9H); MS(ES-): 310/312(M-1).

30

【0965】

ステップ-2：7-ブロモベンゾフラン-5-アミン塩酸塩(216b)の調製

1MメタノールHCl(24.89mL、24.89mmol)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチル(216a)(上記から)の溶液を60℃で2時間加熱すると、加熱中に、白色沈殿物が生じた。反応混合物を室温まで冷却し、蒸発乾固した。得られた残渣をアセトンで粉砕し、固体を濾過によって回収して、7-ブロモベンゾフラン-5-アミン(216b)(収量0.7g、収率80%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14(d, J = 2.2 Hz, 1H). MS(ES+): 212/214(M+1).

40

【0966】

ステップ-3：2-アミノ-N-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド

50

(216c) の調製

化合物216cは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、7-ブロモベンゾフラン-5-アミン塩酸塩(216b)(0.30g、1.207mmol)から、DCM(10mL)中の2-アミノ安息香酸(0.174g、1.268mmol)、DIPEA(0.468g、3.62mmol)及びHATU(0.551g、1.449mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~20%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-アミノ-N-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド(216c)(収量290mg、収率73%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.13(s, 1H), 8.10(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.16(m, 1H), 7.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.76(dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.67-6.54(m, 1H), 6.35(s, 2H). MS(ES+): 331/333(M+1); (ES-): 329/331(M-1).

10

【0967】

ステップ-4: 2-アミノ-N-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド(216d)の調製

化合物216dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-アミノ-N-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド(216c)(100mg、0.302mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(68mg、0.362mmol)、水(1mL)中のK₂CO₃(125mg、0.906mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(21.19mg、0.030mmol)を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中0~10%MeOHによる溶出)によって精製し、続いて、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60%MeCN)によって精製して、2-アミノ-N-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド(216d)(収量82mg、収率76%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19(s, 1H), 8.35(s, 3H), 7.99(dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 7.80(dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 2H), 7.67(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60-7.46(m, 2H), 7.21(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68(t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.70(d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.07(q, J = 5.9 Hz, 2H). MS(ES+): 358(M+1); (ES-): 356(M-1).

20

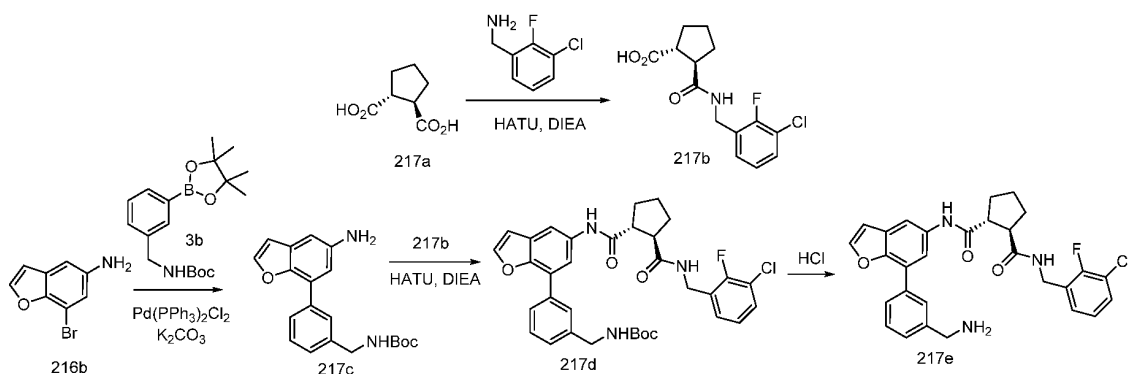
30

【0968】

スキーム-217

40

【化 2 3 5】



(trans)-N1-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタン-1,2-ジカルボキサミド (217e) の調製

ステップ-1: (trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンタンカルボン酸 (217b) の調製

化合物 217b は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、(1R,2R)-シクロペンタン-1,2-ジカルボン酸 (217a) (1.00 g、6.32 mmol; CAS # 17224-73-6) から、DCM (10 mL) 中の (3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミン (1.009 g、6.32 mmol)、DIEA (3.31 mL、18.97 mmol) 及び HATU (2.89 g、7.59 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0~50% EtOAc による溶出) によって精製することで、モノ及びジアミド生成物の混合物 (^1H NMR によって確認) を淡黄色の固体として得た。粗製固体を 1M NaOH (20 mL) 中に懸濁し、20 分間攪拌した。混合物を EtOAc (25 mL $\times$ 2) で洗浄した。水層を分離し、濃 HCl を pH 1 に酸性化した。酸性化した水層を EtOAc (25 mL $\times$ 2) で抽出し、H₂O (20 mL $\times$ 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、(trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンタンカルボン酸 (217b) (収量 0.55 g、1.835 mmol、収率 29.0%) を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.08 (td, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.10 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.91 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.66 (m, 3H). MS (ES⁺): 300/302 (M+1); (ES⁻): 298/300 (M-1).

【0969】

ステップ-2: 3-(5-アミノベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (217c) の調製

化合物 217c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (2 mL) 中の 7-ブロモベンゾフラン-5-アミン (216b) (0.3 g、1.207 mmol) から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3b) (0.483 g、1.449 mmol)、水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (0.501 g、3.62 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.085 g、0.121 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、100 °C で 16 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0~40% EtOAc による溶出) によって精製することで、3-(5-アミノベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミ

ン酸 *tert*-ブチル (217c) (収量 0.37 g、収率 91%) を淡黄色の半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.20 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H). MS (ES+): 339 (M+1).

【0970】

ステップ-3: 3-(5-(*trans*)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンタンカルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (217d) の調製

化合物 217d は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、3-(5-アミノベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (217c) (119 mg、0.350 mmol) から、DCM (10 mL) 中の (*trans*)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンタンカルボン酸 (217b) (100 mg、0.334 mmol)、DIEA (129 mg、1.0 mmol) 及び HATU (152 mg、0.4 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、3-(5-(*trans*)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンタンカルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (217d) を得、これをそのまま次のステップに使用した。

【0971】

ステップ-4: (*trans*)-N1-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタン-1,2-ジカルボキサミド (217e) の調製

ステップ-3 からの粗製中間体化合物 217d を 1.5 M メタノール HCl (25.6 mL、38.4 mmol) 中に懸濁し、固体が完全に溶解するまで、60℃で1時間攪拌した。溶液を蒸発させて、MeOH の大部分を除去し、逆相カラム (C18、100 g、0.1% HCl 含有 H₂O 中 0~60% MeCN) によって精製して、(*trans*)-N1-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタン-1,2-ジカルボキサミド (217e) (収量 124 mg、収率 72%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 3H), 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 2H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.68 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.23 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.11 (dt, J = 16.2, 8.1 Hz, 1H), 2.14 – 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 5H); HPLC 純度: 98.5%; MS (ES+): 520 (M+1); (ES-): 518 (M-1).

【0972】

スキーム-218

10

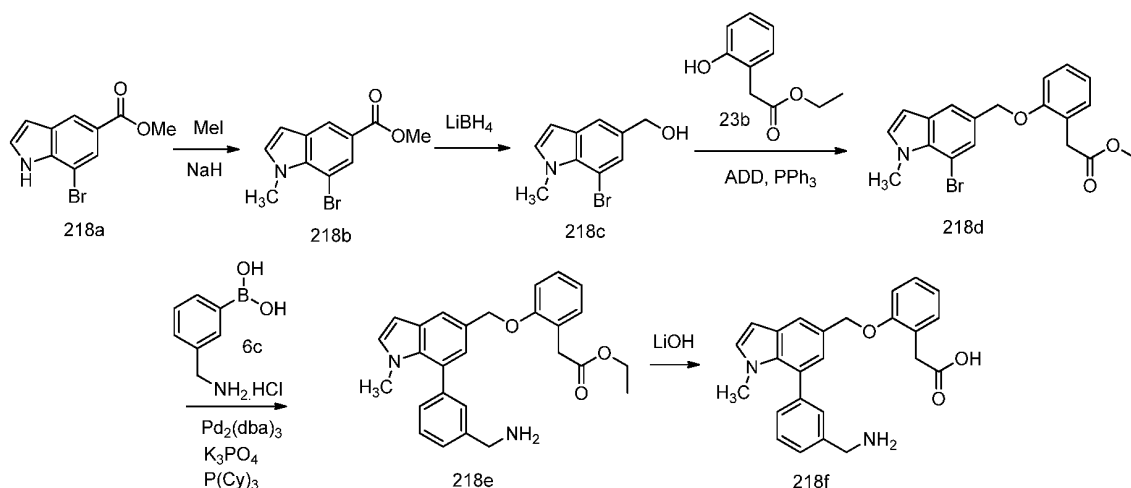
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (2 1 8 f) の調製

ステップー 1 : 7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチル (2 1 8 b) の調製

20

化合物 2 1 8 b は、スキーム - 4 0 のステップー 1 に報告する手順に従って、DMF (5 mL) 中の 7 - ブロモ - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチル (2 1 8 a) (4 0 0 mg、1. 5 7 4 mmol ; CAS # 8 8 5 5 2 3 - 3 5 - 3) から、NaH (鉱油中 6 0 %、1 5 7 mg、3. 9 4 mmol) 及びヨードメタン (0. 2 4 5 mL、3. 9 4 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 0 ~ 6 : 1) による溶出] によって精製することで、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチル (2 1 8 b) (4 0 1 mg、9 5 %) を白色固体として得た。¹ H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) δ 8. 2 3 (d , J = 1. 5 Hz , 1 H) , 7. 8 5 (d , J = 1. 5 Hz , 1 H) , 7. 5 2 (d , J = 3. 2 Hz , 1 H) , 6. 6 8 (d , J = 3. 2 Hz , 1 H) , 4. 1 5 (s , 3 H) , 3. 8 5 (s , 3 H) . [0 9 7 3]

30

ステップー 2 : (7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) メタノール (2 1 8 c) の調製

化合物 2 1 8 c は、スキーム - 7 6 のステップー 2 に報告する手順に従って、THF (1 2 mL) 中の 7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチル (2 1 8 b) (3 8 0 mg、1. 4 1 7 mmol) から、LiBH₄ (3. 5 4 mL、7. 0 9 mmol) 及び MeOH (0. 2 8 7 mL、7. 0 9 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 0 ~ 5 : 1) による溶出] によって精製することで、(7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) メタノール (2 1 8 c) (1 9 6 mg、5 8 %) を白色固体として得た。¹ H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) δ 7. 4 6 - 7. 4 4 (m , 1 H) , 7. 3 4 (d , J = 3. 1 Hz , 1 H) , 7. 2 8 - 7. 2 7 (m , 1 H) , 6. 4 3 (d , J = 3. 1 Hz , 1 H) , 5. 1 6 (t , J = 5. 8 Hz , 1 H) , 4. 5 2 - 4. 4 9 (m , 2 H) , 4. 0 8 (s , 3 H) .

40

【 0 9 7 4 】

ステップー 3 : 2 - (2 - ((7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (2 1 8 d) の調製

50

化合物 218 d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の (7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メタノール (218 c) (185 mg、0.771 mmol) から、トリフェニルホスフィン (303 mg、1.156 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23 b) (347 mg、1.926 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス (ピペリジン-1-イルメタノン) (424 mg、1.156 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~5:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (218 d) (112 mg) を黄色のゴム状物質として得た。MS (ES-) : 400.4 & 402.3 (M-1).

10

【0975】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (218 e) の調製

化合物 218 e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (3 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (218 d) (108 mg、0.268 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6 c) (75 mg、0.403 mmol)、水 (0.1 mL) 中のリン酸三カリウム (0.152 mL、0.456 mmol) の溶液、トリシクロヘキシルホスフィン (45.2 mg、0.161 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (74 mg、0.081 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、125 °C で 60 分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (218 e) (12 mg) を黄色の固体として得た。MS (ES+) : 429.20 (M+1).

20

【0976】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (218 f) の調製

化合物 218 f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (3 mL、1:1) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (218 e) (12 mg、0.028 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (8 mg、0.17 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-メチル-1H-インドール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (218 f) (3 ステップで 2.0 mg、18%) をピンク色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O 交換) δ 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.39 (m, 4H), 7.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.27 (s, 3H); MS (ES-) : 399.30 (M-1) & 435.20 (M+Cl).

30

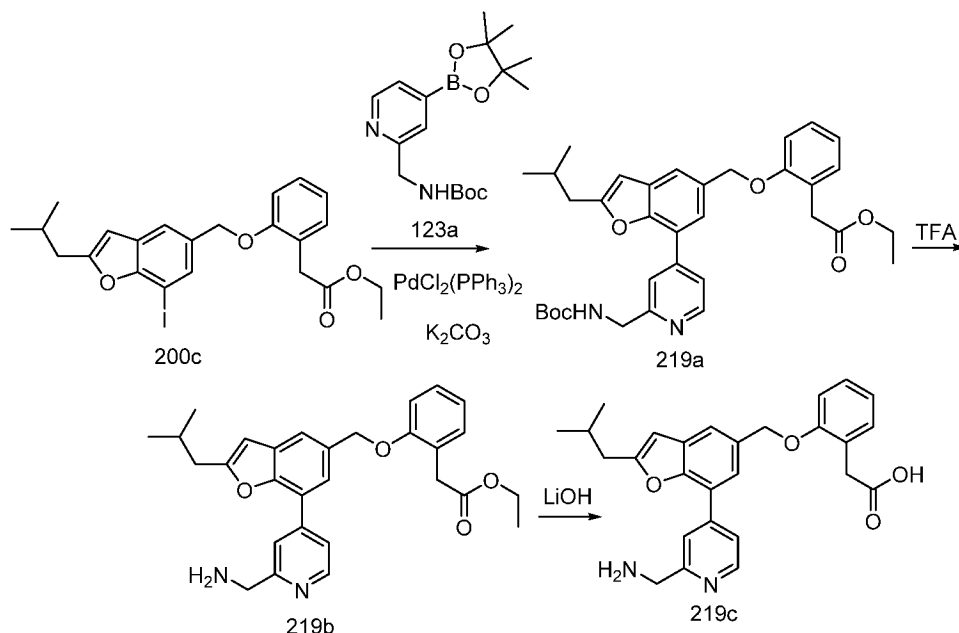
40

【0977】

スキーム-219

50

【化 2 3 7】



2-((7-((2-(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)pyridin-4-yl)-2-isobutylbenzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetic acid (219c) の調製

ステップ-1: 2-((7-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)pyridin-4-yl)-2-isobutylbenzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetic acid ethyl ester (219a) の調製

化合物 219a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサソラン (30 mL) 中の 2-((7-((2-isobutylbenzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetic acid ethyl ester (200c) (750 mg、1.523 mmol) から、((4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasolan-2-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)carbamate tert-butyl (123a) (1018 mg、3.05 mmol)、水 (5 mL) 中の K_2CO_3 (632 mg、4.57 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (160 mg、0.228 mmol) を使用し、100℃で3.5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、DCM 中メタノールを 0~5% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)pyridin-4-yl)-2-isobutylbenzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetic acid ethyl ester (219a) (208 mg、24%) を茶色のゴム状固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19-1.99 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.00-0.91 (m, 9H); MS (ES+): 573.3 (M+1).

【0978】

ステップ-2: 2-((7-((2-(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)pyridin-4-yl)-2-isobutylbenzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetic acid ethyl ester (219b) の

調製

化合物 219b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) -2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (219a) (200 mg、0.349 mmol) から、TFA (0.269 mL、3.49 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~10% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (219b) (収量 145 mg、収率 88%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.73 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 - 1.93 (m, 1H), 1.05 - 0.87 (m, 9H); MS (ES+): 473.3 (M+1).

【0979】

ステップ-3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (219c) の調製

化合物 219c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 10 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (219b) (620 mg、1.312 mmol) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (220 mg、5.25 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -2-イソブチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (219c) (167 mg、86%) の HCl 塩を綿毛様の白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.73 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 - 1.95 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+): 445.2 (M+1).

【0980】

スキーム-220

10

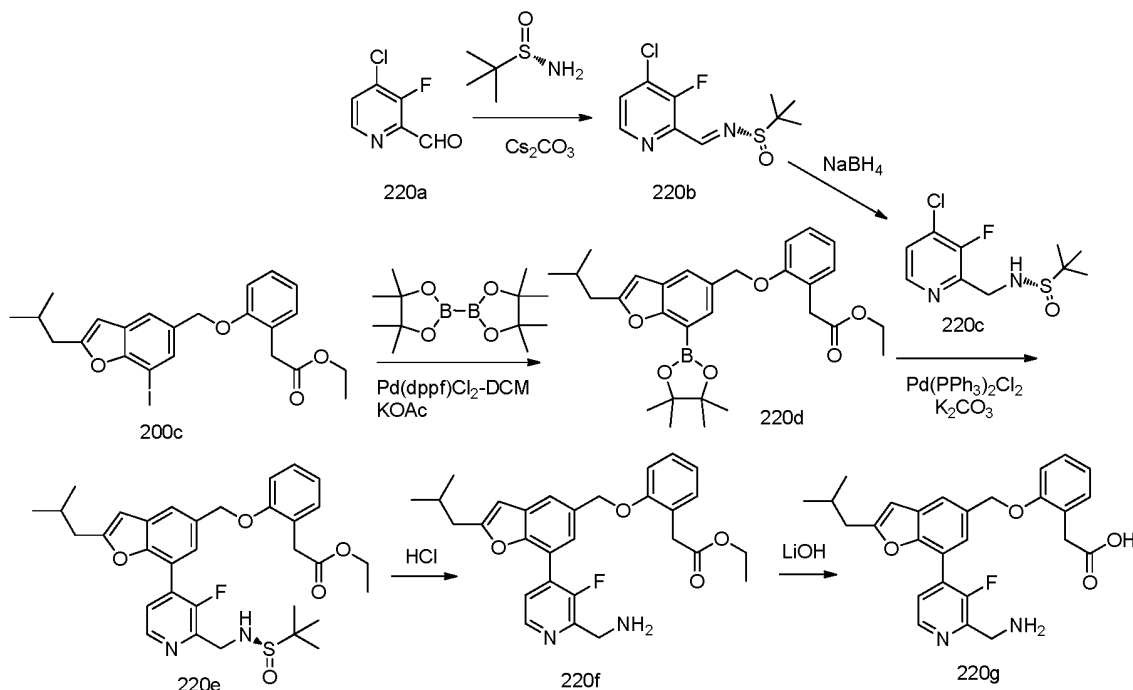
20

30

40

50

【化 2 3 8】



10

20

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(220g)の調製

ステップ-1: (S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220b)の調製

DCM(350mL)中の4-クロロ-3-フルオロピコリンアルデヒド(220a)(6.73g、42.2mmol; CAS#1260878-78-1)及びCs₂CO₃(27.5g、84mmol)の溶液に、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(5.88g、48.5mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、ブライン(3×200mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220b)(収量11.08g、収率100%)を得、これを更に精製することなく、次の反応に使用した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(d, J=5.1Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 7.97(dd, J=5.6, 5.0Hz, 1H), 1.21(s, 9H)。

30

【0981】

ステップ-2: (+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)の調製

40

0℃のメタノール(211mL)中の(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220b)(11.08g、42.2mmol)に、NaBH₄(1.595g、42.2mmol)を加え、0.5時間攪拌した。反応物をアセトン(20mL)でクエンチし、真空下で濃縮した。残渣をEtOAc及びNH₄Cl飽和水溶液中に取った。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(120g)、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出]によって精製することで、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(収量9.34g、収率84%)を濃厚で透明なシロップ状物質

50

として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 5.86 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 2H), 1.09 (s, 9H); 旋光度 $[\alpha]_D = +53.88$ ($c = 0.49$, MeOH).

【0982】

ステップ-3: 2-(2-((2-イソブチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220d) の調製

化合物 220d は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-(2-((7-ヨード-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (200c) (750 mg, 1.523 mmol) から、無水ジオキサン (25 mL) 中のビス(ピナコラト)ジボロン (580 mg, 2.285 mmol)、酢酸カリウム (449 mg, 4.57 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (373 mg, 0.457 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~10% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((2-イソブチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220d) (370 mg) をオフホワイトの固体として得た。

【0983】

ステップ-4: (S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220e) の調製

化合物 220e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (8 mL) 中の 2-(2-((2-イソブチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220d) (350 mg, 0.711 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (220c) (282 mg, 1.066 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (150 mg, 0.213 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の K_2CO_3 (295 mg, 2.132 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中 10% メタノール (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220e) (196 mg) を薄茶色のゴム状物質として得た。

【0984】

ステップ-5: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220f) の調製

0℃までに冷却したエタノール (5 mL) 中の (S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220e) (186 mg, 0.313 mmol) の溶液に塩酸 (1,4-ジオキサン中 4 M, 0.235 mL, 0.938 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (220f) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ESI): 491.3 ($M+1$) & 513.2 ($M+Na$).

【0985】

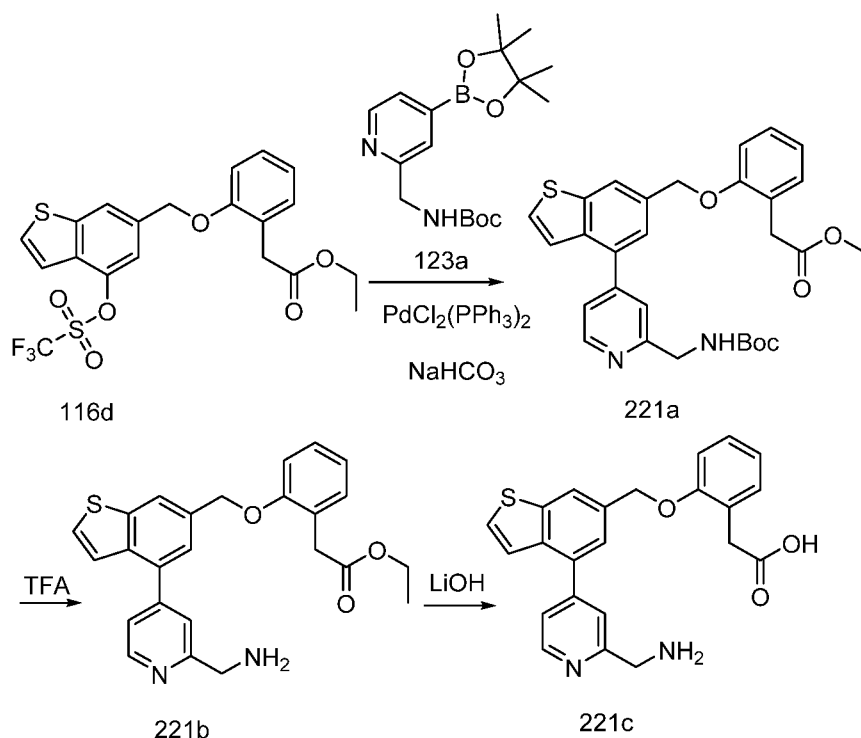
ステップ-6：2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(220g)の調製

化合物220gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(8mL)及びMeOH(8mL)中の2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(220f)(154mg、0.313mmol)から、水(8mL)中の水酸化リチウム水和物(134mg、3.13mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-イソブチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(220g)(4ステップで34mg、5.4%)を薄黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22(s, 1H), 8.63(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.57-8.46(m, 3H), 7.82-7.75(m, 2H), 7.51-7.49(m, 1H), 7.29-7.18(m, 2H), 7.09(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.46-4.30(m, 2H), 3.58(s, 2H), 2.66(d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18-1.82(m, 1H), 0.94(d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.52; MS(ES⁺): 463.2(M+1), MS(ES⁻): 461.3(M-1); HPLC純度: 95.28%.

【0986】

スキーム-221

【化239】



2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(221c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(221a)の調製

化合物221aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(123a)(254mg、0.759mmol)、水(0.6mL)中のNaHCO₃(127mg、1.517mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(107mg、0.152mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(221a)(195mg、72%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.17 – 8.15 (m, 1H), 7.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 5H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 533.2 (M+1). [0987]

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(221b)の調製

化合物221bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(221a)(185mg、0.347mmol)から、TFA(0.268mL、3.47mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/DMA80(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(221b)(131mg、87%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.31 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 433.2 (M+1). [0988]

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(221c)の調製

化合物221cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ7mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(221b)(120mg、0.277mmol)から、水(8mL)中の水酸化リチウム-水和物(71mg、1.67mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし

10

スキーム-222

【化 2 4 0】



30

ステップ-1：2-アセトアミド-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(222b)の調製

40

ステップ-2：2-アセトアミド-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(22c)の調製

50

び酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層は、水 (2 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-アセトアミド-2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (222c) (収量700 mg、収率58%) を濃厚なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 2H), 6.93 – 6.69 (m, 2H), 5.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 – 3.91 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0991】

ステップ-3: 2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (222d) の調製

化合物222dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の3-(5-(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (130d) (0.453 g、1.283 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.370 g、1.411 mmol) 2-アセトアミド-2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (222c) (0.35 g、1.475 mmol) 及びジ-(4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、0.518 g、1.411 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (222d) (収量480 mg、収率65%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 3H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 5.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 1.86 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 473.25 (M+1-Boc), (ES-): 571.40 (M-1)。

【0992】

ステップ-4: 2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (222e) の調製

化合物222eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (222d) (100 mg、0.175 mmol) から、TFA (0.135 mL、1.746 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (222e) (収量83 mg、収率100%) を得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+): 473.25 (M+1)

【0993】

ステップ-5: 2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (222f) の調製

化合物222fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (5

10

20

30

40

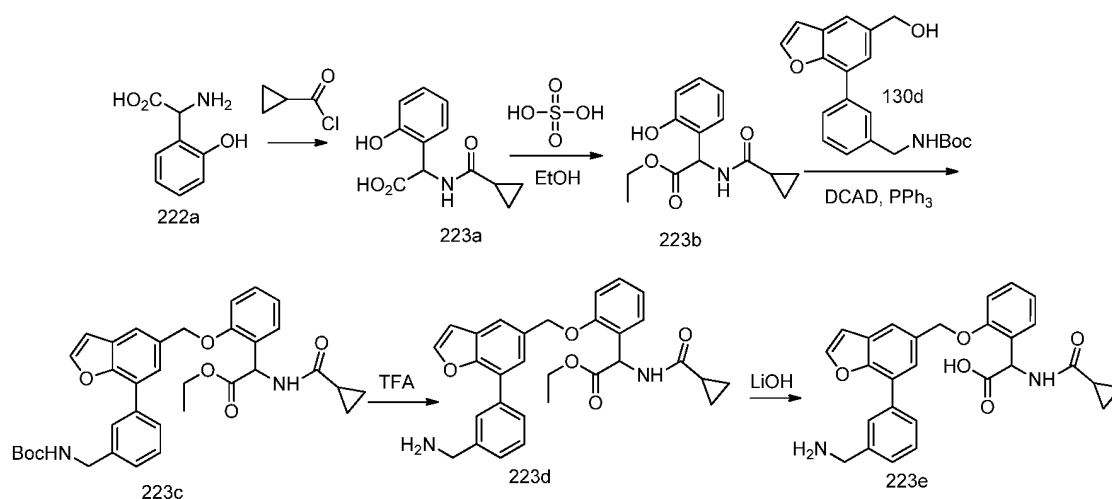
50

mL) 及びメタノール (5 mL) 中の 2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (222e) (83 mg、0.176 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (21 mg、0.878 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-アセトアミド-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (222f) (収量 43 mg、収率 55%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.32 (td, J = 7.4, 6.8, 1.8 Hz, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H); MS (ES⁺): 445.2 (M+1), (ES⁻): 443.3 (M-1).

【0994】

スキーム-223

【化241】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)酢酸 (223e) の調製

ステップ-1: 2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (223a) の調製

0℃まで冷却した水 (20 mL) / THF (10 mL) 中の 2-アミノ-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (222a) (1 g、5.98 mmol; CAS # 25178-38-5) の溶液に、重炭酸ナトリウム (2.010 g、23.93 mmol) テトラヒドロフラン (10 mL) 中のシクロプロパンカルボニルクロリド (1.629 mL、17.95 mmol) の溶液を加え、室温まで温めた。溶液を 3N HCl で酸性化し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (223a) (2.03 g) を濃厚なシロップ状物質として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。¹H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 – 7.05 (m, 2H), 6.93 – 6.60 (m, 2H), 5.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 1H), 0.71 – 0.58 (m, 4H); MS (ES+): 236.1 (M+1), (ES-): 270.3 (M+Cl).

【0995】

ステップ-2: 2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(223b)の調製

化合物223bは、スキーム-222のステップ-2に報告する手順に従って、エタノール(30mL)中の2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(223a)(2.03g、8.63mmol)から、硫酸(0.920mL、17.26mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製することで、2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(223b)(収量585mg、収率26%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 2H), 6.92 – 6.68 (m, 2H), 5.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.74 – 0.51 (m, 4H).

【0996】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)酢酸エチル(223c)の調製

化合物223cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(642mg、1.816mmol)から、トリフェニルホスフィン(548mg、2.089mmol)、2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(223b)(550mg、2.089mmol)及びジ-4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、800mg、2.180mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)酢酸エチル(223c)(収量1.15g、収率106%)を透明な油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 7.1, 5.3$ Hz, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.63 (m, 4H); MS (ES+): 499.20 (M+1-Boc), 599.25 (M+1).

【0997】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)酢酸エチル(223d)の調製

化合物 223 d は、スキーム 1 のステップ 5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2- (シクロプロパンカルボキサミド) 酢酸エチル (223 c) (1 g、1.670 mmol) から、TFA (1.287 mL、16.70 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、化合物 223 d (収量 840 mg、収率 101%) を TFA 塩として得た。この物質の 100 mg を逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100% で用いる溶出] によって精製して、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2- (シクロプロパンカルボキサミド) 酢酸エチル (223 d) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.99 (qd, J = 7.1, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.64 (dt, J = 18.0, 6.9 Hz, 4H); MS (ES+): 499.3 (M+1), 521.2 (M+Na).

[0998]

ステップ 5: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2- (シクロプロパンカルボキサミド) 酢酸 (223 e) の調製

化合物 223 e は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2- (シクロプロパンカルボキサミド) 酢酸エチル (223 d) (833 mg、1.67 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (160 mg、6.68 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2- (シクロプロパンカルボキサミド) 酢酸 (223 e) (収量 250 mg、収率 32%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 8.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 13.0, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 0.76 - 0.48 (m, 4H); MS (ES+): 471.2 (M+1), (ES-): 469.3 (M-1).

[0999]

スキーム 224

10

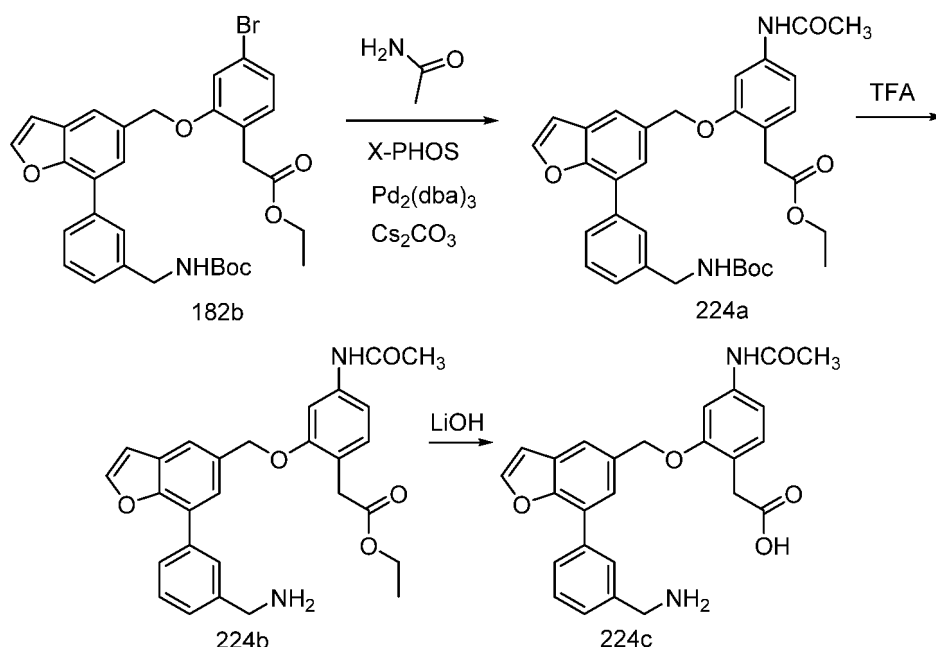
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

20

2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(224c)の調製

ステップ1: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(224a)の調製

2-(4-ブロモ-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.300g、0.505mmol)、アセトアミド(0.089g、1.514mmol)(注:アセトアミドは、使用前にP₂O₅で乾燥させた)、Cs₂CO₃(0.164g、0.505mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(X-PHOS)(0.048g、0.101mmol)、Pd₂(dba)₃(0.046g、0.050mmol)の混合物を正圧の窒素流で10分間パージし、続いて、正圧の窒素流下、無水トルエン(10mL)を加えた。フラスコを95℃で4時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)及びブライン(100mL)で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出]によって精製して、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(224a)(収量0.233g、収率81%)をオレンジ色のシロップ状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(s, 1H), 8.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.70(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.42(m, 2H), 7.30(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.03(s, 3H), 1.39(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 473.3(M+1, -Boc).

30

40

50

【1000】

ステップ-2: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(224b)の調製

化合物224bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(224a)(0.205g、0.358mmol)から、TFA(0.552mL、7.16mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(224b)(収量0.133g、収率79%)を茶色の固体として得た。MS(ES+): 473.25(M+1); MS(ES-): 471.3(M-1).

10

【1001】

ステップ-3: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(224c)の調製

化合物224cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4mL)及びメタノール(8mL)中の2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(224b)(0.130g、0.275mmol)から、2MLiOH(0.688mL、1.376mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(224c)(収量0.032g、収率26%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21(bs, 1H, D₂O交換可能), 10.10(s, 1H, D₂O交換可能), 8.54(bs, 3H, D₂O交換可能), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08-8.04(m, 1H), 7.99-7.92(m, 1H), 7.76(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.13(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 2.04(s, 3H); MS(ES+): 445.2(M+1); MS(ES-): 443.3(M-1); HPLC純度: 86.98%; 分析計算値C₂₆H₂₄N₂O₅·HCl·1.25H₂O: C, 62.03; H, 5.51; N, 5.56; 実測値: C, 61.88; H, 5.45; N, 5.51.

20

30

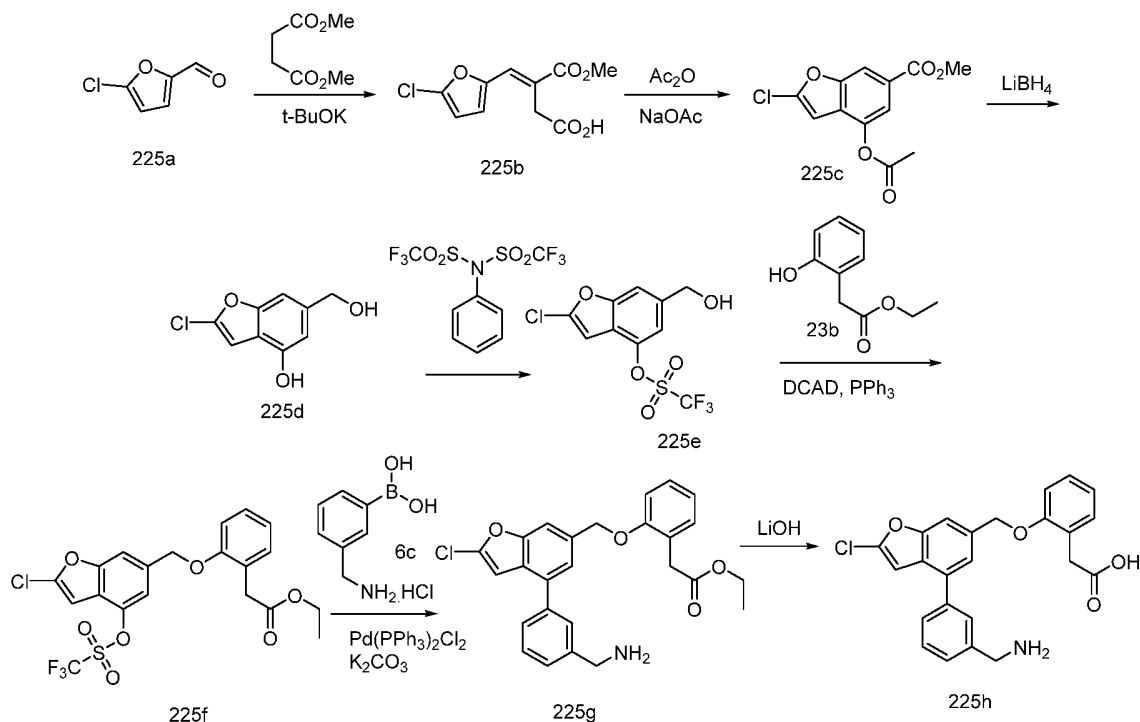
【1002】

スキーム-225

40

50

【化 2 4 3】



2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(225h)の調製

ステップ1: 4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)ブター3-エン酸(225b)の調製

化合物225bは、スキーム215のステップ1に報告する手順に従って、 t-BuOH (5 mL) 中の5-クロロフラン-2-カルバルデヒド(225a) (2.47 g、18.92 mmol; CAS # 21508-19-0) から、 t-BuOH (20 mL) 中のカリウム t -ブトキシド (3.5 g、30.6 mmol) 及びコハク酸ジメチル (7.1 g、48.6 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル120 g、ヘキサン中0~60%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)ブター3-エン酸(225b) (収量3.43 g、収率74%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 3.6, 0.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 2H)。

【1003】

ステップ2: 4-アセトキシ-2-クロロベンゾフラン-6-カルボン酸メチル(225c)の調製

化合物225cは、スキーム215のステップ2に報告する手順に従って、無水酢酸(20 mL) 中の4-(5-クロロフラン-2-イル)-3-(メトキシカルボニル)ブター3-エン酸(225b) (3.43 g、14.02 mmol) から、 NaOAc (5.1 g、62.2 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40 g、ヘキサン中0~40%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、4-アセトキシ-2-クロロベンゾフラン-6-カルボン酸メチル(225c) (収量1.68 g、収率45%) を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 0.9$

H z, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H).

【1004】

ステップ3: 2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-オール (225d) の調製

化合物225dは、スキーム76のステップ2に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の4-アセトキシ-2-クロロベンゾフラン-6-カルボン酸メチル (225c) (698 mg、2.60 mmol) から、LiBH₄ (3.3 mL、13.20 mmol) 及びMeOH (0.53 mL、13.10 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル12 g、ヘキサン中EtOAcを20~75%で用いる溶出] によって精製することで、2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-オール (225d) (収量274 mg、収率53%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1 H), 6.95 (p, J = 0.9 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 6.65 (t, J = 0.9 Hz, 1 H), 5.24 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2 H).

10

【1005】

ステップ4: トリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-イル (225e) の調製

化合物225eは、スキーム116のステップ2に報告する手順に従って、DMF (15 mL) 中の2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-オール (225d) (644 mg、3.24 mmol) から、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (1.19 g、3.26 mmol) 及びトリエチルアミン (1 mL、7.17 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル24 g、ヘキサン中0~50% EtOAcによる溶出) によって精製することで、トリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-イル (225e) (収量1.01 g、収率94%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (t, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -72.68.

20

【1006】

ステップ5: 2-(2-(2-(2-クロロ-4-(2-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (225f) の調製

化合物225fは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM (35 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-4-イル (225e) (970 mg、2.93 mmol) から、トリフェニルホスフィン (778 mg、2.97 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (699 mg、3.88 mmol) 及びDCM (8 mL) 中のジー(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸 (1.19 g、3.24 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40 g、ヘキサン中0~40% EtOAc) によって精製することで、2-(2-(2-(2-クロロ-4-(2-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (225f) (収量839 mg、収率58%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (t, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.31-7.21 (m, 3 H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

30

40

50

【1007】

ステップ-6: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(225g)の調製

化合物225gは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(225f)(280mg、0.568mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(102mg、0.676mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (280mg、2.026mmol)の溶液、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (62mg、0.088mmol)を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワー

ークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(225g)(収量137mg、収率54%)を透明な油として得た。 ^1H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 7.61-7.44(m, 4H), 7.44-7.34(m, 2H), 7.32-7.21(m, 2H), 6.98(ddd, J = 8.8, 5.7, 1.5 Hz, 2H), 6.78(d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.10(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 3.72(s, 2H), 1.17(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 450.2 (M+1).

10

20

【1008】

ステップ-7: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(225h)の調製

化合物225hは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(6mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(225g)(137mg、0.304mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(62mg、1.478mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワー

ークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl含有 H_2O 中0~60% MeCN)によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-クロロベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(225h)(収量51mg、収率40%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆, D₂O交換) δ 7.74(s, 1H), 7.62(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50(s, 3H), 7.27(s, 1H), 7.16(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.00(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.55(s, 2H); MS(ES+): 422.1 (M+1); MS(ES-): 420.2 (M-1).

30

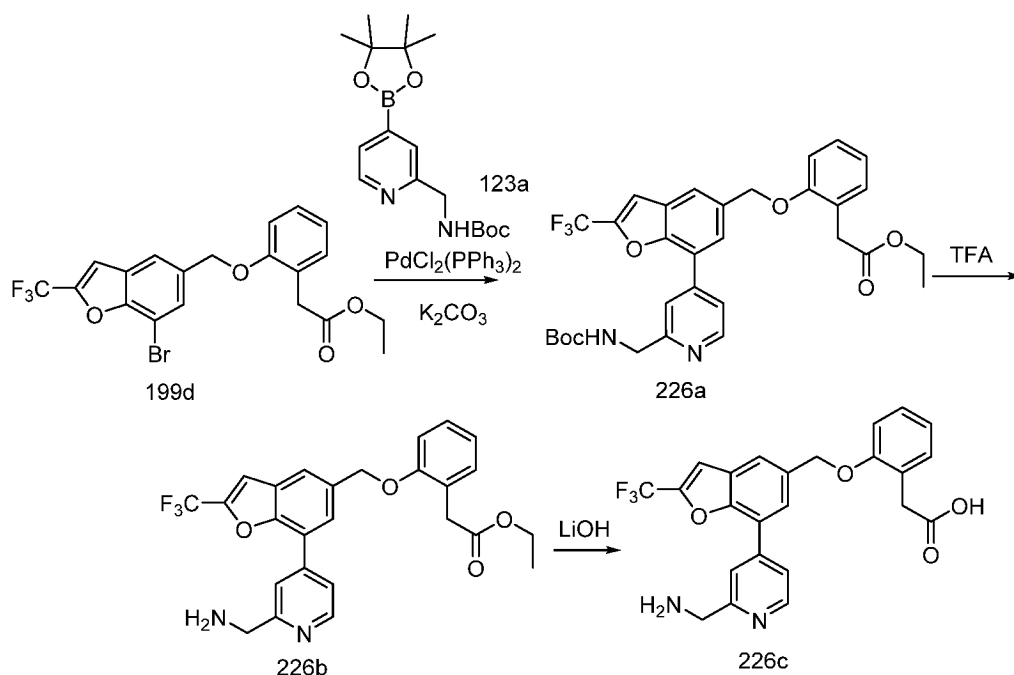
【1009】

スキーム-226

40

50

【化 2 4 4】



10

20

2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(226c)の調製

ステップ1: 2-((7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(226a)の調製

化合物226aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(199d)(229mg、0.501mmol)から、((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(123a)(259mg、0.775mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (214mg、1.548mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(62mg、0.088mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、ヘキサン中酢酸エチルを20~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(226a)(収量166mg、収率57%)を淡黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, クロロホルム-d) δ 8.71(dd, J = 5.3, 0.9 Hz, 1H), 7.90-7.65(m, 4H), 7.38-7.18(m, 4H), 7.07-6.86(m, 2H), 5.28(s, 2H), 4.60(d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13-4.04(m, 2H), 3.72(s, 2H), 1.47(s, 9H), 1.15(t, J = 7.1 Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, クロロホルム-d) δ -64.74; MS(ES+): 585.3(M+1).

30

40

【1010】

ステップ2: 2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(

50

226b) の調製

化合物226bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(226a) (166 mg、0.284 mmol) から、TFA (0.3 mL、3.89 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル12 g、DMA80/DCMを0~80%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(226b) (収量112 mg、収率81%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 485.2 (M+1) ; MS (ES-) : 483.2 (M-1) .

【1011】

ステップ-3 : 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(226c) の調製

化合物226cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ6 mL) 中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(226b) (112 mg、0.231 mmol) から、水(2.0 mL) 中の水酸化リチウム-水和物(63 mg、1.50 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水(0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(226c) (収量58 mg、収率55%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.00 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -63.34. MS (ES+) : 457.2 (M+1) ; MS (ES-) : 455.2 (M-1) . HPLC純度99.24%.

【1012】

スキーム-227

10

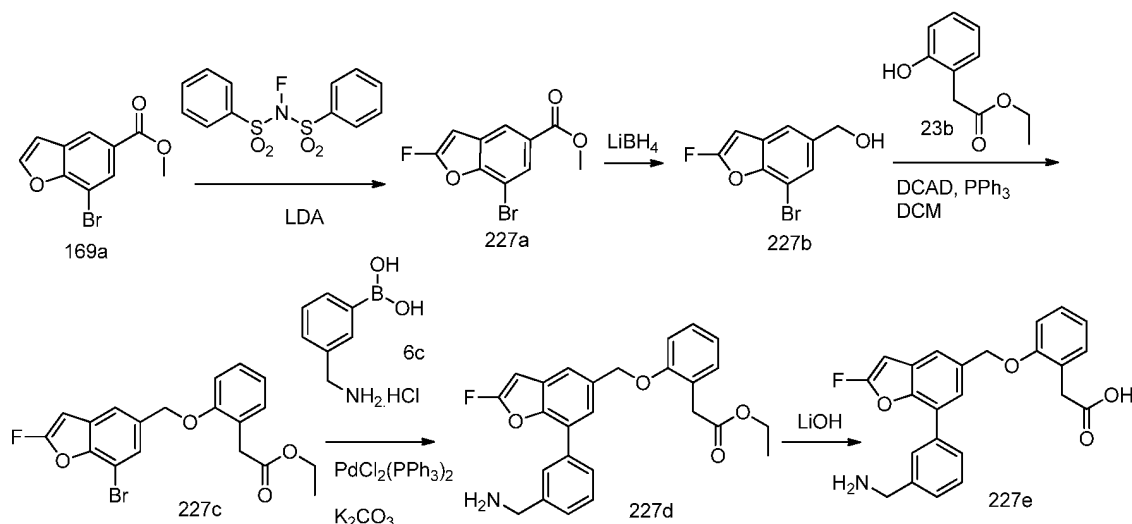
20

30

40

50

【化 2 4 5】



10

2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (227e) の調製

20

ステップ-1: 7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (227a) の調製

-78℃、N₂下の乾燥THF (90 mL) 中の7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (169a) (5 g、19.60 mmol) の攪拌溶液に、LDA (19.6 mL、1.5 M、29.4 mmol) を滴加した。混合物を-78℃で1.5時間維持し、続いて、THF (60 mL) 中のN-フルオロ-N-(フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド (12.5 g、39.6 mmol) の溶液を加えた。混合物をゆっくり室温まで温め、一晩攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、酢酸エチル/ヘキサンを0~40%で用いる溶出] によって精製して、7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (227a) (収量453 mg、収率9%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -109.09.

30

【1013】

ステップ-2: (7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メタノール (227b) の調製

化合物227bは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (227a) (495 mg、1.813 mmol) から、LiBH₄ (1.45 mL、5.80 mmol) 及びMeOH (.225 mL、5.56 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] を使用して精製することで、(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メタノール (227b) (収量90 mg、収率20%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 - 7.25 (m, 2H), 5.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.84

40

50

(s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, クロロホルム-d) δ -109.55. [1014]

ステップ-3: 2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(227c)の調製

化合物227cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(8 mL)中の(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(227b)(90 mg、0.367 mmol)から、トリフェニルホスフィン(107 mg、0.408 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(91 mg、0.505 mmol)及びDCM(2 mL)中のジー(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(DCAD、162 mg、0.441 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(227c)(収量116 mg、収率78%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51(p, J = 0.9 Hz, 2H), 7.28(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05-6.89(m, 2H), 5.97(d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.17(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 1.24(t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, クロロホルム-d) δ -109.43.

[1015]

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(227d)の調製

化合物227dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(227c)(116 mg、0.285 mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(60 mg、0.397 mmol)、水(0.5 mL)中の K_2CO_3 (121 mg、0.876 mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(32 mg、0.046 mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24 g)、DCM中DMA80を0~90%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(227d)(収量48 mg、収率39%)を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.76-7.53(m, 2H), 7.39(dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 3H), 7.27(dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.15(m, 3H), 6.86(t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.82(dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 5.09(d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.06-3.79(m, 4H), 3.59(s, 2H), 1.02(t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, クロロホルム-d) δ -110.82. MS(ES+): 434.2(M+1).

[1016]

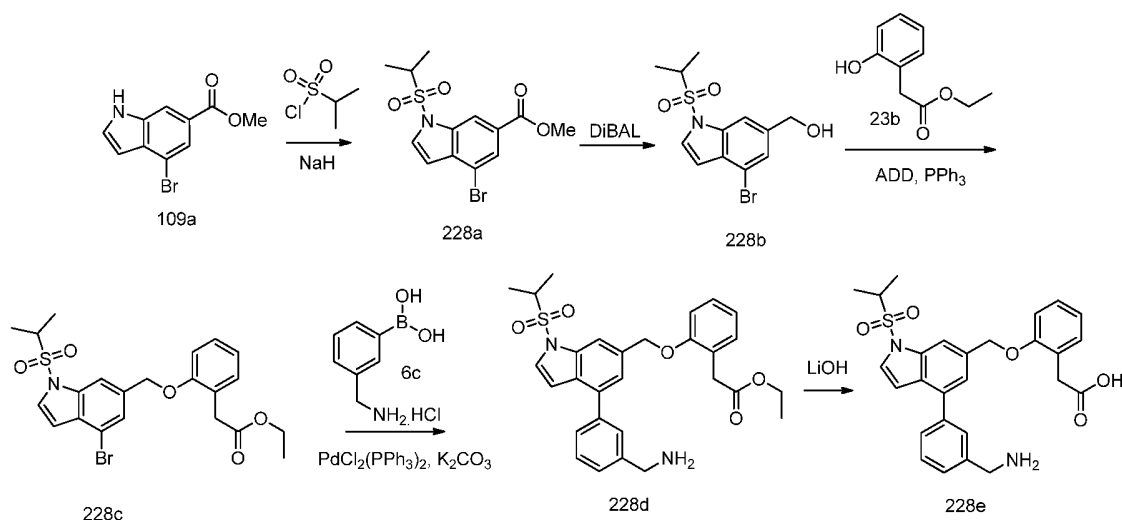
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(227e)の調製

化合物227eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ4 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(227d)(48 mg、0.111 mmol)から、水(1.6 mL)中の水酸化リチウム-水和物(32 mg、0.763 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(227e)を得た。

ル) - 2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (227e) (収量 25 mg、収率 56%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (s, 3H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 14.2, 1.7$ Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.84 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.53 (s, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.56. MS (ES+): 406.1 (M+1); MS (ES-): 404.2 (M-1). HPLC 純度 97.63%.
[1017]

スキーム-228

【化246】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - (イソプロピルスルホニル) - 1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (228e) の調製

ステップ-1: 4-ブromo-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル (228a) の調製

化合物 228a は、スキーム-40 のステップ-1 に報告する手順に従って、DMF (25 mL) 中の 4-ブromo-1H-インドール-6-カルボン酸メチル (109a) (2 g、7.87 mmol) から、NaH (鉱油中 60%、0.94 g、23.61 mmol) 及びプロパン-2-スルホニルクロリド (2.66 mL、23.61 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH = 9:1 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、4-ブromo-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル (228a) (収量 2.79 g、収率 98%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 3.7, 0.9$ Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ES+): 360.0, 362.0 (M+1); MS (ES-): 358.1, 360.2 (M-1).
[1018]

ステップ-2: (4-ブromo-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メタノール (228b) の調製

化合物 228b は、スキーム-212 のステップ-2 に報告する手順に従って、ジクロロメタン (10 mL) 中の 4-ブロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル (228a) (1 g、2.79 mmol) から、水素化ジイソブチルアルミニウム (ジクロロメタン中 1 M 溶液) (6.98 mL、6.98 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、(4-ブロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メタノール (228b) (収量 0.88 g、収率 95%) を白色の結晶性固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (p, J = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 5.9, 0.7 Hz, 2H), 3.91 – 3.70 (m, 1H), 1.29 – 1.09 (m, 6H).

【1019】

ステップ-3: 2-(2-(4-ブロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (228c) の調製

化合物 228c は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、トルエン (15 mL) 中の (4-ブロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メタノール (228b) (0.88 g、2.65 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.90 g、3.44 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.621 g、3.44 mmol) 及びトルエン (15 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン) (0.87 g、3.44 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサシロキサン中 EtOAc/MeOH (9:1) を 0~10% で 40 分間、次いで、10%~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (228c) (収量 1.15 g、収率 88%) を黄色の油として得た。MS (ES-): 493.2, 495.2 (M-1).

【1020】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (228d) の調製

化合物 228d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサシロキサン (4 mL) 中の 2-(2-(4-ブロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (228c) (0.24 g、0.49 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.14 g、0.73 mmol)、水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (0.13 g、0.97 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0.051 g、0.073 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃ で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (228d) (収量 0.12 g、収率 48%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 3.8, 0.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz

10

20

30

40

50

z, 6H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 521.3 (M+1), MS (ES-): 519.3 (M-1).

[1021]

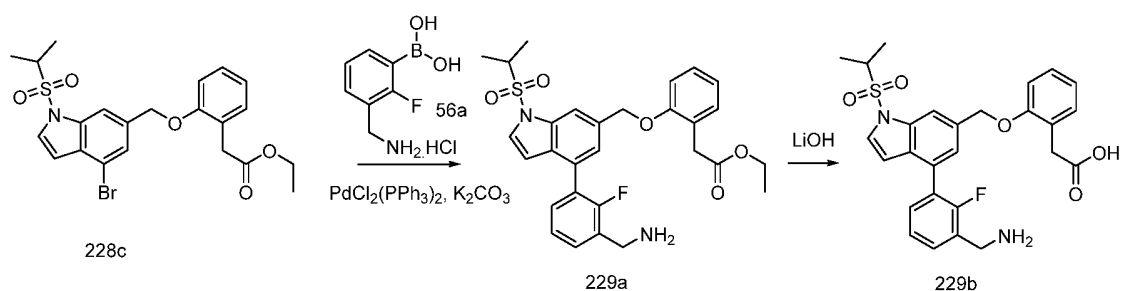
ステップ-5: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(228e)の調製

化合物228eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(4mL、1:1)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(228d)(0.09g、0.16mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.06g、1.31mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(228e)(収量0.05g、収率56%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.83 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS (ES+): 493.2 (M+1), MS (ES-): 491.3 (M-1).

[1022]

スキーム-229

[化247]



2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(229b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(229a)の調製

化合物229aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-((4-ブromo-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(228c)(0.24g、0.49mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(0.15g、0.73mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(0.13

g、0.97 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.051 g、0.073 mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(229a)(収量0.14 g、収率54%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.18 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 539.3 (M+1), MS (ES-): 537.3 (M-1). HPLC純度: 96.40 %.

【1023】

ステップ2: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(229b)の調製

化合物229bは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(4 mL、1:1)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(229a)(0.2 g、0.37 mmol)から、水(1 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.13 g、2.97 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(229b)(収量0.12 g、収率63%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 3H), 8.04 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.54; MS (ES+): 511.2 (M+1), MS (ES-): 509.3 (M-1).

【1024】

スキーム230

10

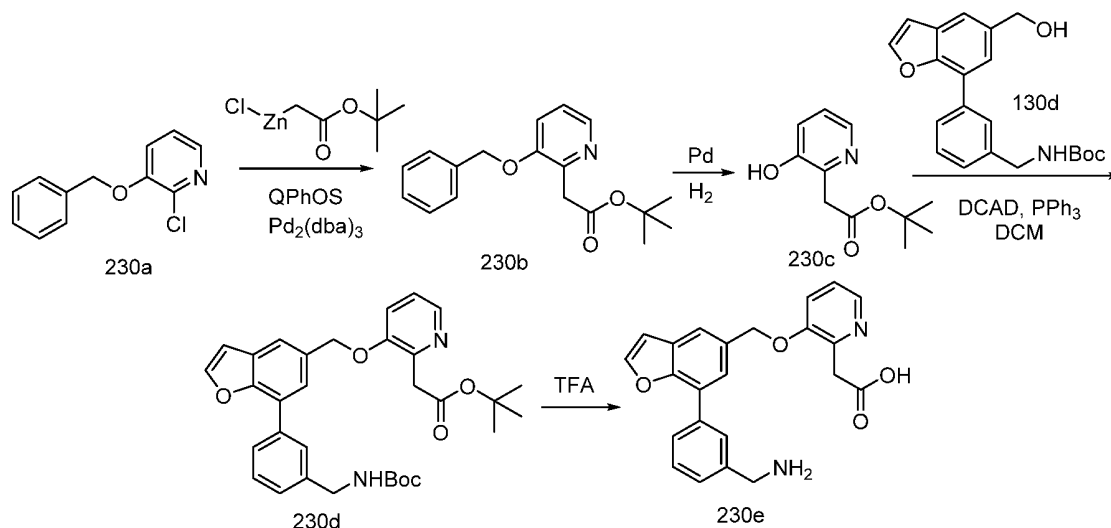
20

30

40

50

【化 2 4 8】



2-((3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチル(230e)の調製

ステップ1: 2-((3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチル(230b)の調製

化合物230bは、スキーム163のステップ2に報告する手順に従って、THF(5mL)中の3-(ベンジルオキシ)-2-クロロピリジン(230a)(0.3g、1.366mmol; CAS#108082-72-0)から、Pd₂(dba)₃(0.125g、0.137mmol)、Q-Phos(0.097g、0.137mmol)及び(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)クロリド(エーテル中0.5M溶液)(5.46mL、2.73mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル24g、ヘキサン中酢酸エチル(0~40~100%)による溶出]によって精製することで、2-((3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチル(230b)(収量165mg、収率40%)を油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48-7.41(m, 4H), 7.40(d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 1H), 7.28(dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 3.72(s, 2H), 1.33(s, 9H); MS(ES+): 300.2(M+1)。

【1025】

ステップ2: 2-((3-ヒドロキシピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチル(230c)の調製

酢酸エチル(20mL)中の2-((3-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチル(230b)(160mg、0.534mmol)の溶液に、Pd/C(10%、炭素担持、57mg、0.053mmol)を加え、バルーン圧で3時間水素化した。反応混合物をCeliteのパッドに通して濾過し、真空下で濃縮して、2-((3-ヒドロキシピリジン-2-イル)酢酸tert-ブチル(230c)(収量112mg、収率100%)を薄ピンク色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.93(s, 1H), 7.93(dd, J = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 7.18-7.03(m, 2H), 3.61(s, 2H), 1.39(s, 9H); MS(ES+) 210.1(M+1), (ES-) 208.3(M-1)。

【1026】

ステップ-3: 2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)酢酸 tert-ブチル (230d) の調製

化合物 230d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (130d) 169 mg、0.478 mmol から、トリフェニルホスフィン (144 mg、0.550 mmol)、2-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)酢酸 tert-ブチル (230c) (115 mg、0.550 mmol) 及び DCM (5 mL) 中のジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、211 mg、0.573 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 24 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)酢酸 tert-ブチル (230d) (収量 250 mg、収率 96%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 13.9, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.39 (d, J = 1.1 Hz, 9H), 1.24 (s, 9H); MS (ES+): 545.3 (M+1), 567.3 (M+Na).

【1027】

ステップ-4: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)酢酸 (230e) の調製

化合物 230e は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の 2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)酢酸 tert-ブチル (230d) (245 mg、0.450 mmol) から、TFA (0.347 mL、4.50 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)酢酸 (230e) (収量 200 mg、収率 96%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, Methanol-d₄) δ 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.29 - 4.12 (m, 4H); MS (ES+) 389.20 (M+1), (ES+): 387.25 (M-1); HPLC 純度: 93.23%.

【1028】

スキーム-231

10

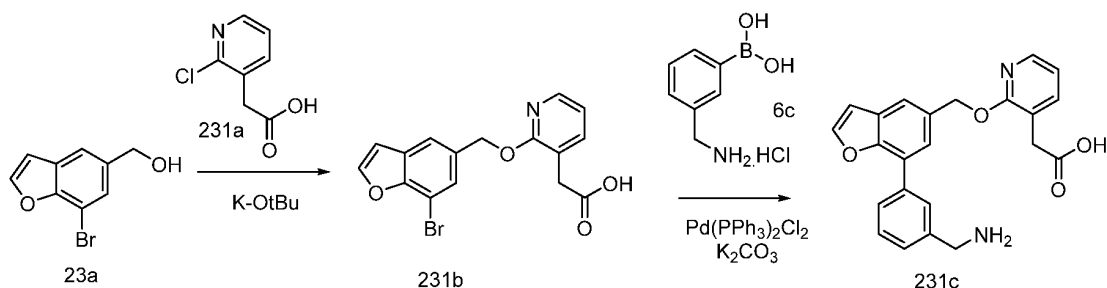
20

30

40

50

【化 2 4 9】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(231c)の調製

ステップ1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(231b)の調製

1, 4-ジオキサン(10 mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(500 mg、2.202 mmol)及び2-((7-クロロピリジン-3-イル)酢酸(231a)(378 mg、2.202 mmol; CAS # 61494-55-1)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(741 mg、6.61 mmol)を加え、110℃で2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水で希釈し、pH 6まで酸性化した。反応混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル25 g、ヘキサン中の9:1混合物(酢酸エチル及びメタノール)(0~100%)による溶出]によって精製して、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(231b)(収量380 mg、収率48%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40(s, 1H), 8.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07(dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67-7.60(m, 2H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98(dd, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 3.59(s, 2H); MS(ES+): 362.00, 364.00(M+1). [1029]

20

30

ステップ2: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(231c)の調製

化合物231cは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(231b)(300 mg、0.828 mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(233 mg、1.242 mmol)、水(2 mL)中のK₂CO₃(343 mg、2.485 mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(87 mg、0.124 mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(25 g)、DCM中DMA 80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)酢酸(231c)(収量102 mg、収率32%)を黄褐色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14-8.06(m, 2H), 7.93(dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.87(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.43(m, 2H), 7.39-7.31(m, 1H), 7.04(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88(dd, J = 7.1, 5.0 Hz,

40

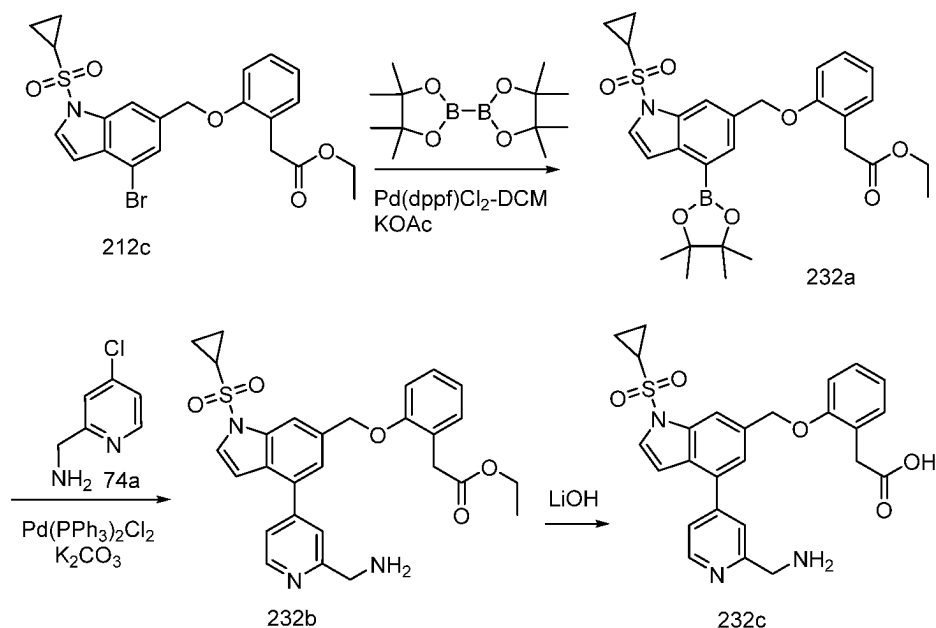
50

1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.37 (s, 2 H);
MS (ES+): 389.20 (M+1), (ES-): 387.30 (M-1).

【1030】

スキーム-232

【化250】



2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(232c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((1-(シクロプロピルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(232a)の調製

化合物232aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-((4-ブromo-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(212c)(0.9g、1.83mmol)から、無水ジオキサン(7mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.70g、2.74mmol)、酢酸カリウム(0.36g、3.66mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.22g、0.27mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、24g、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((1-(シクロプロピルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(232a)(収量0.67g、収率67%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 5H).

【1031】

ステップ-2: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1

ー（シクロプロピルスルホニル）ー１Ｈーインドールー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｂ）の調製

化合物２３２ｂは、スキームー１のステップー３に報告する手順に従って、ジオキサン（４ｍＬ）中の２ー（２ー（（１ー（シクロプロピルスルホニル）ー４ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）ー１Ｈーインドールー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ａ）（０．３ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）から、（４ークロロピリジンー２ーイル）メタンアミン（７４ａ）（０．１０ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０６ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び水（０．４ｍＬ）中の K_2CO_3 （０．１２ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、９０℃で４時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（１２ｇ）、ＤＣＭ中ＤＭＡ８０を０～５０％で用いる溶出〕によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー〔Ｃ１８（５０ｇ）、水（０．１％ＨＣｌ含有）中ＡＣＮを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２ー（２ー（（４ー（２ー（アミノメチル）ピリジンー４ーイル）ー１ー（シクロプロピルスルホニル）ー１Ｈーインドールー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｂ）（収量０．１ｇ、収率３５％）のＨＣｌ塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ- d_6 ） δ ８．４４（ｄ， J ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ， J ＝５．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．９９（ｄｄ， J ＝３．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔｄ， J ＝７．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．９１－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．０３（ｍ，４Ｈ），０．９６（ｔ， J ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；MS（ES $^+$ ）：５２０．２（ $M+1$ ）。

【１０３２】

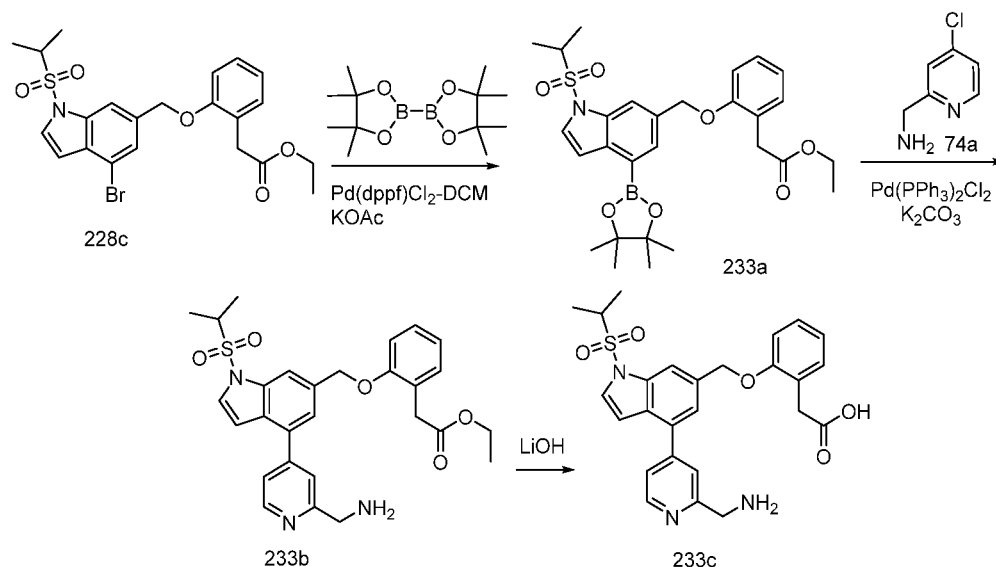
ステップー３：２ー（２ー（（４ー（２ー（アミノメチル）ピリジンー４ーイル）ー１ー（シクロプロピルスルホニル）ー１Ｈーインドールー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３２ｃ）の調製

化合物２３２ｃは、スキームー１のステップー６に報告する手順に従って、ＴＨＦ（４ｍＬ）及びＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の２ー（２ー（（４ー（２ー（アミノメチル）ピリジンー４ーイル）ー１ー（シクロプロピルスルホニル）ー１Ｈーインドールー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２３２ｂ）（０．１ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から、水（０．４ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（０．０７ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔Ｃ１８（５０ｇ）、水（０．１％ＨＣｌ含有）中ＡＣＮを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２ー（２ー（（４ー（２ー（アミノメチル）ピリジンー４ーイル）ー１ー（シクロプロピルスルホニル）ー１Ｈーインドールー６ーイル）メトキシ）フェニル）酢酸（２３２ｃ）（収量０．０４ｇ、収率４４％）のＨＣｌ塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ- d_6 ） δ ８．７６（ｄｄ， J ＝５．２，０．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｓ，３Ｈ），８．１３（ｔ， J ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｔ， J ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ， J ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ， J ＝５．２，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ， J ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄｄ， J ＝９．０，６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１６－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｔｄ， J ＝７．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，２Ｈ），３．２４－３．０５（ｍ，１Ｈ），１．３７－０．９９（ｍ，４Ｈ）；MS（ES $^+$ ）：４９２．２（ $M+1$ ），MS（ES $^-$ ）：４９０．２（ $M-1$ ）。

【１０３３】

スキームー２３３

【化 2 5 1】



10

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(233c)の調製

20

ステップ-1: 2-((2-((1-(イソプロピルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(233a)の調製

化合物233aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((4-プロモ-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(228c)(0.6g、1.21mmol)から、無水ジオキサン(7mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.46g、1.82mmol)、酢酸カリウム(0.24g、2.43mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.15g、0.18mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、24g、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((1-(イソプロピルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(233a)(収量0.43g、収率66%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(dd, J=1.5, 0.8Hz, 1H), 7.70(d, J=1.5Hz, 1H), 7.66(d, J=3.7Hz, 1H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.13-7.06(m, 2H), 6.91(td, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.05-3.96(m, 2H), 3.75(p, J=6.7Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 1.34(s, 12H), 1.07(s, 6H), 1.03(t, J=7.2Hz, 3H).

30

40

【1034】

ステップ-2: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(233b)の調製

化合物233bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((2-((1-(イソプロピルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(233a)(0.2g、0.37mmol)か

50

ら、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(0.064 mL、0.554 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.04 g、0.06 mmol)及び水(0.4 mL)中の K_2CO_3 (0.08 g、0.55 mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(233b)(収量0.06 g、収率29%)のHCl塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44(d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.57(dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 2H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.12(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.99(dd, J = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.94-3.89(m, 2H), 3.88-3.82(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.63(s, 2H), 1.21(d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.95(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 522.2 (M+1).

【1035】

ステップ-3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(233c)の調製

化合物233cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4 mL)及びMeOH(4 mL)中の2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(233b)(0.05 g、0.1 mmol)から、水(0.4 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.03 g、0.77 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(イソプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(233c)(収量0.03 g、収率66%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.50(s, 3H), 8.09(s, 1H), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79(d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.71(dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.63(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.24(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.31(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87(p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.60(s, 2H), 1.22(d, J = 6.8 Hz, 6H); MS(ES+): 494.1 (M+1), MS(ES-): 492.3 (M-1).

【1036】

スキーム-234

10

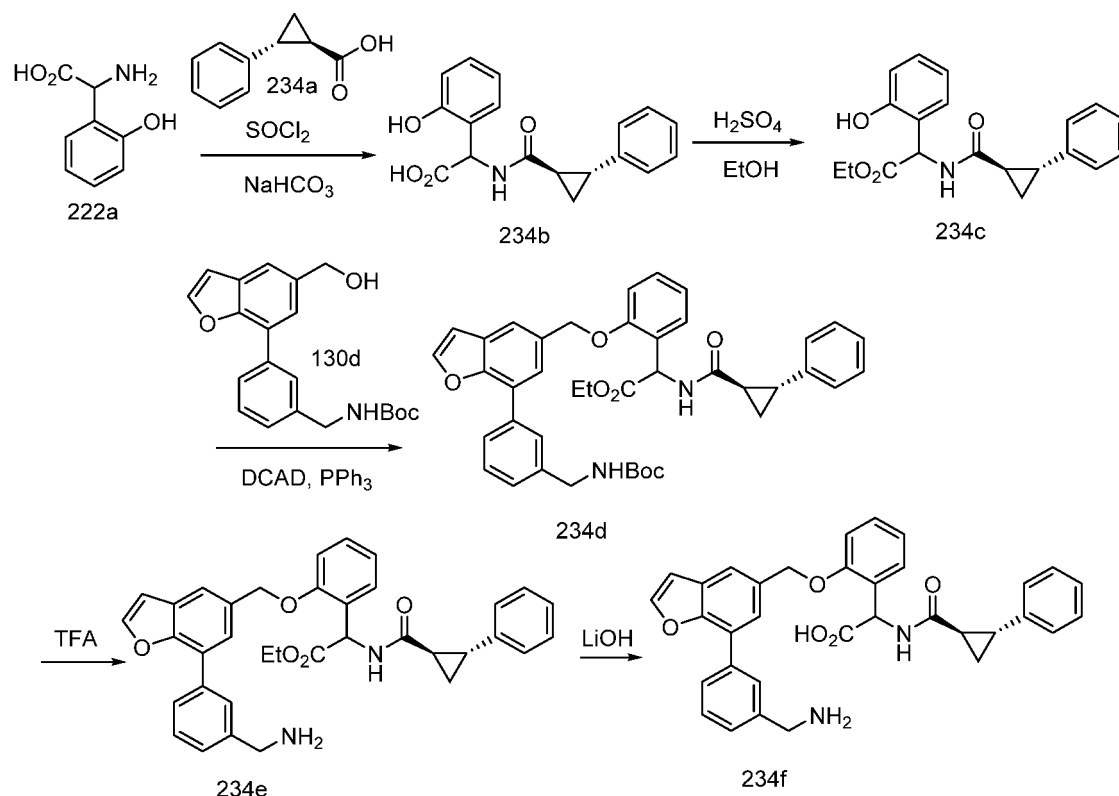
20

30

40

50

【化 2 5 2】



2-((2-((7-((3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-((1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)酢酸(234f)の調製

ステップ-1: 2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-((1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)酢酸(234b)の調製

DCM(10mL)中の(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボン酸(234a)(1.019g、6.28mmol; CAS#939-90-2)の攪拌溶液に、塩化チオニル(0.504mL、6.91mmol)、DMF(0.02mL)を加え、還流下で2時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をTHF(20mL)中に溶解し、0℃の水(15mL)中の2-アミノ-2-((2-ヒドロキシフェニル)酢酸(0.7g、4.19mmol)及び重炭酸ナトリウム(1.759g、20.94mmol)の溶液に加えた。反応物を室温まで温め、12時間攪拌した。反応混合物を3N HClでpH4まで酸性化し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をヘキサンで粉砕し、濾過によって回収して、2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-((1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)酢酸(234b)(収量1.45g、収率111%)を白色固体として得た。これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS(ES+): 312.20(M+1), (ES-): 310.2(M-1)。

【1037】

ステップ-2: 2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-((1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)酢酸エチル(234c)の調製

化合物234cは、スキーム-222のステップ-2に報告する手順に従って、エタノール(30mL)中の2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-((1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)酢酸(234b)(1.42g、4.56mmol)から、硫酸(0.486mL、9.12mmol)を使用して、調製した。これをワ

ークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）によって精製することで、2-（2-ヒドロキシフェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234c）（収量1.14g、収率74%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 9.81（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 8.66（t, J = 7.1 Hz, 1H）, 7.34 - 7.17（m, 2H）, 7.19 - 7.06（m, 5H）, 6.89 - 6.74（m, 2H）, 5.70（dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H）, 4.14 - 3.99（m, 2H）, 2.32 - 2.14（m, 1H）, 2.20 - 2.08（m, 1H）, 1.42 - 1.27（m, 1H）, 1.27 - 1.12（m, 1H）, 1.11（m, 3H）; MS（ES+）: 340.2（M+1）, 338.3（M-1）.

10

【1038】

ステップ-3: 2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234d）の調製

化合物234dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM（20mL）中の3-（5-（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン-7-イル）ベンジルカルバミン酸tert-ブチル（130d）（600mg、1.698mmol）から、トリフェニルホスフィン（512mg、1.952mmol）2-（2-ヒドロキシフェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234c）（663mg、1.952mmol）及びDCM（15mL）中のジ-（4-クロロベンジル）アゾジカルボン酸（DCAD、748mg、2.037mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル24g、ヘキサン中酢酸エチルを0～50%で用いる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234d）（収量855mg、収率75%）を白色の泡として得た。MS（ES+）: 575.30（M+1-Boc）.

20

【1039】

ステップ-4: 2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234e）の調製

化合物234eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM（10mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234d）（750mg、1.111mmol）から、TFA（0.856mL、11.11mmol）を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸エチル（234e）（収量639mg、収率100%）をTFA塩として得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS（ES+）: 575.30（M+1）.

40

【1040】

ステップ-5: 2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド）酢酸（234f）の調製

化合物234fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF（5mL）及びメタノール（5mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）-2-（（1R, 2R）-2-フェ

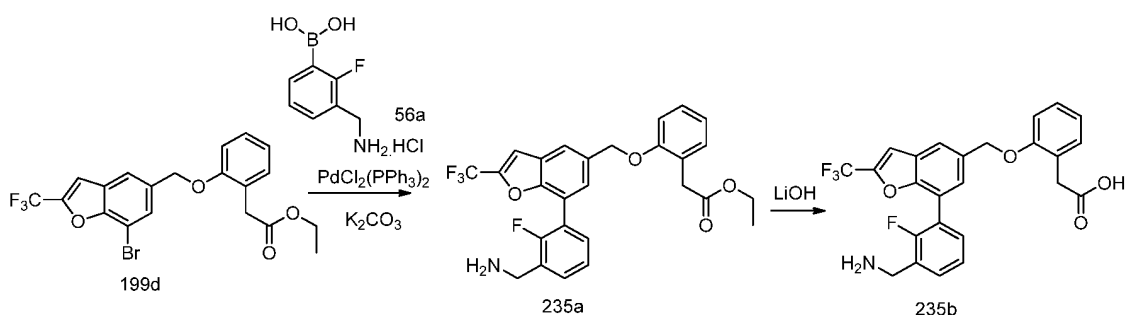
50

ニルシクロプロパンカルボキサミド) 酢酸エチル (234e) (500mg、0.870mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (83mg、3.48mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-((1R, 2R)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)酢酸 (234f) (収量332mg、収率70%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 3H), 8.11 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 13.1, 7.5, 2.6 Hz, 3H), 7.25 - 7.07 (m, 4H), 7.06 - 6.93 (m, 3H), 5.92 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 2H), 2.33 - 2.08 (m, 2H), 1.43 - 1.04 (m, 2H); MS (ES+): 547.2 (M+1), (ES-): 545.3 (M-1); HPLC 純度: 98.60%.

【1041】

スキーム-235

【化253】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (235b) の調製
 ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (235a) の調製

化合物 235a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (199d) (198mg、0.433mmol) から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩 (56a) (125mg、0.610mmol) 水 (0.5mL) 中の K₂CO₃ (164mg、1.187mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (46mg、0.066mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、DCM 中 DMA80 を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (235a) (収量156mg、収率72%) を透明な油として得た。MS (ES+): 502.2 (M+1).

【1042】

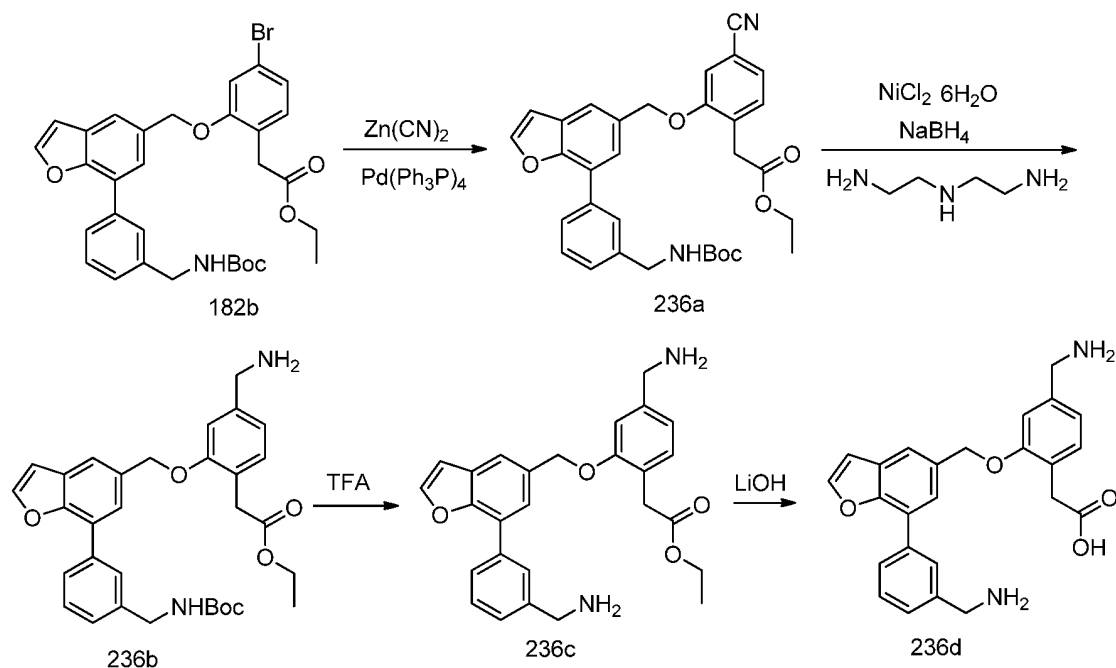
ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(235b)の調製

化合物235bは、スキーム-1のステップ-6に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(235a)(156mg、0.311mmol)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(72mg、1.72mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(235b)(収量33mg、収率22%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(s, 2H), 7.92(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.76-7.59(m, 3H), 7.40(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.53(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -63.41, -118.91. MS(ES+): 474.1(M+1); MS(ES-): 472.3(M-1). HPLC純度98.86%.

【1043】

スキーム-236

【化254】



2-(4-(アミノメチル)-2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(236d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(236a)の調製

10

20

30

40

50

2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.600g、1.009mmol)、ジシアノ亜鉛(0.142g、1.211mmol)、Pd(Ph₃P)₄(0.350g、0.303mmol)の混合物を窒素で10分間パージした。無水DMF(6.0mL)を加え、懸濁液を120℃で40分間、マイクロ波で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)及びブライン(100mL)で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出)によって精製して、2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(236a)(収量0.435g、収率80%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 3H), 7.64(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55-7.37(m, 3H), 7.30(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.89(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 1.39(s, 9H), 0.93(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES-): 539.4(M-1)

[1044]

ステップ-2: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(236b)の調製

0℃まで冷却したメタノール(10mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(236a)(0.150g、0.277mmol)の溶液に、塩化ニッケル(II)六水和物(0.016g、0.069mmol)を加え、続いて、水素化ホウ素ナトリウム(0.063g、1.665mmol)を10分間かけて加え、1時間攪拌した。反応混合物をN1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン(0.060mL、0.555mmol)でクエンチし、室温で1時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残渣をブライン(100mL)に分配し、EtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル24g、DCM中メタノールを0~40%で用いる溶出)によって精製して、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(236b)(収量0.138g、収率91%)を白色固体として得た。MS(ES+): 545.1(M+1); MS(ES-): 579.0(M+Cl)。

[1045]

ステップ-3: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(236c)の調製

化合物236cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(236b)(0.132g、0.242mmol)から、TFA(0.373mL、4.85mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)

メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (236c) (収量0.068g、収率63%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 445.0 (M+1) .

【1046】

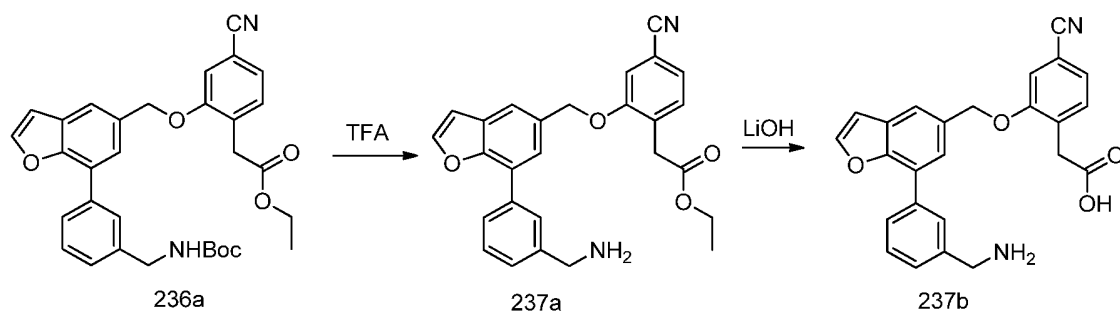
ステップ-4 : 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(236d)の調製

化合物236dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (3 mL) 及びメタノール (6 mL) 中の2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (236c) (0.065g、0.146mmol) から、2M LiOH (0.731 mL、1.462mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18、スチール製カラム (250mm×30mm)、水中の0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(236d) (収量0.032g、収率53%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.54 (bs, 6H, D₂O交換可能), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 417.00 (M+1); MS (ES-) : 415.00 (M-1) .

【1047】

スキーム-237

【化255】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(237b)の調製

ステップ-1 : 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(237a)の調製

化合物237aは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の2-(2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (236a) (0.210g、0.388mmol) から、TFA (0.6 mL、7.77mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (237a) (収量0

． 159 g、0.361 mmol、収率93%)を白色固体として得た。MS (ES+) : 441.2 (M+1) ; MS (ES-) : 439.3 (M-1) .

【1048】

ステップ-2 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(237b)の調製

化合物237bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4 mL)及びメタノール(8 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(237a)(0.142 g、0.322 mmol)から、2M LiOH(0.806 mL、1.612 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12 g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出)によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[EZ-PREP、C-18カラム、100 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(237b)(収量0.034 g、0.082 mmol、収率25.6%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (bs, 1H, D₂O交換可能), 8.58 (bs, 3H, D₂O交換可能), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 1H), 7.92 (td, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 (s, 2H); MS (ES+) : 413.2 (M+1); HPLC純度: 98.84%; 分析計算値C₂₅H₂₀N₂O₄·HCl·1.25H₂O: C, 63.69; H, 5.02; N, 5.94; 実測値: C, 63.84; H, 4.96, N, 5.92.

【1049】

スキーム-238

10

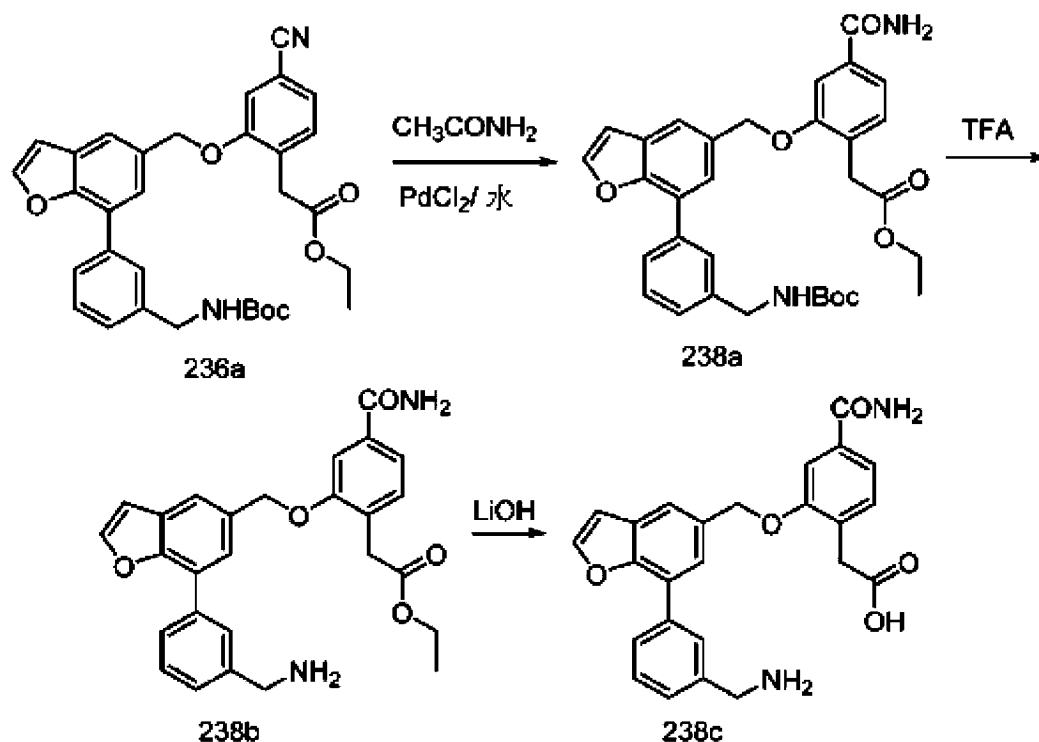
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(238c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(238a)の調製

THF(2.00mL)及び水(0.25mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(236a)(0.185g、0.342mmol)、アセトアミド(0.121g、2.053mmol)、塩化パラジウム(II)(9.10mg、0.051mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)及びブライン(100mL)で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出)によって精製して、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(238a)(収量0.166g、収率87%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.81-7.69(m, 3H), 7.63(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.57(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.55-7.41(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.07(d, J = 2.2Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.67(s, 2H), 1.39(s, 9H), 0.95(t, J = 7.1Hz, 3H); MS(ES+): 581.3(M+Na); MS(ES-): 593.4(M+Cl). [1050]

30

40

50

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(238b)の調製

化合物238bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(238a)(0.162g、0.290mmol)から、TFA(0.447mL、5.80mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュフェーズカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(238b)(収量0.072g、収率43%)のTFA塩を透明な口ウ状物質として得た。MS(ES+): 459.2(M+1); MS(ES-): 457.3(M-1)。

【1051】

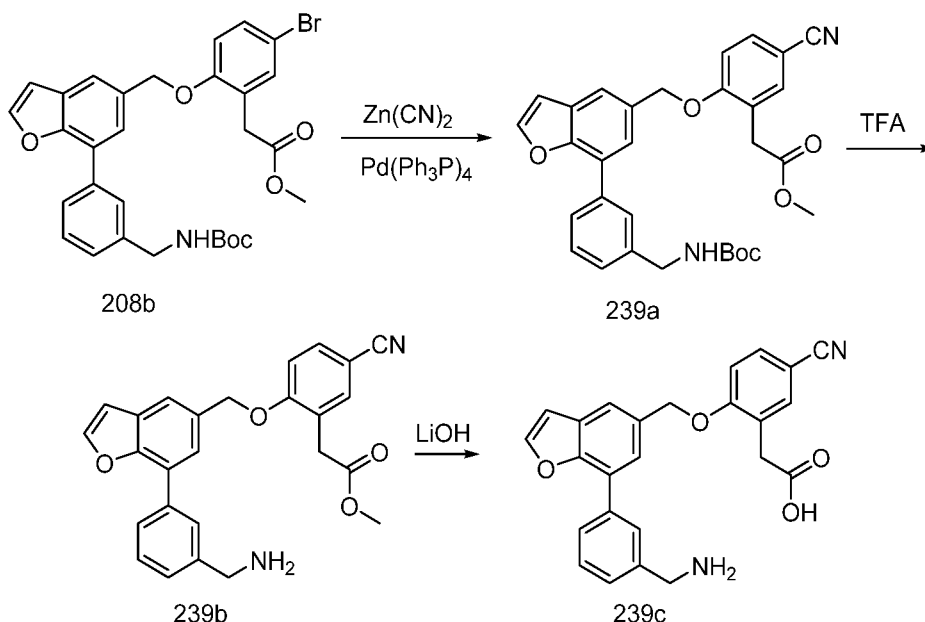
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(238c)の調製

化合物238cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3mL)及びメタノール(6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(238b)(0.070g、0.122mmol)から、2MLiOH(0.306mL、0.611mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出)によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー(EZ-REP、C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(238c)(収量0.034g、収率65%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31(s, 1H, D₂O交換可能), 8.42(s, 3H, D₂O交換可能), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(t, J = 1.7 Hz, 2H), 7.93(dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.77(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.53(m, 3H), 7.45(dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.65(s, 2H); MS(ES+): 431.1(M+1); 分析計算値C₂₅H₂₂N₂O₅·HCl·2H₂O: C, 59.70; H, 5.41; N, 5.57; 実測値: C, 59.80; H, 5.30; N, 5.70。

【1052】

スキーム-239

【化 2 5 7】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸(239c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル(239a)の調製

化合物239aは、スキーム-236のステップ-1に報告する手順に従って、DMF(5mL)中の2-((5-ブロモ-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(208b)(0.4g、0.69mmol)から、ジシアノ亜鉛(0.10g、0.83mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.16g、0.14mmol)を使用し、100℃で油浴中3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、ヘキサン中EtOAcを0~60%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル(239a)(収量0.3g、収率83%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95(s, 2H), 7.79(dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.76-7.70(m, 2H), 7.69(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31(dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 3.46(s, 3H), 1.39(s, 9H); MS(ES-): 525.3(M-1).

30

40

【1053】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル(239b)の調製

化合物239bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(8mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル(239a)(0.3g、0.57mmol)から、TFA(0.88mL、11.3

50

9 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、DCM 中 MeOH を 0~100% で用いる溶出) によって精製することで、化合物 (239b) (収量 0.24 g、収率 100%) を透明な口ウ状物質として得た。この試料を逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって更に精製して、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル (239b) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 3H), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.80 (dt, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 3.6, 1.5 Hz, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); MS (ES⁺): 427.0 (M+1).

[1054]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸 (239c) の調製

化合物 239c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/メタノール (それぞれ 4 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル (239b) (0.2 g、0.37 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.16 g、3.70 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸 (239c) (収量 0.10 g、収率 65%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.66 (s, 2H); MS (ES⁺) 413.2 (M+1), MS (ES⁻) 411.2 (M-1).

[1055]

スキーム-240

10

20

30

40

50

10



30

40

50

化合物 240b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2- (2- (7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル 酢酸エチル (240a) (326 mg、0.646 mmol) から、(S)-N- ((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルプ

ロパンー２－スルフィンアミド（２２０ｃ）（２３０ｍｇ、０．８６９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（Ⅱ）クロリド（７３ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）及び水（０．５ｍＬ）中の K_2CO_3 （３０９ｍｇ、２．２３６ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、１００℃で３時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（１２ｇ）、DMA／DCMを０～８０％で用いる溶出〕によって精製することで、（Ｓ）－２－（２－（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４０ｂ）（収量３９２ｍｇ、収率１００％）を淡黄色の油として得た。MS（ES⁺）：６０７．２（M⁺１）。

10

【１０５７】

ステップ－３：２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４０ｃ）の調製

化合物２４０ｃは、スキーム－２２０のステップ－５に報告する手順に従って、メタノール（８ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（２－（（７－（２－（（１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４０ｂ）（３９２ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）から、塩酸（１，４－ジオキササン中４Ｍ、０．５ｍＬ、２ｍｍｏｌ）を使用して、調製した。これをワークアップすることで、２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４０ｃ）（収量３２４ｍｇ、収率１００％）のHCl塩を黄色の固体として得た。分析試料は、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（５０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕を使用する更なる精製によって、化合物２４０ｃのHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-*d*₆）δ ８．５９（q，J＝６．１，５．６Hz，４H），８．０３－７．９５（m，１H），７．９０（s，１H），７．７５（d，J＝１０．１Hz，２H），７．２２－７．１３（m，２H），７．０６（d，J＝８．２Hz，１H），６．８６（t，J＝７．４Hz，１H），５．２５（s，２H），４．３１（d，J＝５．９Hz，２H），３．８７（q，J＝７．１Hz，２H），３．５９（d，J＝８．７Hz，２H），０．９２（t，J＝７．１Hz，３H）；¹⁹F NMR（２８２MHz，DMSO-*d*₆）δ－６３．４４，－１２８．９７。MS（ES⁺）：５０３．２（M⁺１）；MS（ES⁻）：５０１．２（M⁻１）。

20

30

【１０５８】

ステップ－４：２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４０ｄ）の調製

化合物２４０ｄは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、MeOH／THF（それぞれ３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２４０ｃ）（２３０ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１２１ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（５０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（２４０ｄ）（収量６３ｍｇ、収率２９．０％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-*d*₆）δ ８．６２（dd，J＝１１．０，５．４Hz，４H），８．０１（d，J＝１．６Hz，１H），７．８６（d，J＝１．４Hz，１H），７

40

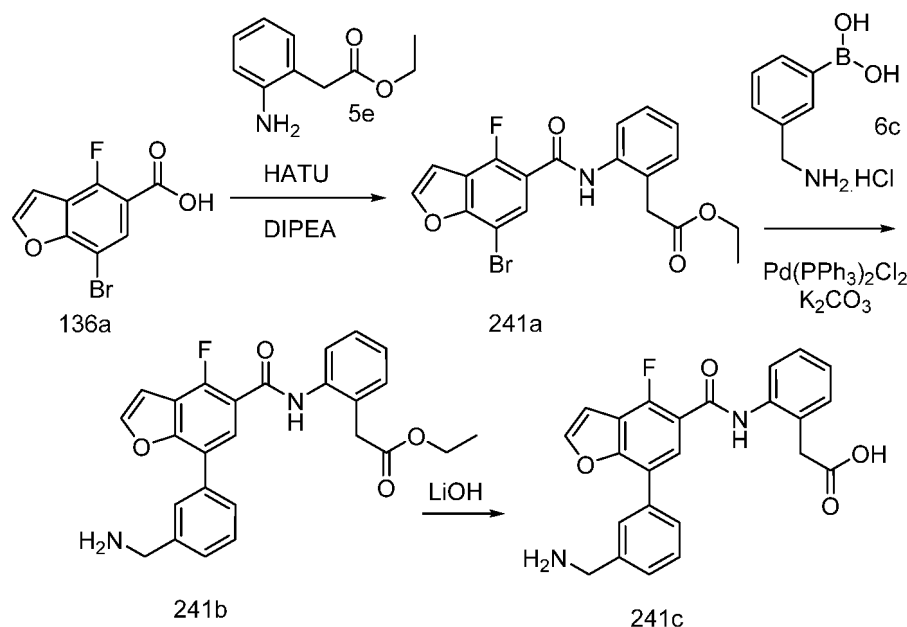
50

. 83 – 7.72 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (td, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 3.53 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ –63.46, –128.80. MS (ES+): 475.2 (M+1); MS (ES–): 473.2 (M–1).

【1059】

スキーム–241

【化259】



2 – (2 – (7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) – 4 – フルオロベンゾフラン – 5 – カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (241c) の調製

ステップ–1: 2 – (2 – (7 – ブロモ – 4 – フルオロベンゾフラン – 5 – カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (241a) の調製

化合物 241a は、スキーム–1 のステップ–4 に報告する手順に従って、DMF (10 mL) 中の 7 – ブロモ – 4 – フルオロベンゾフラン – 5 – カルボン酸 (136a) (380 mg、1.467 mmol) から、2 – (2 – アミノフェニル) 酢酸エチル (5e) (334 mg、1.864 mmol)、DIPEA (1.3 mL、7.46 mmol) 及び HATU (891 mg、2.343 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0 ~ 50% で用いる溶出) によって精製することで、2 – (2 – (7 – ブロモ – 4 – フルオロベンゾフラン – 5 – カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (241a) (収量 608 mg、収率 99%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 4.06 (qd, $J = 7.1, 2.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.16 (dt, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 3H).

【1060】

ステップ–2: 2 – (2 – (7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) – 4 – フルオロベンゾフラン – 5 – カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (241b) の調製

化合物 241b は、スキーム–1 のステップ–3 に報告する手順に従って、ジオキサン

(5 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (241a) (125 mg、0.297 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (71 mg、0.379 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (35 mg、0.050 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K_2CO_3 (148 mg、1.071 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DMA 80 / DCM を 0~80% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (241b) (収量 94 mg、収率 71%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dq, J = 16.2, 8.0 Hz, 3H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 4.03 (qd, J = 7.1, 2.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -120.55. MS (ES+): 447.2 (M+1).

10

【1061】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (241c) の調製

20

化合物 241c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 3 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (241b) (92 mg、0.206 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (52 mg、1.24 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (241c) (収量 43 mg、収率 50%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 6.2, 3.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 3H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 7.15 (td, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.67 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -119.62. MS (ES+): 419.0 (M+1); MS (ES-): 417.9 (M-1). HPLC 純度 99.53%.

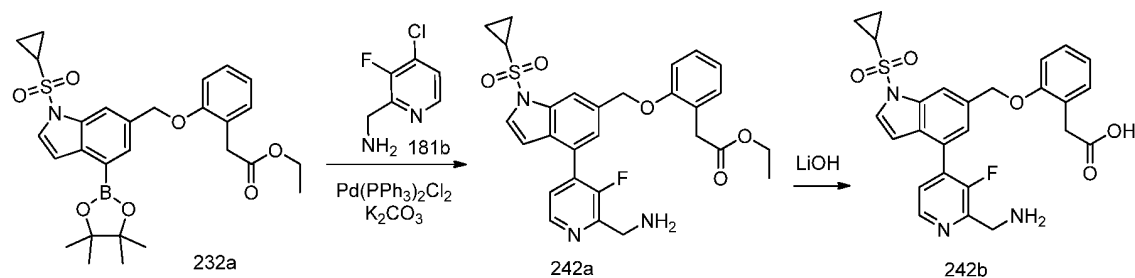
30

【1062】

スキーム-242

40

【化 2 6 0】



10

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(242b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(242a)の調製

化合物242aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(5mL)中の2-((2-((1-(シクロプロピルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(232a)(0.33g、0.61mmol)から、(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メタンアミン(181b)(0.15g、0.92mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.06g、0.09mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(0.211g、1.53mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(242a)(収量0.11g、収率33%)のHCl塩を黄色の固体として得た。MS (ES+): 538.2 (M+1)。

20

30

【1063】

ステップ-2: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(242b)の調製

化合物242bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4mL)中の2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(242a)(0.11g、0.21mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.09g、2.05mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(242b)(収量0.01g、収率10%)のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H)

40

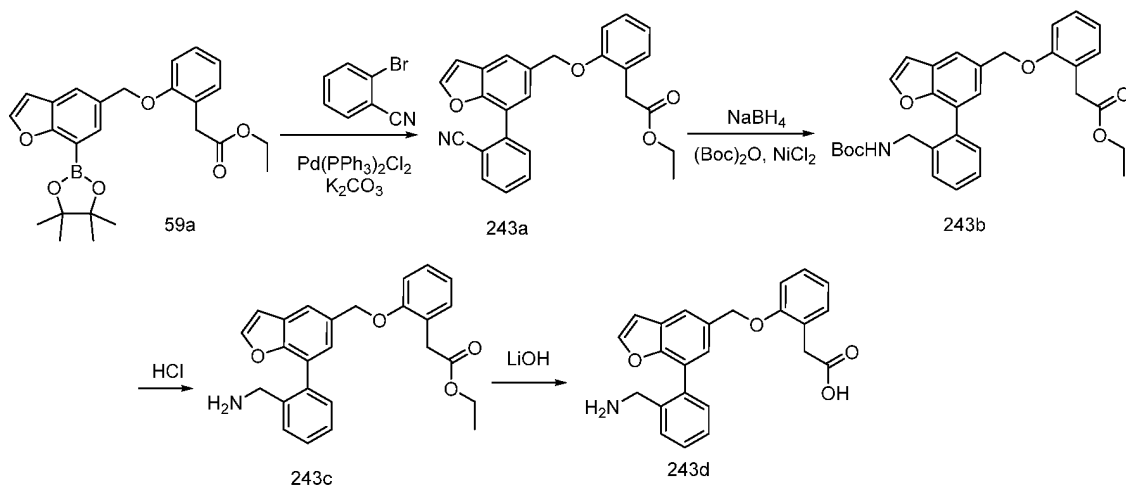
50

, 7.56 (s, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.25 – 3.07 (m, 1H), 1.35 – 1.06 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.57; MS (ES+): 510.9 (M+1), MS (ES-): 508.9 (M-1). HPLC純度: 96.58%.

【1064】

スキーム-243

【化261】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(243d)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-シアノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(243a)の調製

化合物243aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(2mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(500mg、1.146mmol)から、2-ブロモベンズニトリル(229mg、1.261mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(80mg、0.115mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(475mg、3.44mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~15%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(2-シアノフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(243a)(収量293mg、収率62%)を淡いマゼンタ色の濃厚な油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.90 – 7.83 (m, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 4H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 412 (M+1).

【1065】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(243b)の調製

10

20

30

40

50

化合物 243b は、スキーム-236 のステップ-2 に報告する手順に従って、メタノール (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (2-シアノフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (243a) (0.28 g、0.681 mmol) から、Boc 無水物 (0.297 g、1.361 mmol)、塩化ニッケル (II) 六水和物 (0.016 g、0.068 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (0.180 g、4.76 mmol) 及び N1- (2-アミノエチル) エタン-1, 2-ジアミン (0.147 mL、1.361 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2- (2- ((7- (2- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (243b) を得た。

10

【1066】

ステップ-3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (243c) の調製

化合物 243c は、スキーム-220 のステップ-5 に報告する手順に従って、メタノール (8 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (243b) (ステップ-2) から、塩酸 (メタノール中 1.5 M、24.95 mL、37.4 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (243c) を濃厚な無色透明の油として得た。

20

【1067】

ステップ-4: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (243d) の調製

化合物 243d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (2 mL)、THF (それぞれ 1 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (243c) (ステップ-3 から) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (0.143 g、3.40 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (243d) (3 ステップで収量 75 mg、収率 28%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 3H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (s, 2H). HPLC 純度: 98.7%; MS (ES+): 388 (M+1); MS (ES-): 386 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₁NO₄·HCl·1.5H₂O: C, 63.93; H, 5.59; N, 3.11; Cl, 7.86; 実測値: C, 64.11; H, 5.33; N, 3.11; Cl, 8.06.

30

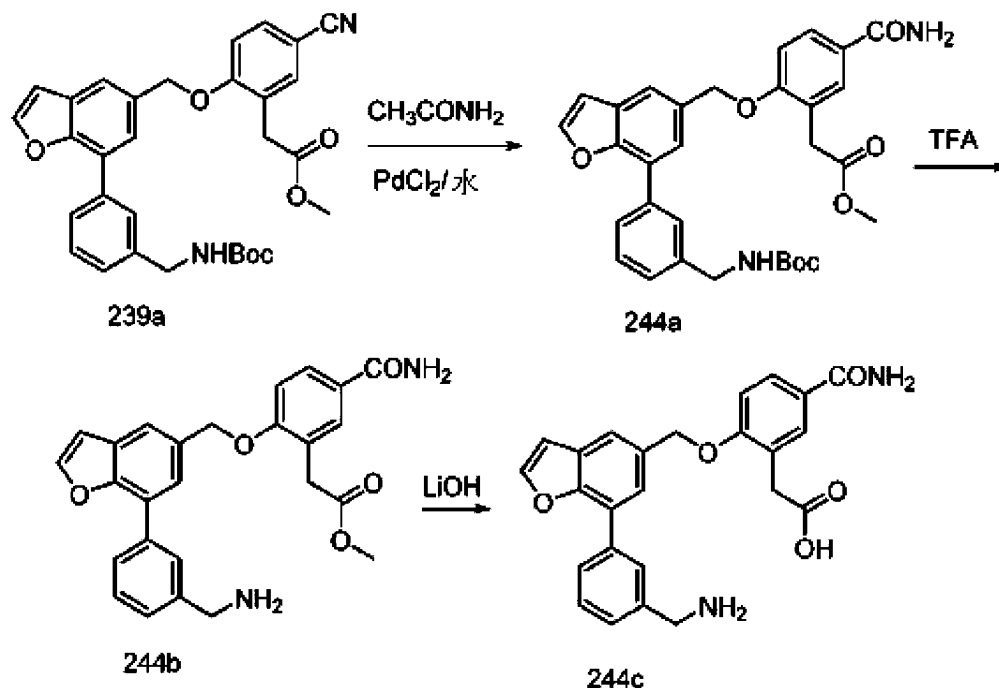
40

【1068】

スキーム-244

50

【化 2 6 2】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル) (244c) の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル (244a) の調製

化合物 244a は、スキーム-238 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-シアノフェニル)酢酸メチル (239a) (0.32 g、0.61 mmol) から、THF (4 mL) 及び水 (0.4 mL) 中のアセトアミド (0.22 g、3.65 mmol)、塩化パラジウム (II) (0.02 g、0.09 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュフェーズカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出) によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル (244a) (収量 0.18 g、収率 54%) を白色固体として得た。MS (ES+): 543.0 (M-1)。

【1069】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル (244b) の調製

化合物 244b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (6 mL) 中の 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル (244a) (0.18 g、0.33 mmol) から、TFA (0.51 mL、6.61 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュフェーズカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル (244b) (収量 0.12 g、収率 82%) を白色のロウ状物質として得た。¹H NMR (

300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 4H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); MS (ES+): 445.1 (M+1), MS (ES-): 443.0 (M-1).

【1070】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸(244c)の調製

化合物244cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸メチル(244b)(0.11g、0.25mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(0.10g、2.48mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(EZ-PREP、C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-カルバモイルフェニル)酢酸(244c)(収量0.06g、収率58%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 4H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.62 (s, 2H); MS (ES+): 431.0 (M+1), MS (ES-): 429.0 (M-1). HPLC純度: 99.75%.

【1071】

スキーム-245

10

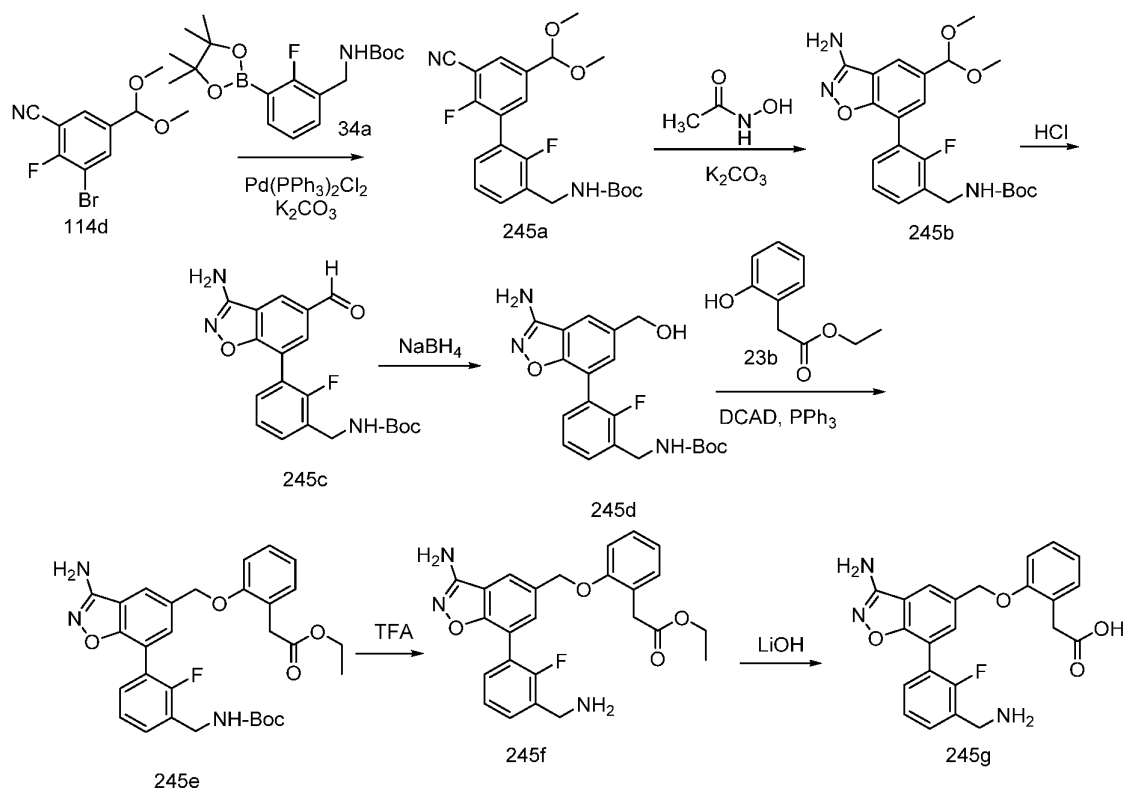
20

30

40

50

【化 2 6 3】



10

20

2-((2-((3-アミノ-7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(245g)の調製

ステップ-1: ((3'-シアノ-5'-(ジメトキシメチル)-2,2'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(245a)の調製

化合物245aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(30mL)中の3-ブromo-5-(ジメトキシメチル)-2-フルオロベンゾニトリル(114d)(600mg、2.189mmol)から、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(34a)(1153mg、3.28mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (307mg、0.438mmol)及び水(3mL)中の K_2CO_3 (908mg、6.57mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~3:1)による溶出]によって精製することで、((3'-シアノ-5'-(ジメトキシメチル)-2,2'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(245a)(549mg、60%)を薄黄色のゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (ddd, $J = 5.9, 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 4H), 5.55 - 5.42 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -110.59 (d, $J = 17.5$ Hz), -121.69 (d, $J = 17.5$ Hz); MS (ES+): 441.20 (M+Na).

30

40

【1072】

ステップ-2: 3-(3-アミノ-5-(ジメトキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル(245b)

50

の調製

化合物 245b は、スキーム-114 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (15 mL) 中の (3'-シアノ-5'-(ジメトキシメチル)-2,2'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル (245a) (535 mg、1.279 mmol) から、N-ヒドロキシアセトアミド (297 mg、3.84 mmol)、炭酸カリウム (530 mg、3.84 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、3-(3-アミノ-5-(ジメトキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245b) (382 mg、69%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 6H), 1.40 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.39; MS (ES+): 432.20 (M+1) & 454.20 (M+Na); MS (ES-): 430.20 (M-1).

【1073】

ステップ-3: 3-(3-アミノ-5-ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245c) の調製

化合物 245c は、スキーム-114 のステップ-5 に報告する手順に従って、THF (12 mL) 中の 3-(3-アミノ-5-(ジメトキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245b) (300 mg、0.695 mmol) から、濃塩化水素 (0.145 mL、1.738 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、3-(3-アミノ-5-ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245c) (267 mg) を白色固体として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 408.10 (M+Na).

【1074】

ステップ-4: 3-(3-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245d) の調製

化合物 245d は、スキーム-114 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 3-(3-アミノ-5-ホルミルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245c) (264 mg、0.685 mmol) から、水素化ホウ素ナトリウム (52 mg、1.370 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中の10%メタノール (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、3-(3-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245d) (2ステップで179 mg、68%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.42 - 7.26 (m, 2H), 6.47 (s, 2H), 5.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.17; MS (ES+): 388.20 (M+1) & 410.10 (M+Na).

【1075】

ステップ-5: 2-(2-((3-アミノ-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[d]イソオキサゾール-5

ーイル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (245e) の調製

化合物245eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (12mL) 及びTHF (12mL) 中の3-(3-アミノ-5-(ヒドロキシメチル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-7-イル)-2-フルオロベンジルカルバミン酸tert-ブチル (245d) (170mg、0.439mmol) から、トリフェニルホスフィン (173mg、0.658mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (198mg、1.097mmol) 及びDCM (12mL) 中のジ-(4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸(DCAD、242mg、0.658mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(3-アミノ-7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (245e) (240mg、100%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 - 7.17 (m, 6H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.90; MS (ES+): 550.20 (M+1) & 572.30 (M+Na).

【1076】

ステップ-6: 2-(2-(3-アミノ-7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (245f) の調製

化合物245fは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (12mL) 中の2-(2-(3-アミノ-7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (245e) (220mg、0.400mmol) から、TFA (0.308mL、4.00mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/DMA80 (1:0~3:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(3-アミノ-7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (245f) (125mg、70%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 450.20 (M+1) & 472.20 (M+Na).

【1077】

ステップ-7: 2-(2-(3-アミノ-7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (245g) の調製

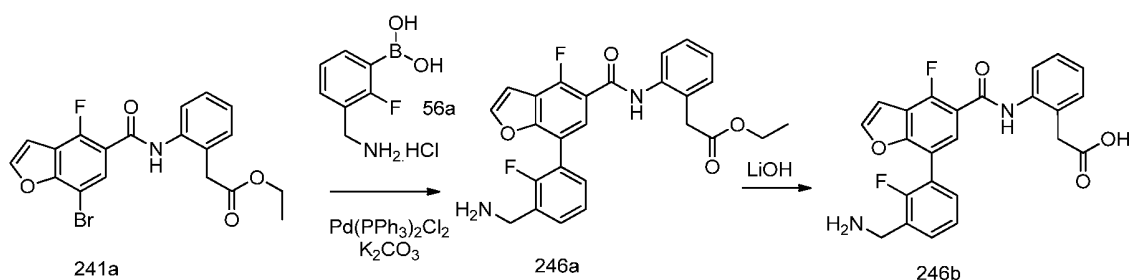
化合物245gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ6mL) 中の2-(2-(3-アミノ-7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾ[d] イソオキサゾール-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (245f) (85mg、0.189mmol) から、水 (6mL) 中の水酸化リチウム水和物 (81mg、1.891mmol) の溶液を使用して、調製した。

これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18カラム、水（0.1% HCl含有）／アセトニトリル（1：0～0：1）による溶出〕によって精製することで、2-（2-（（3-アミノ-7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）ベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（245g）（54mg、68%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.50（s, 3H）, 7.98（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 7.74 - 7.63（m, 3H）, 7.43（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.29 - 7.19（m, 2H）, 7.13 - 7.08（m, 1H）, 6.92（td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H）, 5.24（s, 2H）, 4.21 - 4.11（m, 2H）, 3.59（s, 2H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -118.35; MS（ES+）: 422.0（M+1）; MS（ES-）: 419.90（M-1）.

【1078】

スキーム-246

【化264】



2-（2-（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸（246b）の調製

ステップ-1：2-（2-（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（246a）の調製

化合物246aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（5mL）中の2-（2-（7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（241a）（収量125mg、収率0.297mmol）から、（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）ボロン酸塩酸塩（56a）（92mg、0.451mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（42mg、0.060mmol）及び水（0.5mL）中のK₂CO₃（131mg、0.948mmol）の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（12g）、DMA80／DCMを0～50%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（246a）（収量138mg、収率100%）を淡黄色の油として得た。MS（ES+）: 465.0（M+1）.

【1079】

ステップ-2：2-（2-（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸（246b）の調製

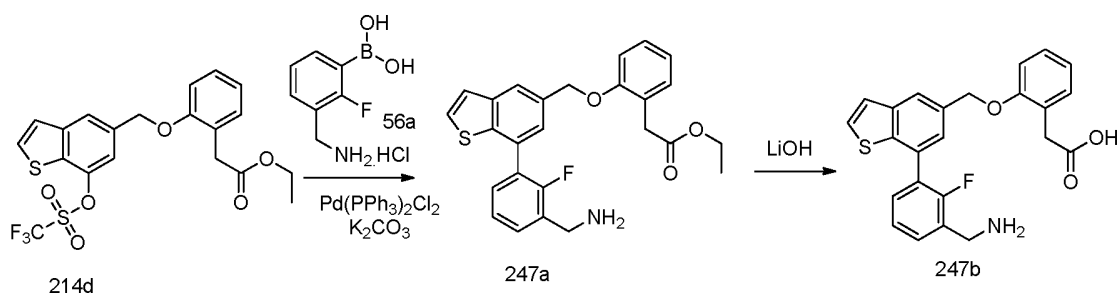
化合物246bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH／THF（それぞれ3mL）中の2-（2-（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（246a）（132mg、0.284mmol）から、水（2mL）中の水酸化リチウム

水和物 (66 mg、1.57 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (246b) (収量 48 mg、収率 39%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H), 9.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 3H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.65 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.44, -118.68. MS (ES+): 437.0 (M+1); MS (ES-): 434.9 (M-1). HPLC 純度 98.76%.

[1080]

スキーム-247

[化265]



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (247b) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (247a) の調製

化合物 247a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (214d) (104 mg、0.219 mmol) から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩 (56a) (54.0 mg、0.263 mmol) 水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (91 mg、0.658 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg、0.022 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (247a) を透明な淡黄色の油として得た。MS (ES+): 450 (M+1); 472 (M+N a)。

[1081]

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (247b) の調製

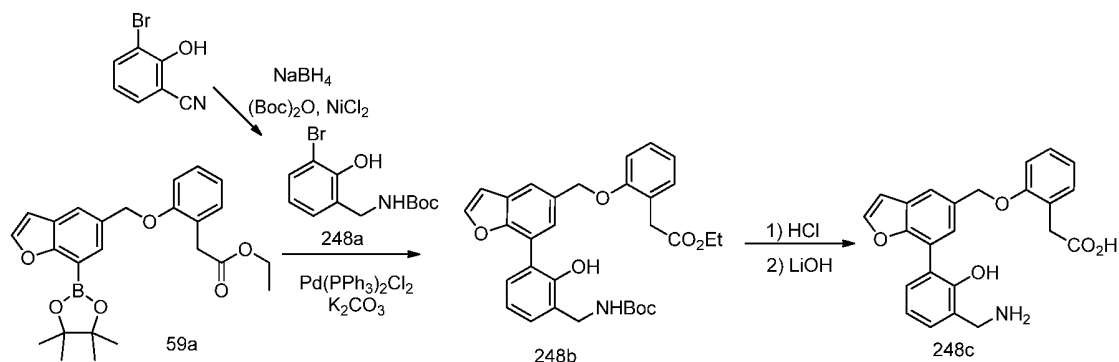
化合物 247b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (1 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (247a) (上記ステップから) から、水 (1 mL) 中の LiOH・H₂O (28 mg、0.658 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラ

ムクロマトグラフィー (C18、100 g、0.1% HCl 含有 H₂O 中 0~60% MeCN) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (247b) (収量 53 mg、収率 57%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.77 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 9.6, 5.1 Hz, 2H), 7.49 (q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 7.37 (q, J = 7.1, 6.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H). MS (ES+): 422 (M+1); (ES-): 420 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₀FNO₃S·HCl·H₂O: C, 60.56; H, 4.87; Cl, 7.45; N, 2.94; 実測値: C, 60.24; H, 4.81; Cl, 7.68; N, 2.98.

【1082】

スキーム-248

【化266】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (248c) の調製

ステップ-1: 3-ブromo-2-ヒドロキシベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (248a) の調製

化合物 248a は、スキーム-236 のステップ-2 に報告する手順に従って、メタノール (10 mL) 中の 3-ブromo-2-ヒドロキシベンゾニトリル (500 mg、2.53 mmol; CAS # 13073-28-4) から、Boc 無水物 (1102 mg、5.05 mmol)、塩化ニッケル (II) 六水和物 (60 mg、0.253 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (669 mg、17.68 mmol) 及び N1-(2-アミノエチル) エタン-1,2-ジアミン (0.147 mL、1.361 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 0~15% EtOAc) によって精製することで、3-ブromo-2-ヒドロキシベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (248a) (収量 541 mg、収率 71%) を濃厚な無色透明の油として得た。MS (ES-): 300 (M-1)。

【1083】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (248b) の調製

化合物 248b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

キサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(918mg、2.104mmol)から、3-ブロモ-2-ヒドロキシベンジルカルバミン酸tert-ブチル(248a)(763mg、2.52mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(148mg、0.210mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(872mg、6.31mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン中0~20%EtOAc)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(248b)を透明な淡黄色の油として得た。MS(ES+) 554(M+Na), (ES-): 530(M-1)。

10

【1084】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(248c)の調製

MeOH中1.5M HCl(21.04mL、42.1mmol)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(248b)(ステップ-2から)の溶液を60℃で1時間加熱し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中0~10%MeOH)によって精製して、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチルを濃厚な無色透明の油として得た。油及びLiOH·H₂O(353mg、8.42mmol)をMeOH(2mL)、THF(1mL)及び水(1mL)中に懸濁し、室温で16時間攪拌した。次いで、溶液を真空下で濃縮し、残渣を逆相カラムクロマトグラフィー(C18、100g、0.1%HCl含有H₂O中0~60%MeCN)によって精製して、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-ヒドロキシフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(248c)(2ステップで収量183mg、収率22%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.25(s, 4H), 7.98(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.43(dd, J = 7.6, 1.7Hz, 1H), 7.40-7.29(m, 2H), 7.29-7.16(m, 2H), 7.10(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.07-6.95(m, 2H), 6.90(td, J = 7.3, 1.1Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.09(s, 2H), 3.58(s, 2H)。HPLC純度: 98.1%; MS(ES+): 404(M+1)。

20

30

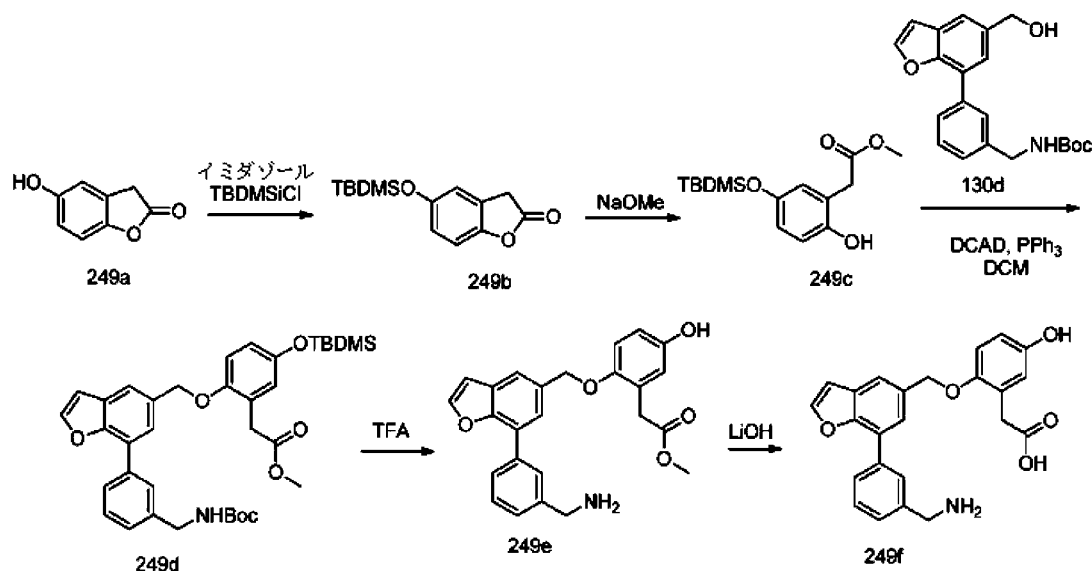
【1085】

スキーム-249

40

50

【化 2 6 7】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ヒドロキシフェニル)酢酸(249f)の調製

20

ステップ-1: 5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2(3H)-オン(249b)の調製

DMF(10mL)中の5-ヒドロキシベンゾフラン-2(3H)-オン(249a)(1g、6.66mmol;CAS#2688-48-4)の溶液に、1H-イミダゾール(0.45g、6.66mmol)及びtert-ブチルクロロジメチルシラン(1.21g、7.99mmol)を加えた。混合物を室温で8時間攪拌し、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製して、5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2(3H)-オン(249b)(収量1.13g、収率64%)を薄黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.05(dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 6.90-6.84(m, 1H), 6.76(m, 1H), 3.88(q, J = 0.9 Hz, 2H), 0.95(s, 9H), 0.17(s, 6H); MS(ES-): 263.3(M-1).

30

【1086】

ステップ-2: 2-(5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(249c)の調製

MeOH(10mL)中の5-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンゾフラン-2(3H)-オン(249b)(0.5g、1.89mmol)の溶液に、ナトリウムメタノレート(0.11g、2.08mmol)を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水中に溶解し、AcOHを使用してpHを6に調整した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製して、2-(5-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(249c)(収量0.31g、収率55%)を薄黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.06(s, 1H), 6.68-6.59(m, 2H), 6.55(dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 3.58(s, 3H), 3.50(s, 2H), 0.93(s, 9H), 0.13(s, 6

40

50

H) ; MS (ES+) : 297.2 (M+1), MS (ES-) : 295.2 (M-1).

【1087】

ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)酢酸メチル(249d)の調製

化合物249dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(0.28g、0.78mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.27g、1.01mmol)、2-(5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(249c)(0.3g、1.01mmol)及びジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸ジ-(4-クロロベンジル)アゾジカルボン酸(0.37g、1.01mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12gカラム、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)酢酸メチル(249d)(収量0.24g、収率49%)を茶色っぽい非晶質固体として得た。MS(ES-) : 530.8 (M-Boc-1).

【1088】

ステップ-4 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(249e)の調製

化合物249eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(6mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)酢酸メチル(249d)(0.24g、0.38mmol)から、TFA(0.59mL、7.60mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(249e)(収量0.13g、収率82%)を白色のロウ状物質として得た。MS(ES+) : 418.1 (M+1).

【1089】

ステップ-5 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ヒドロキシフェニル)酢酸(249f)の調製

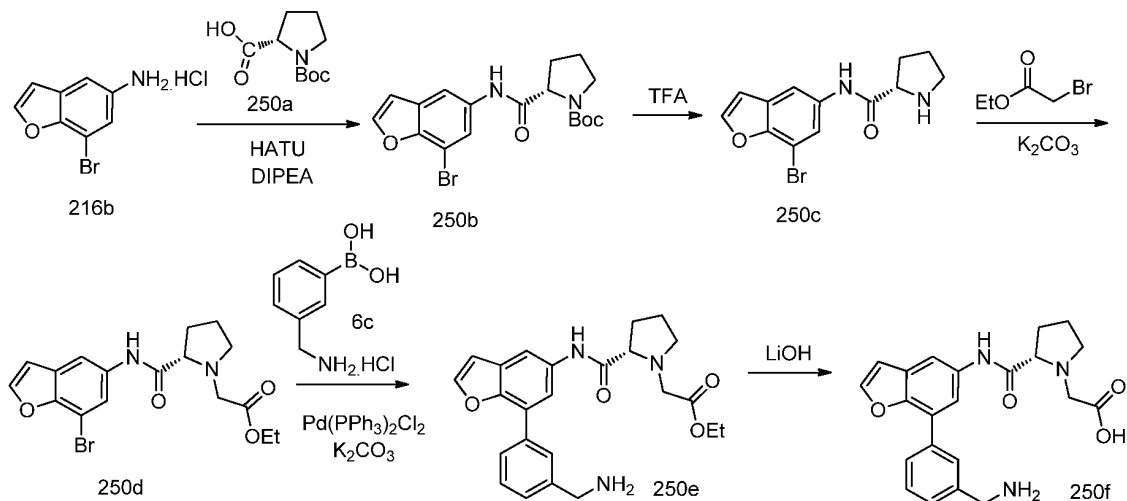
化合物249fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ4mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(249e)(0.13g、0.31mmol)から、水(4mL)中の水酸化リチウム水和物(0.13g、3.11mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(30g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-ヒドロキシフェニル)酢酸(249f)(収量0.01g、収率10%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.35(s, 3H), 8.09(dd, J = 4.2, 2.2 Hz, 1H), 7.98(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97-7.89(m, 2H), 7.74(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60-7.56(m, 1H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90(d

, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.7, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.14 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.51 (s, 2H); MS (ES+): 404.0 ($M+1$), MS (ES-): 402.0 ($M-1$). HPLC純度: 97.78% .

【1090】

スキーム-250

【化268】



(S)-2-((7-((3-(aminomethyl)phenyl)benzo[f]isoxazol-5-yl)carbamoyl)pyrrolidin-1-yl)acetic acid (250f) の調製

ステップ-1: (S)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (250b) の調製

化合物250bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、7-ブロモベンゾフラン-5-アミン塩酸塩 (216b) (450mg、1.811mmol) から、DMF (20mL) 中の (S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (250a) (487mg、2.264mmol)、DIPEA (1.262mL、7.24mmol) 及びHATU (1033mg、2.72mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、(S)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (250b) (687mg、93%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 2.31 – 2.10 (m, 1H), 1.97 – 1.74 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 6H); MS (ES-): 407.1 & 409.10 ($M-1$).

【1091】

ステップ-2: (S)-N-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド (250c) の調製

化合物250cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (25mL) 中の (S)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (250b) (650mg、1.588mmol) から、TFA (1.224mL、15.88mmol) を使用して、調製した。これ

をワークアップすることで、(S)-N-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(250c)を茶色のゴム状物質として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS(ES+): 308.95 & 310.90 (M+1).
【1092】

ステップ-3: (S)-2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル(250d)の調製

DMF(12mL)中の(S)-N-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(250c)(491mg、1.588mmol)の溶液に、室温で炭酸カリウム(1097mg、7.94mmol)、2-ブロモ酢酸エチル(0.264mL、2.382mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(110mL)で希釈し、水(60mL)、ブライン(60mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製して、(S)-2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル(250d)(2ステップで466mg、74%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09(s, 1H), 8.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86(dd, J = 1.9, 0.5 Hz, 1H), 7.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.11(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74-3.42(m, 3H), 3.25-3.10(m, 1H), 2.68(td, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.25-2.06(m, 1H), 1.96-1.65(m, 3H), 1.18(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 394.90 & 396.95 (M+1).

【1093】

ステップ-4: (S)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル(250e)の調製

化合物250eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(16mL)中の(S)-2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル(250d)(460mg、1.164mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(327mg、1.746mmol)、水(1.6mL)中のK₂CO₃(483mg、3.49mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(163mg、0.233mmol)を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、MeOH/DCM(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル(250e)(321mg、65%)を薄茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06(s, 1H), 8.06(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80-7.75(m, 1H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.51-7.36(m, 2H), 7.03(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.11(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.75-3.44(m, 3H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.69(td, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 2.29-1.63(m, 4H), 1.18(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 422.00 (M+1).

【1094】

ステップ-5: (S)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(250f)の調製

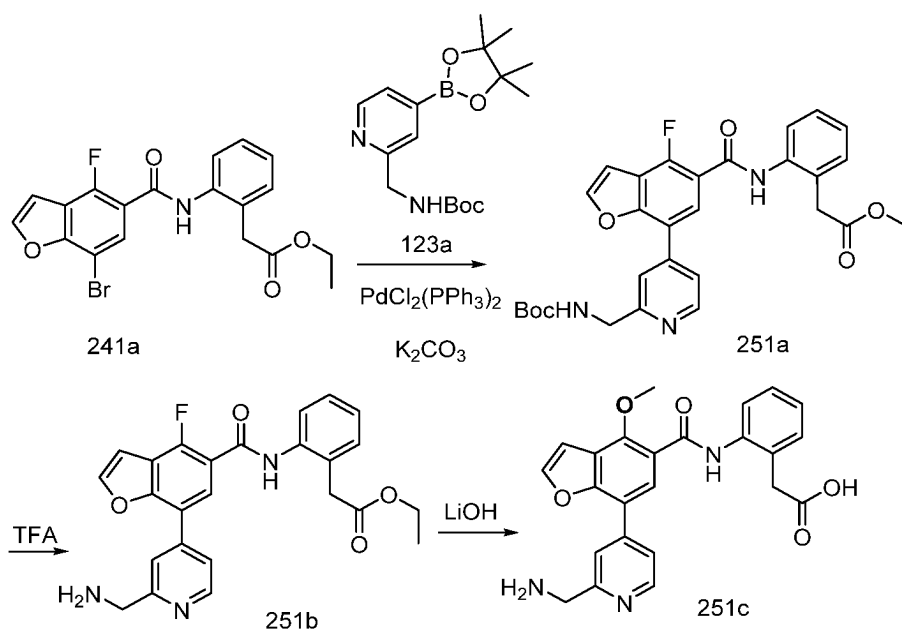
化合物250fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ15mL)中の(S)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)

フェニル) ベンゾフラン-5-イル) カルバモイル) ピロリジン-1-イル) 酢酸エチル (250e) (300mg、0.712mmol) から、水 (15mL) 中の水酸化リチウム水和物 (183mg、4.27mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(S)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) カルバモイル) ピロリジン-1-イル) 酢酸 (250f) (248mg、89%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.58 (s, 3H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.40 - 4.03 (m, 4H), 3.69 (bs, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 1H); MS (ES⁺): 394.00 (M+1).

【1095】

スキーム-251

【化269】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル) -4-メトキシベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (251c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) -4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (251a) の調製

化合物 251a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5mL) 中の 2-(2-(7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (241a) (153mg、0.364mmol) から、((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (123a) (241mg、0.721mmol)、水 (0.5mL) 中の K₂CO₃ (159mg、1.150mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (42mg、0.060mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、酢酸エ

チル中ヘキサンを30～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(251a)(収量182mg、収率91%)を黄色の泡として得た。MS(ES+): 548.0(M+1)。

【1096】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(251b)の調製

化合物251bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(8mL)中の2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(251a)(180mg、0.329mmol)から、TFA(0.3mL、3.89mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中DMA-80を0～100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(251b)(収量109mg、収率74%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.99(s, 2H), 7.78(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.35(s, 2H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.80(s, 2H), 1.22-1.13(m, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -117.94. MS(ES+): 448.0(M+1)。

【1097】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(251c)の調製

化合物251cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル(251b)(107mg、0.239mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(86mg、2.05mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸(251c)(収量75mg、収率73%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00(s, 1H), 8.97-8.58(m, 4H), 8.36-8.18(m, 3H), 8.12(dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 7.77(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.34(t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.26-7.06(m, 1H), 4.36(d, J = 8.6 Hz, 5H), 3.75(s, 2H); MS(ES+): 432.0(M+1); MS(ES-): 430.0(M-1)。

【1098】

スキーム-252

10

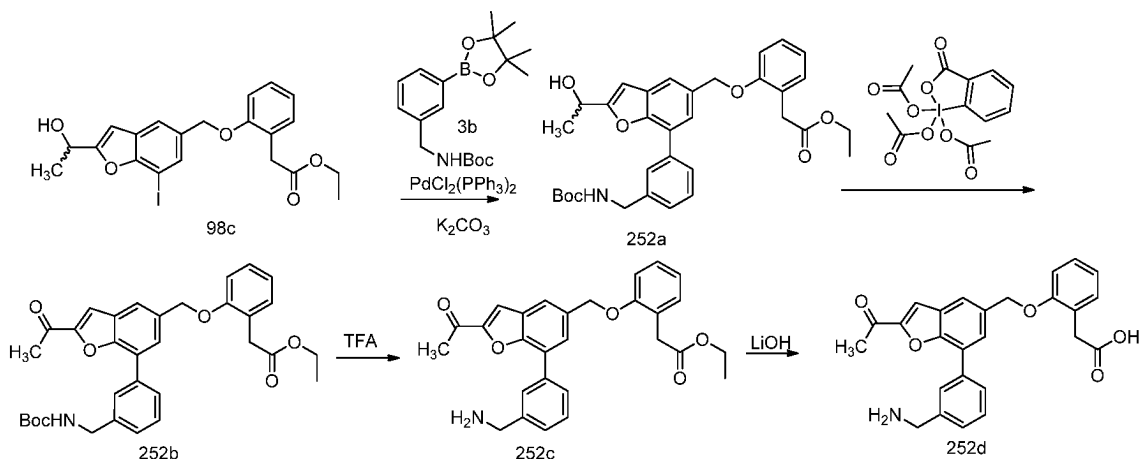
20

30

40

50

【化 2 7 0】



2-((2-((2-アセチル-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(252d)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252a)の調製

化合物252aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(40mL)中の2-((2-((2-(1-ヒドロキシエチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98c)(1.5g、3.12mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(1.732g、4.68mmol)、水(4mL)中の K_2CO_3 (1.295g、9.37mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.438g、0.625mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲルヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252a)(1.115g)を黄色のゴム状物質として得た。MS(ES+): 582.00(M+Na);

【1099】

ステップ-2: 2-((2-((2-アセチル-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252b)の調製

DCM(10mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252a)(500mg、0.893mmol)の溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン(798mg、1.787mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、1M NaHCO_3 (50mL)、水(50mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲルヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製して、2-((2-((2-アセチル-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252b)(2ステップで490mg、63%)を茶色のゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.97(s, 1H), 7.87(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.81-

7.73 (m, 3H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1100】

ステップ-3: 2-(2-((2-アセチル-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252c)の調製

化合物252cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(25 mL)中の2-(2-((2-アセチル-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252b)(470 mg、0.843 mmol)から、TFA(0.649 mL、8.43 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、DCM/メタノール(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((2-アセチル-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252c)(445 mg)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 458.00 (M+1).

【1101】

ステップ-4: 2-(2-((2-アセチル-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(252d)の調製

化合物252dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ16 mL)中の2-(2-((2-アセチル-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252c)(400 mg、0.874 mmol)から、水(16 mL)中の水酸化リチウム-水和物(225 mg、5.25 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((2-アセチル-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(252d)(2ステップの51 mg、16%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.54 (s, 3H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.60 (s, 3H). MS(ES⁺): 430.0 (M+1).

【1102】

スキーム-253

10

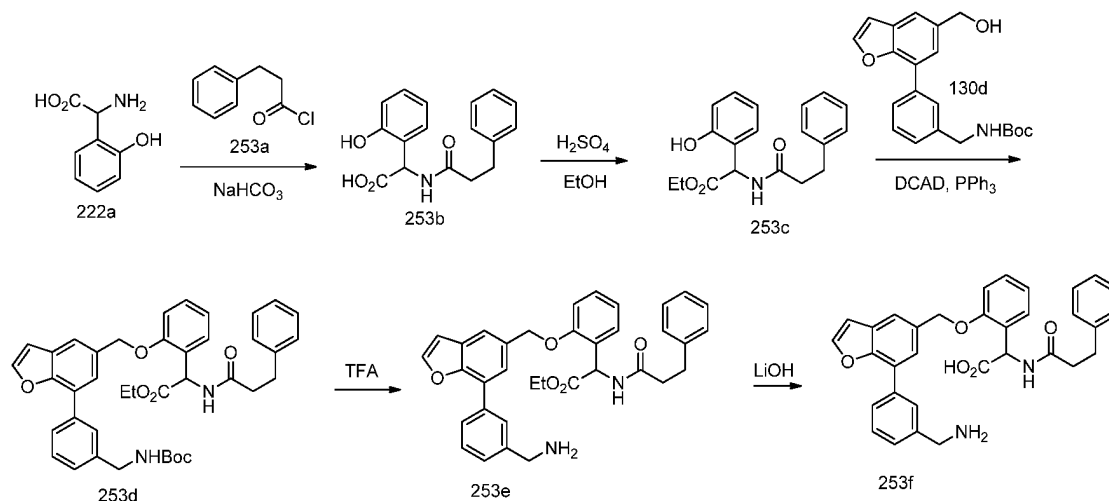
20

30

40

50

【化 2 7 1】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)酢酸(253f)の調製

ステップ-1: 2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)酢酸(253b)の調製

0℃の水(20 mL) / THF(10 mL)中の2-アミノ-2-((2-ヒドロキシフェニル)酢酸(222a)(1 g、5.98 mmol)及び重炭酸ナトリウム(2.010 g、23.93 mmol)の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン(10 mL)中の3-フェニルプロパノイルクロリド(253a)(3.03 g、17.95 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温まで温め、12時間攪拌し、真空下で濃縮して、THFを除去した。反応混合物を3N HClでpH4まで酸性化し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮して、2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)酢酸(253b)(収量2.03 g、収率113%)を濃厚なシロップ状物質として得た。粗製材料を更に精製することなく、そのまま次の反応に使用した。MS (ES+): 322.00 (M+Na), (ES-): 299.00 (M-1).

【1103】

ステップ-2: 2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)酢酸エチル(253c)の調製

化合物253cは、スキーム-222のステップ-2に報告する手順に従って、エタノール(30 mL)中の2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)酢酸(253b)(2.5 g、8.35 mmol)から、硫酸(1.113 mL、20.88 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製することで、2-((2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)酢酸エチル(253c)(収量345 mg、収率13%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.07 (m, 7H), 6.91 - 6.72 (m, 2H), 5.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 328.00 (M+1), (ES-): 326.00 (M-1).

【1104】

ステップ-3: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミ

ノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253d) の調製

化合物253dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20mL) 中の3-(5-(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (130d) (300mg、0.849mmol) から、トリフェニルホスフィン (256mg、0.976mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253c) (320mg、0.976mmol) 及びDCM (15mL) 中のジ- (4-クロロベンジル) アゾジカルボン酸 (DCAD、374mg、1.019mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253d) (収量365mg、0.551mmol、収率64.9%) を白色の泡として得た。MS (ES+) : 563.00 (M+1-Boc) .

【1105】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253e) の調製

化合物253eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10mL) 中の2-(2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253d) (350mg、0.528mmol) から、TFA (0.407mL、5.28mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル25g、DCM中DMA80による溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253e) (収量160mg、収率54%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.07 (m, 7H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.77 (dd, J = 9.1, 6.4 Hz, 2H), 2.51 - 2.39 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 563.25 (M+1) .

【1106】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸 (253f) の調製

化合物253fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ3mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸エチル (253e) (160mg、0.284mmol) から、水 (1mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (21mg、0.85mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) -2-(3-フェニルプロパンアミド) 酢酸 (253f) (収量100mg、収率66%) の塩酸塩を白

10

20

30

40

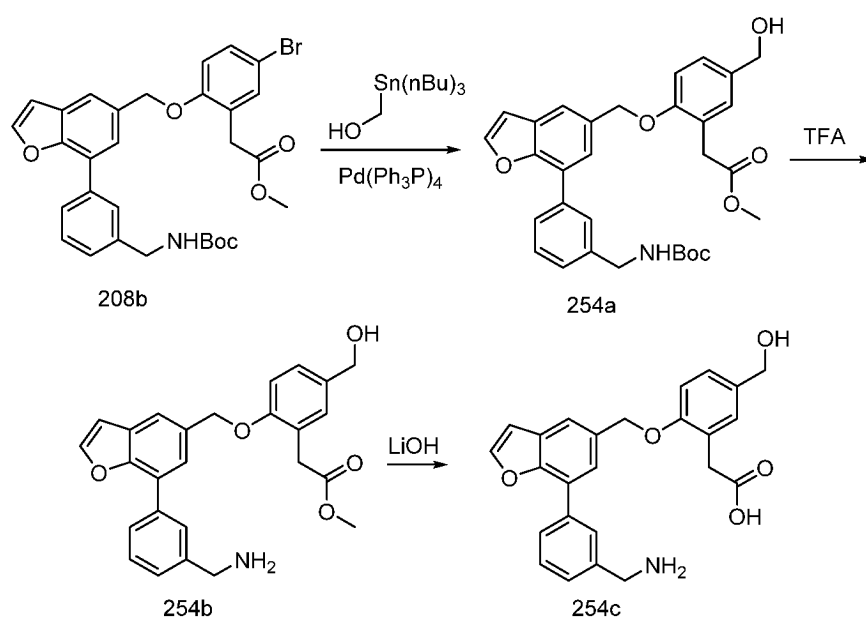
50

色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.42 (s, 3H), 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (dt, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 6H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.54 – 2.39 (m, 2H); MS (ES+): 535.2 (M+1), (ES-): 533.10 (M-1).

【1107】

スキーム-254

【化272】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸(254c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸メチル(254a)の調製

化合物254aは、スキーム-236のステップ-1に報告する手順に従って、DMF(4mL)中の2-(5-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(208b)(0.1g、0.17mmol)から、(トリブチルスチル)メタノール(0.08g、0.26mmol)、Pd(Ph_3P)₄(0.04g、0.03mmol)を使用し、80℃で油浴中16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中MeOHを0~60%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸メチル(254a)(収量0.04g、収率39%)を白色固体として得た。MS(ES+): 554.2 (M+Na). MS(ES-): 530.2 (M-1).

【1108】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸メチル(254b)の調製

化合物254bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(3 mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸メチル(254a)(0.04 g、0.07 mmol)から、TFA(0.10 mL、1.35 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12 g、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸メチル(254b)(収量0.03 g、収率99%)を透明な口状物質として得、これをそのまま次のステップに使用した。

10

【1109】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸(254c)の調製

化合物254cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ4 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸メチル(254b)(0.03 g、0.07 mmol)から、水(1 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.02 g、0.54 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸(254c)(収量0.004 g、収率14%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22(s, 3H), 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.93(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.59(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.08-7.00(m, 2H), 5.26(s, 2H), 5.12-4.99(m, 1H), 4.40(d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.15(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.58(s, 2H); MS(ES⁺): 418.1(M+1); MS(ES⁻): 416.0(M-1)。

20

30

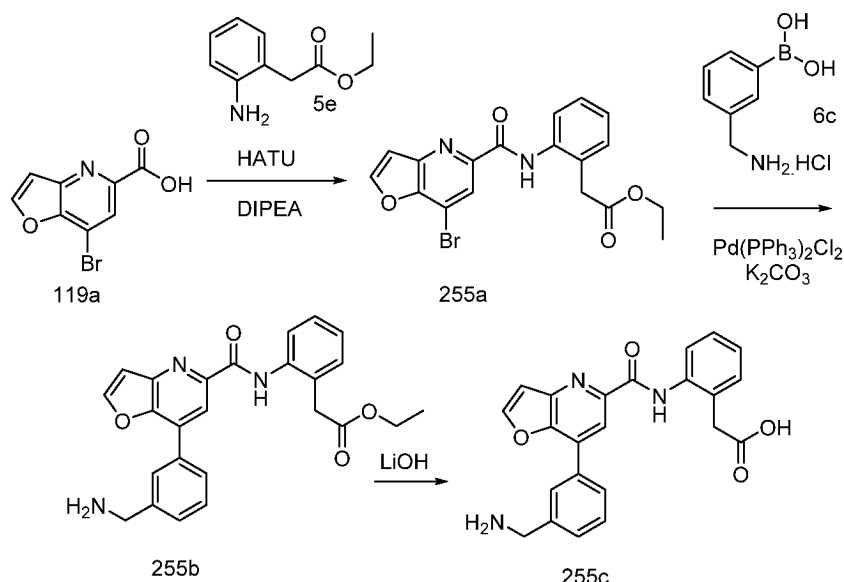
【1110】

スキーム-255

40

50

【化 2 7 3】



10

2-((2-(7-(3-(aminomethyl)phenyl)fluoro[3,2-b]pyridin-5-yl)carbamoyl)phenyl)acetic acid (255c) の調製

20

ステップ-1: 2-((2-(7-bromo-5-(2-(2-(7-bromo-5-carboximidazole)phenyl)acetic acid) (119a) の調製

化合物 255a は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (6 mL) 中の 7-bromo-5-(2-(2-(7-bromo-5-carboximidazole)phenyl)acetic acid (119a) (223 mg、0.921 mmol) から、2-(2-aminophenyl)acetic acid ethyl ester (5e) (246 mg、1.373 mmol)、DIPEA (0.65 mL、3.73 mmol) 及び HATU (546 mg、1.436 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2-((2-(7-bromo-5-(2-(2-(7-bromo-5-carboximidazole)phenyl)acetic acid) (255a) (収量 322 mg、収率 87%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 3H), 7.22 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 402.9 (M+1).

30

【1111】

ステップ-2: 2-((2-(7-(3-(aminomethyl)phenyl)fluoro[3,2-b]pyridin-5-yl)carbamoyl)phenyl)acetic acid (255b) の調製

40

化合物 255b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-((2-(7-bromo-5-(2-(2-(7-bromo-5-carboximidazole)phenyl)acetic acid) (255a) (収量 120 mg、収率 0.298 mmol) から、3-(aminomethyl)phenylboronic acid (6c) (収量 73 mg、収率 0.390 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (40 mg、0.057 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K_2CO_3 (137 mg、0.991 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DMA80/DCMを0~80%で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-(7-(3-(aminomethyl)phenyl)fluoro[3,2-b]pyridin-5-yl)carbamoyl)phenyl)acetic acid (255c) を得た。

50

ルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (255b) (収量 47mg、収率 37%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 430.0 (M+1)。

【1112】

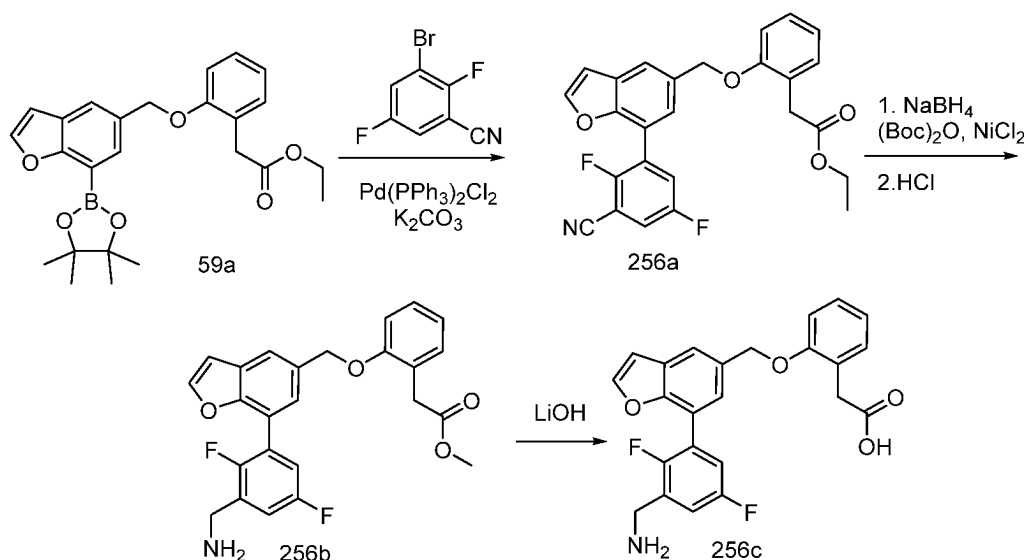
ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (255c) の調製

化合物 255c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸エチル (255b) (46mg、0.107mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム水和物 (42mg、1.0mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (255c) (収量 24mg、収率 56%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.77 - 8.43 (m, 4H), 8.36 (s, 1H), 8.19 - 7.98 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.20 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H)。MS (ES+) : 402.0 (M+1); MS (ES-) : 400.0 (M-1)。

【1113】

スキーム-256

【化274】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (256c) の調製

ステップ-1 : 2-(2-(7-(3-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (256a) の調製

化合物 256a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサソ (2mL) 中の 2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (59a) (500mg、1.146mmol) から、3-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾニトリル (250mg、1.146mmol; CAS # 1638487-41-8)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (80mg、0.115mmol) 及び水 (1mL) 中の K₂

CO₃ (475 mg、3.44 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~15%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (256a) (収量0.26 g、収率51%) を無色透明の濃厚な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-8.09 (m, 2H), 8.03 (ddd, J = 8.9, 5.7, 3.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 447.9 (M+1).

【1114】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (256b) の調製

0℃のMeOH (10 mL) 中の2-(2-(7-(3-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (256a) (0.26 g、0.581 mmol)、Boc無水物 (0.254 g、1.162 mmol) 及びNiCl₂·6H₂O (0.014 g、0.058 mmol) の混合物に、NaBH₄ (0.154 g、4.07 mmol) を分割して加えた。次いで、得られた黒色の混合物を室温で16時間攪拌し、ジエチレントリアミン (0.126 mL、1.162 mmol) でクエンチし、室温で更に15分間攪拌し続けた。溶液を真空下で濃縮して、MeOHを除去し、得られた残渣を飽和NaHCO₃ (25 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、12 g、ヘキサン中0~20% EtOAcによる溶出) によって精製した。得られた生成物を、0℃に冷えたMeOHに塩化アセチルを滴加することによって新たに調製したMeOH (0.212 g、5.81 mmol) 中の2M HCl中に溶解した。この溶液を60℃で1時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、12 g、DCM中0~10% MeOHによる溶出) によって精製して、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (256b) (0.13 g) を濃厚な無色透明の油として得た。MS (ES+): 437.9 (M+1), (ES-): 435.9 (M-1).

【1115】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (256c) の調製

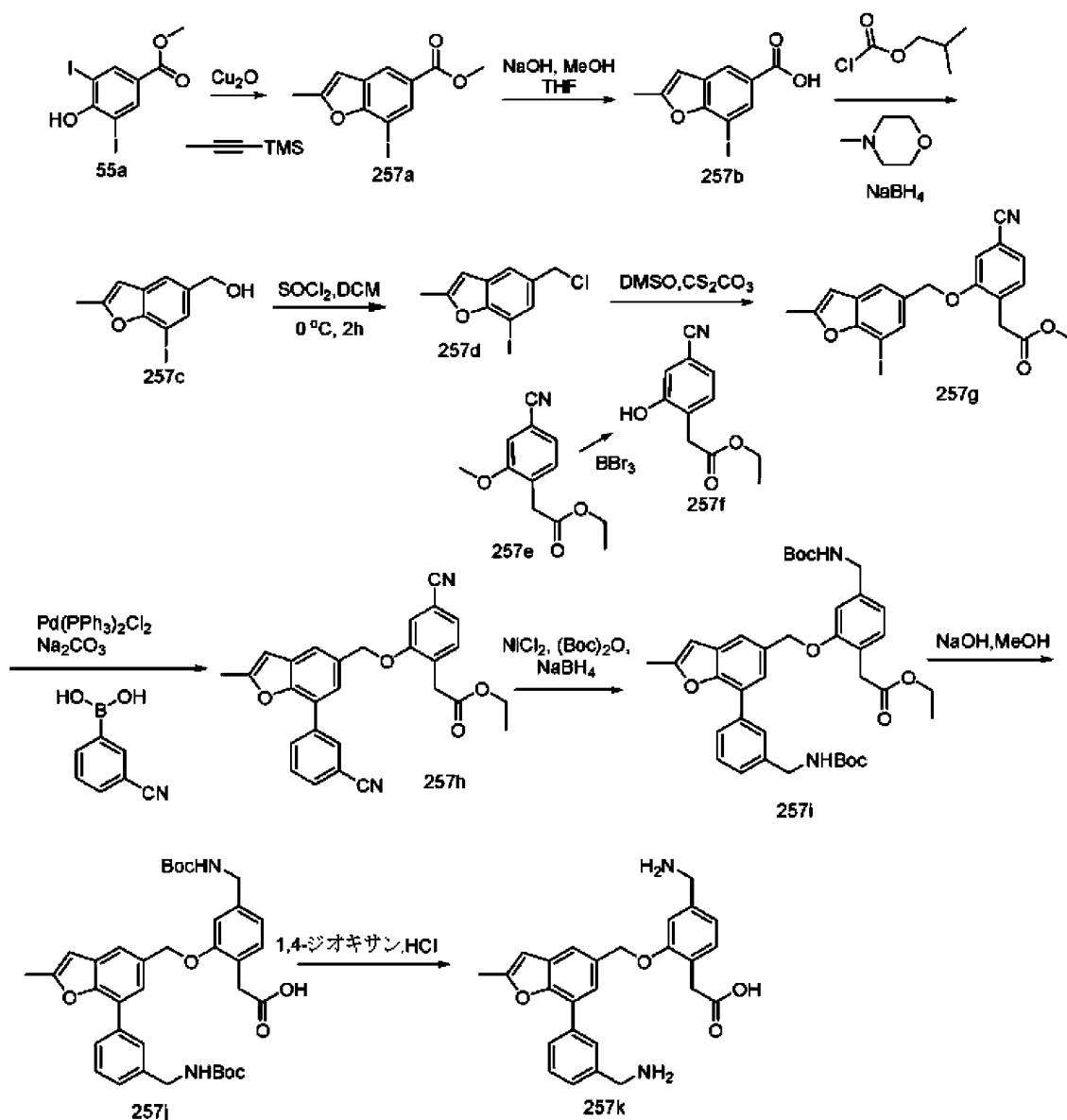
化合物256cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (2 mL)、THF (それぞれ1 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (256b) (ステップ-2から) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (0.073 g、1.743 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2,5-ジフルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (256c) (2ステップで収量12 mg、収率5%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 3H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 2H), 7.15-7.01 (m, 2H), 6.91 (t,

$J = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H).

【1116】

スキーム-257

【化275】



2-(4-(アミノメチル)-2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(257k)の調製

ステップ-1: 7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(257a)の調製

化合物257aは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(30 mL)中の4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル(55a)(3 g、7.42 mmol)から、1-(トリメチルシリル)-1-プロピン(0.83 g、7.42 mmol)及び酸化銅(I)(0.53 g、3.71 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、n-ヘプタンからの結晶化によって精製することで、7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(257a)(1.1 g、46%)、をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 - 8.05 (m, 2 H), 6.86 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1 H),

3.86 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【1117】

ステップ-2: 7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸(257b)の調製

化合物257bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF(40mL) MeOH(120mL)中の7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(257a)(4.0g、12.65mmol)から、水(40mL)中の水酸化ナトリウム(1015g、37.96mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップすることで、7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸(257b)(3.0g、79%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

10

【1118】

ステップ-3: (7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(257c)の調製

化合物257cは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸(257b)(3.0g、9.93mmol)から、THF(90mL)中のN-メチルモルホリン(1.2g、11.91mmol)、クロロギ酸イソブチル(1.62g、11.91mmol)及び水(10mL)中のNaBH₄(1.12g、29.79mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中0~30% EtOAcによる溶出)によって精製することで、(7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(257c)(1.9g、66%)をシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.25 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

20

【1119】

ステップ-4: 5-(クロロメチル)-7-ヨード-2-メチルベンゾフラン(257d)の調製

DCM(30.0mL)中の(7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(257c)(1.5g、5.20mmol)の攪拌溶液に、0℃でSOCl₂(1.23g、10.40mmol)を加えた。得られた反応混合物を0℃で2時間攪拌し、NaHCO₃の飽和溶液(200mL)中に注ぎ入れ、DCM(2×100mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5-(クロロメチル)-7-ヨード-2-メチルベンゾフラン(257d)(1.5g、94%)を濃厚な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

30

【1120】

ステップ-5: 2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(257f)の調製

-78℃まで冷却したジクロロメタン(35mL)中の2-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(257e)(1.9g、8.67mmol; CAS# 1261674-45-6)の溶液に、三臭化ホウ素(3.28mL、34.7mmol)を加え、室温まで一晩温めた。反応混合物を氷/水中に注ぎ入れ、エタノール(20mL)で処理し、真空下で濃縮乾固した。残渣をエタノール(20mL)で再度処理し、濃縮乾固した。残渣を酢酸エチル(150mL)中に溶解し、水(2×60mL)、ブライン(60mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~3:1)による溶出]によって精製して、2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(

40

50

257f) (1.25 g、70%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.39 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[1121]

ステップ-6: 2-(4-シアノ-2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (257g) の調製

DMSO (15.0 mL) 中の5-(クロロメチル)-7-ヨード-2-メチルベンゾフラン (257d) (1.5 g、4.89 mmol) の攪拌溶液に、室温で2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (257f) (1.00 g、4.89 mmol)、 Cs_2CO_3 (4.87 g、14.68 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 n -ヘプタン中0~10% EtOAc による溶出) によって精製して、2-(4-シアノ-2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (257g) (0.5 g、22%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.66 – 7.49 (m, 3H), 7.51 – 7.34 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.48 – 2.47 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[1122]

ステップ-7: 2-(4-シアノ-2-((7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (257h) の調製

化合物257hは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル (50 mL) 中の2-(4-シアノ-2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (257g) (1 g、2.1 mmol) から、(3-シアノフェニル)ボロン酸 (0.206 g、1.40 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.221 g、0.104 mmol) 及び水 (5.0 mL) 中の Na_2CO_3 (0.668 g、6.31 mmol) の溶液を使用し、窒素雰囲気下、90℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 n -ヘプタン中0~40% EtOAc による溶出) によって精製することで、2-(4-シアノ-2-((7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (257h) (収量800 mg、収率84%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 430.3 (M+1).

[1123]

ステップ-8: 2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (257i) の調製

化合物257iは、スキーム-256のステップ-2に報告する手順に従って、メタノール (20 mL) 中の2-(4-シアノ-2-((7-(3-シアノフェニル)-2-メ

チルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(257h)から、Boc無水物(1.55g、7.10mmol)、塩化ニッケル(II)六水和物(0.21g、0.88mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(0.58g、14.2mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中0~30%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(257i)(0.5g、43%)を油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.46 – 1.27 (m, 18H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

10

【1124】

ステップ-9: 2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(257j)の調製

20

化合物257jは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(10mL)中の2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(257i)(0.3g、0.44mmol)から、水(5mL)中のNaOH(54mg、1.32mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(257j)(0.2g、69.47%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.38 (d, J = 5.5 Hz, 18H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【1125】

ステップ-10: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(257k)の調製

40

1, 4-ジオキサン(2.0mL)中の2-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(257j)(0.2g、0.31mmol)の攪拌溶液に、室温で1, 4-ジオキサン・HCl(28%、2.0mL)を加え、2時間攪拌した。得られた固体を濾過によって回収し、乾燥させ、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18、スチール製カラム(250mm×30mm)、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェ

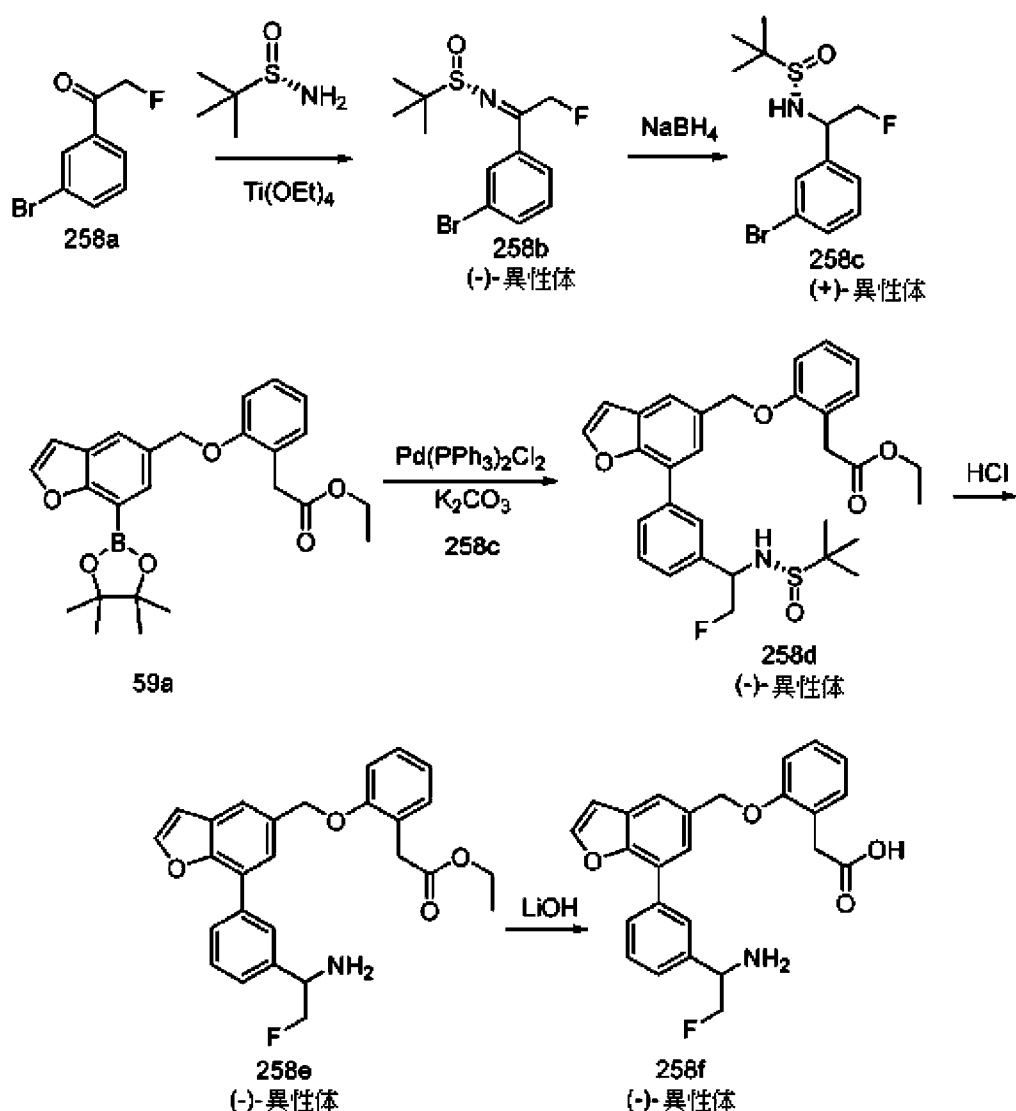
50

ニル) 酢酸 (257k) (0.045 g) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 5H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES⁺): 431.20 (M+1); (ES⁻) 429.20 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₆N₂O₄·2HCl·2.75H₂O: C, 56.47; H, 6.11; Cl, 12.82; N, 5.07; 実測値: C, 56.61; H, 5.93; Cl, 12.79; N, 5.11.

【1126】

スキーム-258

【化276】



(-) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (258f) の調製

ステップ-1: (-) - (S) - N - (1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエチリデン - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (258b) の調製

テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエタノン (258a) (3 g、13.82 mmol; CAS # 1219632-64-0) 及び (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.35 g、27.6 mmol) の溶液に、テトラエトキシチタン (6.31 g、27.6 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応物をブライン (20 mL) でクエンチし、20 分間攪拌した。分離した固体を濾過によって除去し、ケーキを酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。有機層を分離し、ブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [(シリカゲル、40 g、ヘキサン中酢酸エチル (0~20%) による溶出] によって精製して、(-)-(S)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (258b) (収量 2.456 g、7.67 mmol、収率 56%) を茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+) 320.0, 322.0 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = -2.43$ (c = 1.65, MeOH).

【1127】

ステップ-2: (+)-(S)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (258c) の調製

テトラヒドロフラン (50 mL) 及び水 (1 mL) 中の (-)-(S)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (258b) (2.4 g、7.49 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.851 g、22.48 mmol) を -56 °C 未満で 2 分間かけて分割して加えた。次いで、反応物を同じ温度で 30 分間攪拌し、-12 °C まで 30 分間かけて温めた。反応混合物をアセトン (3 mL) でクエンチし、10 分間攪拌し、水で希釈し、真空下で濃縮して、有機溶媒を除去した。水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を (2 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮して、透明な油を得た。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [(シリカゲル、80 g、ヘキサン中酢酸エチル (0~100%) による溶出] によって精製して、(+)-(S)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (258c) (収量 1.25 g、収率 52%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 4.42 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -217.83; 旋光度 $[\alpha]_D = +5.26$ (c = 0.69, MeOH).

【1128】

ステップ-3: (-)-2-(2-(7-(3-(1-(S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (258d) の調製

化合物 258d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (59a) (500 mg、1.146 mmol) から、(+)-(S)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (258c) (443 mg、1.375 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (121 mg、0.172 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (475 mg、3.44 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100 °C で 5 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの 9:1 混合物による溶出) によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(3-(1-(S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)

フェニル) 酢酸エチル (258d) (収量392mg、収率62%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (td, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.25 (ddd, J = 16.0, 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.76 – 4.63 (m, 2H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -216.98; MS (ES+): 552.2 (M+1); 旋光度 [α]_D = -1.78 (c = 0.23, MeOH).

【1129】

ステップ-4: (-)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (258e) の調製

化合物258eは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、THF (10mL) 中の (-)-2-(2-(7-(3-(1-(S)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (258d) (450mg、0.82mmol) から、HCl (1,4-ジオキサン中4M) (0.408mL、1.63mmol) を使用し、30分間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25gジクロロメタン中DMA80による溶出) によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (258e) (収量260mg、収率71%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 448.0 (M+1); 旋光度 [α]_D = -37.78 (c = 0.09, MeOH).

【1130】

ステップ-5: (-)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (258f) の調製

化合物258fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (5mL)、THF (5mL) 中の (-)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (258e) (250mg、0.56mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (54mg、2.24mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (258f) (収量115mg、収率49%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz

10

20

30

40

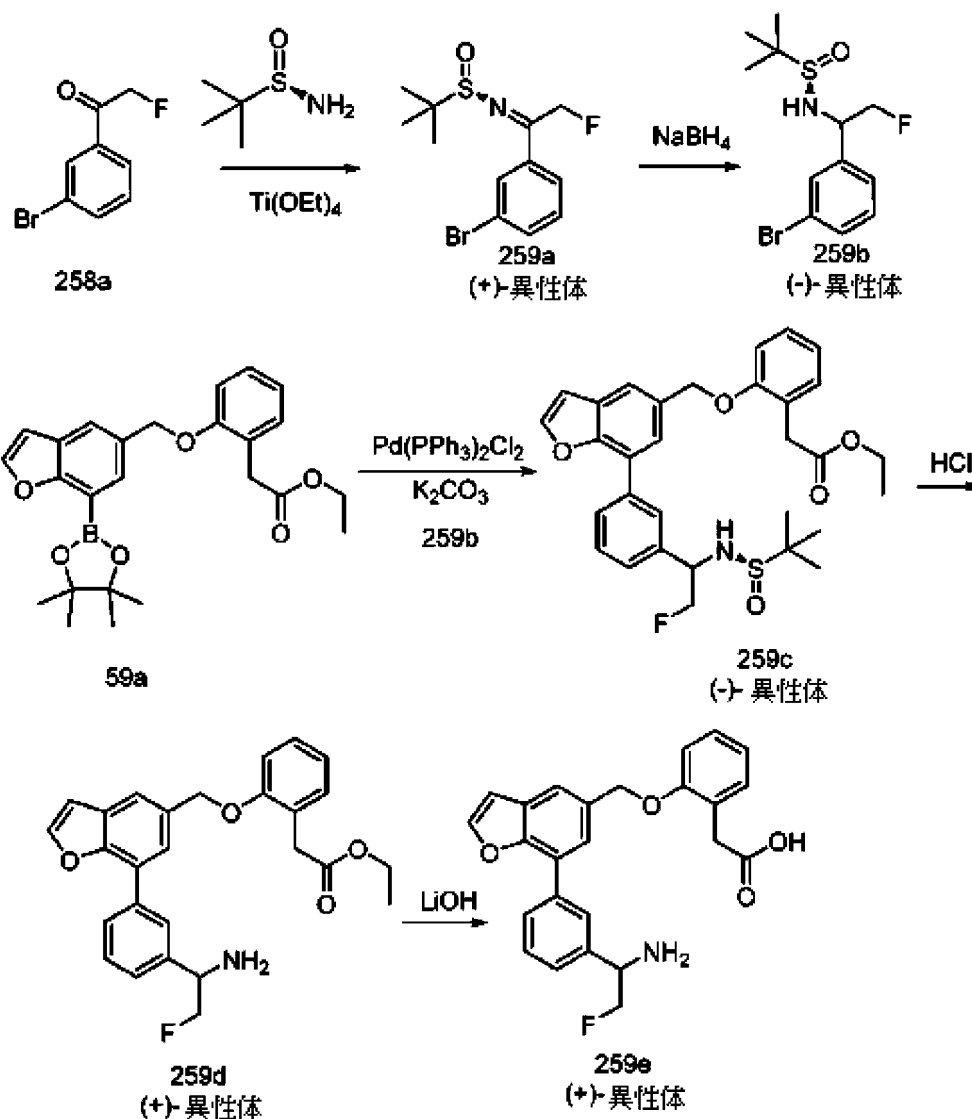
50

, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 420.1 (M+1), (ES-) : 418.1 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = -11.76$ (c = 0.51; MeOH); キラルHPLC: AD-Hカラム; 溶媒: 80/20 (ヘプタン中0.1% DEA/エタノール中0.1% DEA); 流量: 1.0 mL/分; UV検出271 nm; ランタイム = 15分; 温度40°C; $R_t = 10.033$ [ピーク-1 化合物 (258f), 96.90%]; $R_t = 11.44$ [ピーク-2; 化合物 (259e) 3.10%] 93.80% ee.

【1131】

スキーム-259

【化277】



(+) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (259e) の調製

ステップ-1: (+) - (R) - N - (1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエ

チリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (259a) の調製

化合物259aは、スキーム-258のステップ-1に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン(50mL)中の1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエタノン(258a)(3g、13.82mmol; CAS#1219632-64-0)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(3.35g、27.6mmol)から、テトラエトキシチタン(6.31g、27.6mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[(シリカゲル、40g、ヘキサン中酢酸エチル(0~20%)による溶出]によって精製することで、(+)-(R)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(259a)(収量2.08g、収率47%)を茶色のシロップ状物質として得た。MS(ES+): 320.0, 322.0(M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +2.76$ (c = 1.02, MeOH)。

【1132】

ステップ-2: (-)-(R)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(259b)の調製

化合物259bは、スキーム-258のステップ-2に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン(40mL)及び水(1mL)中の(+)-(R)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(259a)(2.0g、6.25mmol)から、水素化ホウ素ナトリウム(0.709g、18.74mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[(シリカゲル、80g、ヘキサン中酢酸エチル(0~100%)による溶出]によって精製することで、(-)-(R)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(259b)(収量1.5g、収率75%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71(t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.41(m, 2H), 7.33(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05(d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.50(m, 2H), 4.42(d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.13(s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -217.83; 旋光度 $[\alpha]_D = -7.16$ (c = 1.01, MeOH)。

【1133】

ステップ-3: (-)-2-(2-(7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(259c)の調製

化合物259cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(500mg、1.146mmol)から、(-)-(R)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(259b)(443mg、1.375mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(121mg、0.172mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(475mg、3.44mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出)によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(259c)(収量392mg、0.711mmol、収率62.0%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.83(td, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.6 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.25 (ddd, $J = 16.0, 8.1, 1.7$ Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.76 – 4.63 (m, 2H), 4.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -216.98; MS (ES+): 552.2 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = -6.40$ ($c = 0.13$, MeOH).

【1134】

ステップ-4: (+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (259d) の調製

化合物 259d は、スキーム-257 のステップ-10 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 中の (-)-2-(2-((7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (259c) (370 mg、0.67 mmol) から、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M) (0.335 mL、1.34 mmol) を使用し、30 分間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、ジクロロメタン中 DMA 80 による溶出) によって精製することで、(+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (259d) (収量 245 mg、収率 82%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.09 (s, 2H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 448.0 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +10.57$ ($c = 0.44$, MeOH).

【1135】

ステップ-5: (+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (259e) の調製

化合物 259e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (5 mL)、THF (5 mL) 中の (+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (259d) (235 mg、0.53 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (50 mg、2.1 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (259e) (収量 70 mg、0.167 mmol、収率 31.8%) を白色の塩酸塩として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (dt, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 5.27 (s, 2H)

10

20

30

40

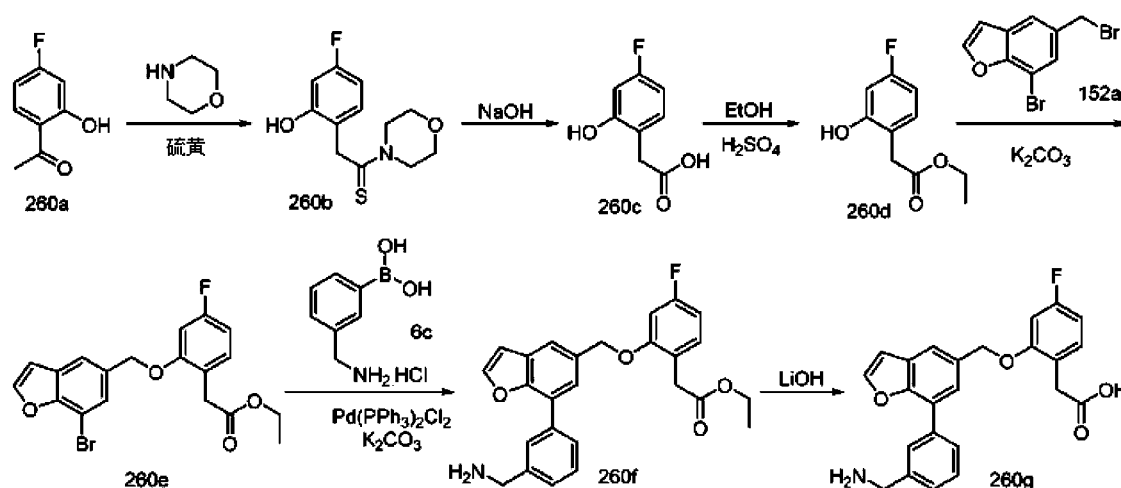
50

), 4.94 – 4.85 (m, 1H), 4.88 – 4.68 (m, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 420.1 (M+1), (ES-): 418.1 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = +11.83$ (c = 0.49, MeOH); キラル HPLC: AD-H カラム; 溶媒: 80/20 (ヘプタン中 0.1% DEA/エタノール中 0.1% DEA); 流量: 1.0 mL/分; UV 検出 271 nm; ランタイム = 15 分; 温度 40 °C; $R_t = 10.05$ [ピーク-1 化合物 (258f), 6.56 %]; $R_t = 11.36$ [ピーク-2; 化合物 (259e) 93.44 %] 86.8 % ee.

[1136]

スキーム-260

[化278]



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (260g) の調製

ステップ-1: 2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン (260b) の調製

化合物 260b は、スキーム-265 のステップ-1 に報告する手順に従って、N-メチル-2-ピロリジノン (150 mL) 中の 1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) エタノン (260a) (25 g、162 mmol; CAS # 1481-27-2) から、硫黄粉末 (10.40 g、324 mmol)、モルホリン (28.0 mL、324 mmol) を使用し、100 °C で 1.5 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (220 g)、ヘキサン中 0~50% 酢酸エチルによる溶出] によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン (260b) (収量 21.29 g、収率 51%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.72 – 6.54 (m, 2H), 4.24 (dd, $J = 5.7, 4.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 4H), 3.45 (dd, $J = 5.7, 4.0$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -114.69.

[1137]

ステップ-2: 2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (260c) の調製

化合物 260c は、スキーム-265 のステップ-2 に報告する手順に従って、エタノール (200 mL) 及び水 (50 mL) 中の 2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン (260b) (25.39 g、99 mmol) から、

水酸化ナトリウム (15.91 g、398 mmol) を使用し、還流下で9時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (260c) (収量15.5 g、収率92%) を得、これを更に精製することなく、次の反応に使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 – 6.96 (m, 1H), 6.62 – 6.45 (m, 2H), 3.44 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -114.71.

【1138】

ステップ-3: 2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (260d) の調製

化合物 260d は、スキーム-265 のステップ-3 に報告する手順に従って、エタノール (150 mL) 中の 2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸 (260c) (15.5 g、91 mmol) から、硫酸 (5.34 mL、100 mmol) を使用し、還流下で6時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、0~20% 酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (260d) (収量13.94 g、収率77%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 7.29 – 6.96 (m, 1H), 6.71 – 6.37 (m, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -114.38.

【1139】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブromoベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (260e) の調製

化合物 260e は、スキーム-152 のステップ-2 に報告する手順に従って、7-ブromo-5-(ブromoメチル)ベンゾフラン (152a) (2.63 g、9.08 mmol) から、DMF (10 mL) 中の 2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (260d) (1.8 g、9.08 mmol)、K₂CO₃ (3.77 g、27.2 mmol) を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、40 g、ヘキサン中0~50% EtOAc による溶出) によって精製することで、2-(2-(7-ブromoベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (260e) (収量3.224 g、収率87%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.61.

【1140】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (260f) の調製

化合物 260f は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(7-ブromoベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (260e) (200 mg、0.491 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (89 mg、0.589 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (52 mg、0.074 mmol)、水 (0.5 mL) 中の炭酸カリウム (204 mg、1.473 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ

ゲル、24 g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(260 f)(収量147 mg、収率69%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.66. MS (ES+): 434.2 (M+1).

10

【1141】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(260 g)の調製

化合物260 gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (5 mL)、THF (5 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(260 f)(145 mg、0.335 mmol)から、1N水酸化リチウム(1.004 mL、1.004 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18 (50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(260 g)(収量127 mg、収率94%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -113.00; MS (ES+): 406.1 (M+1); (ES-): 404.1 (M-1); 分析計算値C₂₄H₂₀FNO₄·HCl: C, 65.23; H, 4.79; Cl, 8.02; N, 3.17; 実測値: C, 65.11; H, 4.89; Cl, 7.79; N, 3.10.

20

30

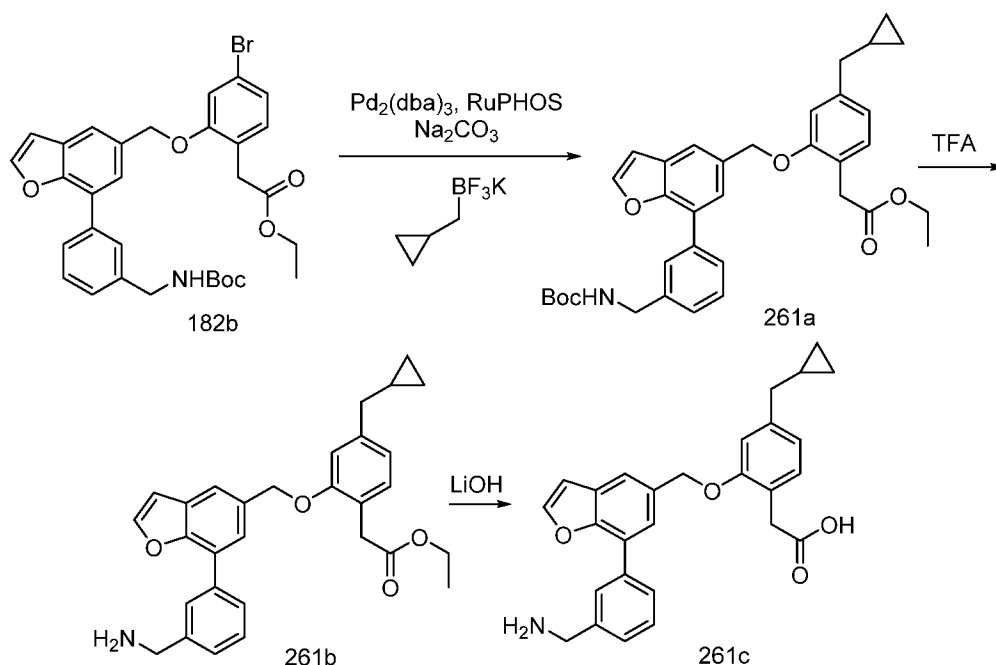
【1142】

スキーム-261

40

50

【化 2 7 9】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(シクロプロピルメチル)フェニル)酢酸(261c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(シクロプロピルメチル)フェニル)酢酸エチル(261a)の調製

化合物261aをスキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、トルエン(20mL)及び水(2mL)中の2-((4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.6g、1.01mmol)から、カリウム(シクロプロピルメチル)トリフルオロボレート(0.245g、1.514mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジイソプロポキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(RuPHOS)(0.047g、0.101mmol)、Pd₂(dba)₃(0.046g、0.050mmol)、炭酸ナトリウム(0.43g、4.04mmol)を使用し、100℃で10時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、24g、ヘキサン中EtOAcを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(シクロプロピルメチル)フェニル)酢酸エチル(261a)(収量0.381g、収率66%)をロウ状の白色固体として得た。MS(ES⁺): 470.2(M+1-Boc)。

【1143】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(シクロプロピルメチル)フェニル)酢酸エチル(261b)の調製

化合物261bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(シクロプロピルメチル)フェニル)酢酸エチル(261a)(0.371g、0.651mmol)から、TFA(0.502mL、6.51mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イ

ル) メトキシ) - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル) 酢酸エチル (261b) (収量 0.38 g、収率 100%) を黄色のロウ状物質として得た。MS (ES+) : 470.10 (M+1) ; MS (ES-) : 468.15 (M-1) .

【1144】

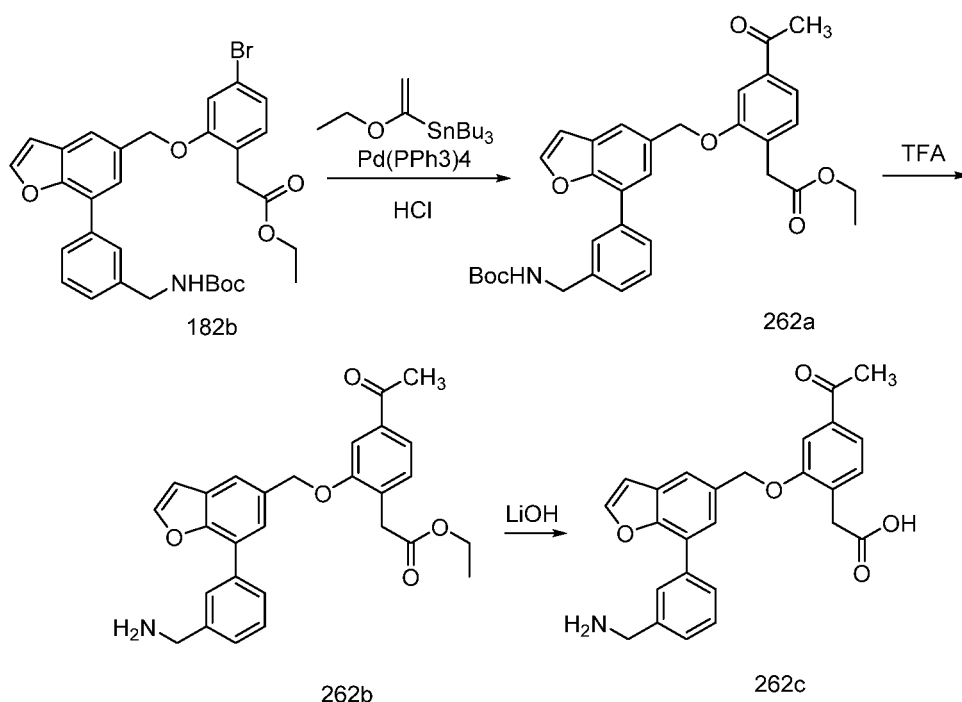
ステップ-3 : 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル) 酢酸 (261c) の調製

化合物 261c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (10 mL) 及びメタノール (20 mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル) 酢酸エチル (261b) (0.37 g、0.634 mmol) から、2 M LiOH 水溶液 (3.17 mL、6.34 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (シクロプロピルメチル) フェニル) 酢酸 (261c) (収量 0.021 g、収率 8%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 - 8.29 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.74 - 6.62 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 1H), 0.47 - 0.26 (m, 2H), 0.21 - 0.02 (m, 2H) ; MS (ES+) : 442.10 (M+1) ; MS (ES-) : 440.10 (M-1) .

【1145】

スキーム-262

【化280】



2- (4-アセチル-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (262c) の調製

ステップ-1: 2- (4-アセチル-2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (262a) の調製

トルエン (150 mL) 中の 2- (4-ブromo-2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (182b) (0.5 g, 0.841 mmol) の溶液に、トリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (0.38 g, 1.05 mmol) 及び Pd (Ph₃P)₄ (0.097 g, 0.084 mmol) を加え、得られた混合物を、窒素下、120 °C で 31 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (500 mL) で希釈し、6 N HCl 水溶液 (0.421 mL, 2.52 mmol) でクエンチし、10 分間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、Celite パッドに通して濾過し、酢酸エチル (500 mL) ですすいだ。有機層を分離し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、120 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出] によって 2 回精製して、2- (4-アセチル-2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (262a) (収量 0.309 g、収率 66%) を黄色の固体として得た。MS (ES⁺): 558.10 (M+1)。

【1146】

ステップ-2: 2- (4-アセチル-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (262b) の調製

化合物 262b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の 2- (4-アセチル-2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (262a) (0.302 g, 0.542 mmol) から、TFA (0.834 mL, 10.83 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出) によって精製することで、2- (4-アセチル-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (262b) (収量 0.239 g、収率 77%) を黄色の油脂性口状物質として得た。MS (ES⁺): 458.2 (M+1)。

【1147】

ステップ-3: 2- (4-アセチル-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (262c) の調製

化合物 262c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 及びメタノール (10 mL) 中の 2- (4-アセチル-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (262b) (0.23 g, 0.4 mmol) から、2 M LiOH 水溶液 (2 mL, 4 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、DCM 中メタノールを 0~50% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (4-アセチル-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (262c) (収量 0.059 g、収率 34%) の HCl 塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (bs, 1H, D₂O 交換可能), 8.41 (bs, 3H, D₂O 交換可能), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6

10

20

30

40

50

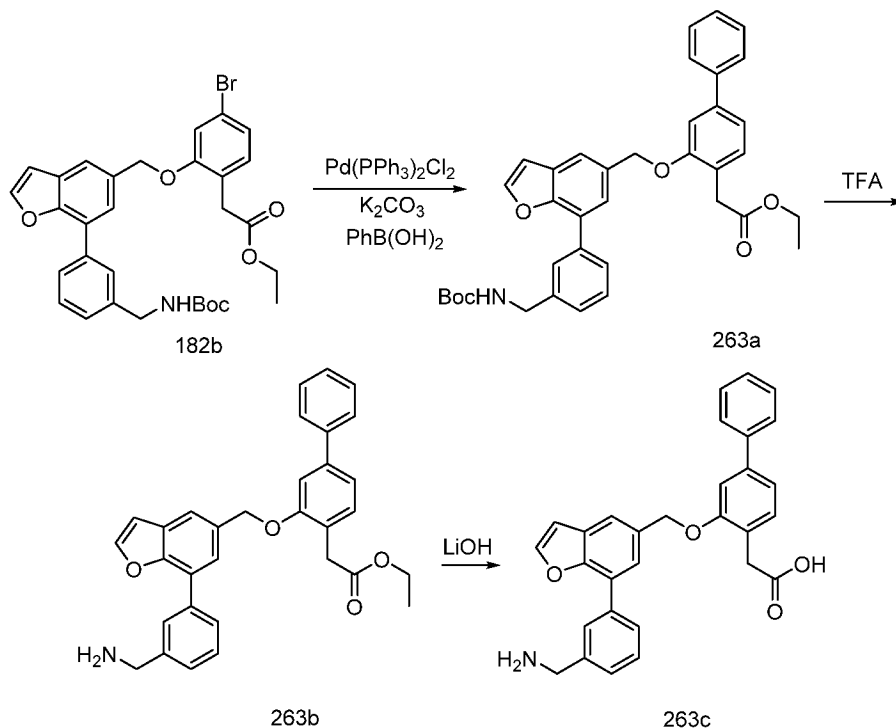
Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.58 (s, 3H); MS (ES+): 430.1 (M+1); MS (ES-): 428.1 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₃NO₅·HCl·1.5H₂O: C, 63.35; H, 5.52; Cl, 7.19; N, 2.84; 実測値: C, 63.32; H, 5.28; Cl, 7.35; N, 2.82.

【1148】

スキーム-263

【化281】

10



20

30

2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(263c)の調製

ステップ-1: 2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(263a)の調製

化合物263aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(530mg、1.248mmol)から、フェニルボロン酸(0.152g、1.248mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(63mg、0.089mmol)及び水(2mL)中のK₂CO₃(370mg、2.67mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で10時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(263a)(収量0.358g、収率68%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 492.2 (M+1, -Boc)。

40

【1149】

ステップ-2: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-

50

5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(263b)の調製

化合物263bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(263a)(0.345g、0.583mmol)から、TFA(0.898mL、11.66mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(263b)(収量0.149g、収率42%)を白色固体として得た。MS(ES+): 492.2(M+1)。

【1150】

ステップ-3: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(263c)の調製

化合物263cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(5mL)及びメタノール(10mL)中の2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(263b)(0.143g、0.236mmol)から、2MLiOH水溶液(1.181mL、2.361mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、25g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(263c)(収量0.049g、収率45%)のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39-8.33(m, 1H), 8.15-8.05(m, 2H), 7.94(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.54-7.41(m, 3H), 7.34(dt, J = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 7.24(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.16(m, 1H), 7.11(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.03(s, 2H), 3.44(s, 2H); MS(ES+): 464.1(M+1); MS(ES-): 462.2(M-1); 分析計算値C₃₀H₂₅NO₄·HCl·0.75H₂O: C, 70.17; H, 5.40; Cl, 6.90; N, 2.73; 実測値: C, 70.33; H, 5.03; Cl, 6.98; N, 2.78。

【1151】

スキーム-264

10

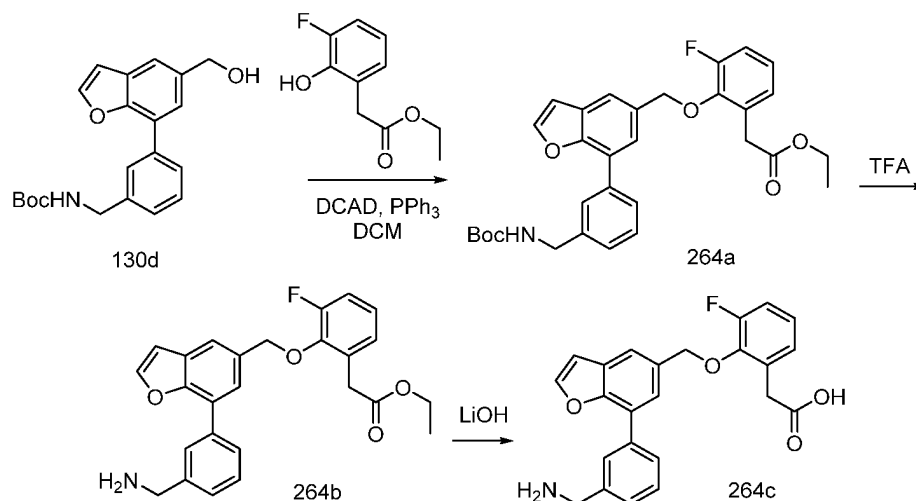
20

30

40

50

【化 2 8 2】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸(264c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(264a)の調製

化合物264aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(50mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(1.07g、3.303mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.73g、2.78mmol)、2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(0.500g、2.52mmol; CAS#1261451-84-6)及びDCM(5mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1.019g、2.78mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、25g、ヘキサン中酢酸エチルを0~70%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(264a)(収量0.719g、収率53%)を黄色のシロップ状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J=2.2Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 3H), 7.57-7.43(m, 2H), 7.36-7.20(m, 2H), 7.13-7.06(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.23(d, J=6.2Hz, 2H), 3.92(q, J=7.1Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 1.40(s, 9H), 1.00(t, J=7.1Hz, 3H)。

【1152】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(264b)の調製

化合物264bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(30mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(264a)(0.709g、1.33mmol)から、TFA(1.024mL、13.29mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、25g、DCM中メタノールを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル

) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (264b) (収量 0.259 g、収率 45.0%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 434.1 (M+1)。

【1153】

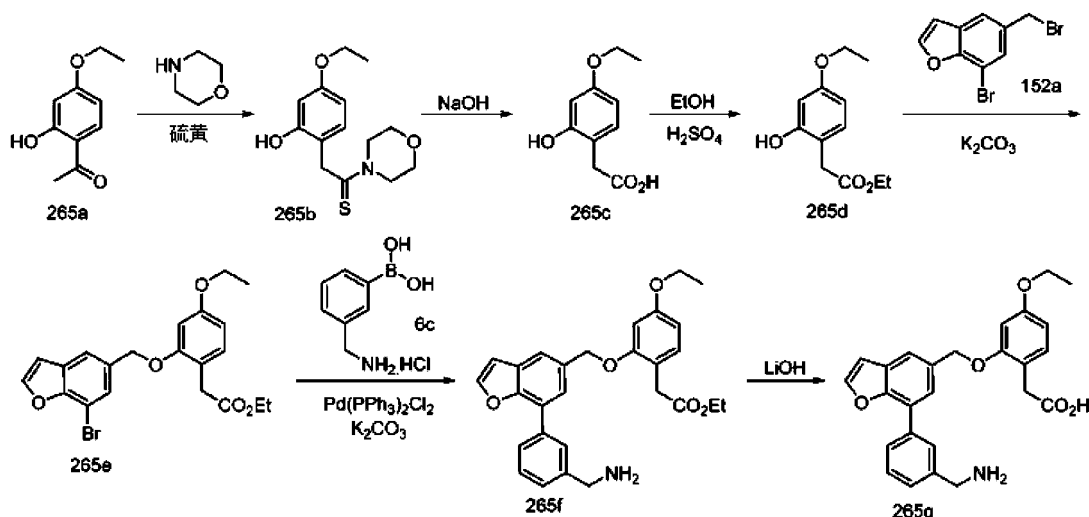
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸(264c)の調製

化合物 264c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (20 mL)、THF (10 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル (264b) (0.256 g、0.591 mmol) から、水酸化リチウムの 2 M 水溶液 (4.43 mL、8.86 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、DCM 中メタノールを 0~100% で用いる溶出) によって精製し、続いて、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸 (264c) (収量 0.021 g、収率 9%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 - 7.97 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -129.84; MS (ES+) : 406.10 (M+1); MS (ES-) : 404.1 (M-1)。

【1154】

スキーム-265

【化283】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸(265g)の調製

ステップ-1: 2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン(265b)の調製

1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(265a)(2.0 g、11.10 mmol; CAS # 37470-42-1)、硫黄粉末(0.712 g、22.20 mmol)及びモルホリン(1.934 g、22.20 mmol)の懸濁液を130

℃で16時間加熱した。得られた黒色の混合物をH₂O (25 mL) でクエンチし、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (4×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g、ヘキサン中0~30% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン (265b) (収量1.61 g、収率52%) を濃厚な濃赤色の半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 – 6.30 (m, 2H), 4.23 (t, J = 5.7, 4.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 5.5, 4.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ES+): 282 (M+1), (ES-): 280 (M-1).

【1155】

ステップ2: 2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (265c) の調製

EtOH (20 mL) 中の2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン (265b) (1.61 g、5.72 mmol) の溶液に、4M NaOH水溶液 (4.29 mL、17.17 mmol) を加え、85℃で16時間加熱した。得られた混合物を濃縮して、EtOHを除去した。濃縮物をH₂O (10 mL) 中に懸濁し、0℃まで冷却し、3M HCl水溶液でpH=1まで酸性化すると、その間に、半固体が形成された。混合物をEtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (265c) (1.27 g) を濃厚な黄色の油として許容可能な純度で得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES-): 195 (M-1).

【1156】

ステップ3: 2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (265d) の調製

エタノール (22.68 mL、388 mmol) 中の2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (265c) (1.27 g、6.47 mmol) の溶液に、硫酸 (1.943 g、19.42 mmol) を加え、80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を水で希釈し、DCM (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃ (25 mL)、H₂O (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g、ヘキサン中0~15% EtOAcによる溶出) によって精製して、2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (265d) (収量0.85 g、収率59%) を濃厚な黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 225 (M+1), (ES-): 223 (M-1).

【1157】

ステップ4: 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル) 酢酸エチル (265e) の調製

化合物265eは、スキーム152のステップ2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン (152a) (1.099 g、3.79 mmol) から、DMF (20 mL) 中の2-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (265d) (0.85 g、3.79 mmol) 及びK₂CO₃ (1.572 g、

10

20

30

40

50

11.37 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g、ヘキサン中0~10% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸エチル (265e) (収量1.37 g、収率83%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (dd, J = 7.4, 6.7 Hz, 3H). MS (ES+): 433/435 (M+1).

【1158】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸エチル (265f) の調製

化合物265fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸エチル (265e) (160 mg、0.369 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (104 mg、0.554 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (38.9 mg、0.055 mmol) 及び3.3 M K₂CO₃水溶液 (0.336 mL、1.108 mmol) をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12 g、DCM中メタノールを0~5%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸エチル (265f) (収量104 mg、収率61%) を無色透明の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 460 (M+1).

【1159】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸 (265g) の調製

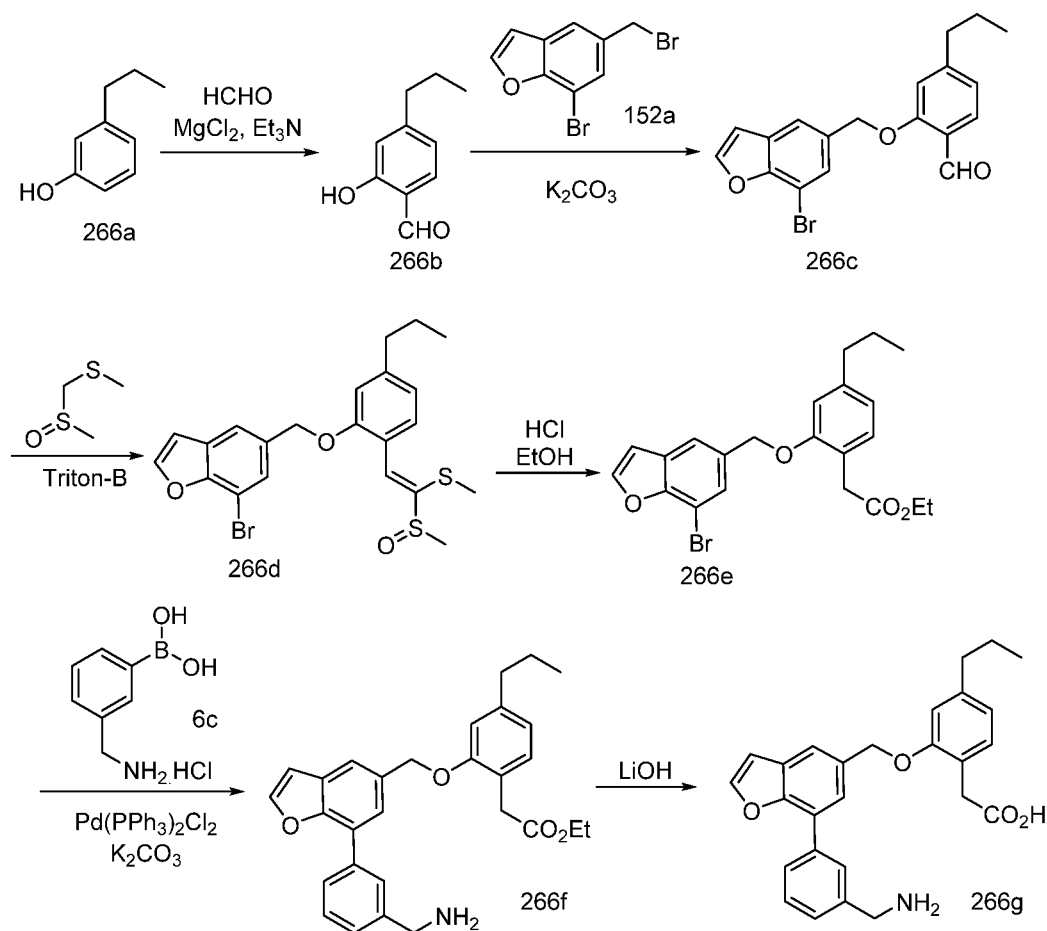
化合物265gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (3 mL)、THF (10 mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸エチル (265f) (104 mg、0.226 mmol) から、水酸化リチウムの2 M水溶液 (0.566 mL、1.132 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エトキシフェニル)酢酸 (265g) (収量70 mg、収率72%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.

7.5 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS (ES+): 432 (M+1), (ES-): 430 (M-1); 分析計算値 $C_{26}H_{25}NO_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 65.47; H, 5.71; Cl, 7.43; N, 2.94; 実測値: C, 65.63; H, 5.46; Cl, 7.03; N, 2.87.

【1160】

スキーム-266

【化284】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルフェニル酢酸(266g)の調製

ステップ1: 2-ヒドロキシ-4-プロピルベンズアルデヒド(266b)の調製

無水MeCN(20mL)中の3-プロピルフェノール(266a)(2.0g、14.69mmol; CAS#621-27-2)及びMgCl₂(2.097g、22.03mmol)の懸濁液に、室温でEt₃N(3.34g、33.0mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、パラホルムアルデヒド(2.205g、73.4mmol)を加えた。得られた混合物を85℃で16時間攪拌し、室温まで冷却し、H₂O(20mL)及びEtOAc(30mL)で希釈した。1.2M HCl水溶液を滴加しながら、過剰なパラホルムアルデヒドの固体が溶解して二相性溶液が得られるまで、反応

混合物を激しく攪拌した。有機層を分離し、水層をEtOAc (25 mL×2) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (2×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g、ヘキサン中0～10% EtOAcによる溶出) によって精製して、2-ヒドロキシ-4-プロピルベンズアルデヒド (266b) (収量1.23 g、収率51.0%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.71 – 1.49 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【1161】

ステップ-2: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルベンズアルデヒド (266c) の調製

化合物266cは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(プロモメチル)ベンゾフラン (152a) (2.03 g、7.0 mmol) から、DMF (20 mL) 中の2-ヒドロキシ-4-プロピルベンズアルデヒド (266b) (1.150 g、7.0 mmol) 及びK₂CO₃ (2.90 g、21.0 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g、ヘキサン中0～5% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルベンズアルデヒド (266c) (収量1.84 g、収率70%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.62 (dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 1.74 – 1.53 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+): 395/397 (M+Na)。

【1162】

ステップ-3: (E)-7-ブロモ-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-5-プロピルフェノキシ)メチル)ベンゾフラン (266d) の調製

THF (20 mL) 中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルベンズアルデヒド (266c) (1.00 g、2.68 mmol)、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (0.533 g、4.29 mmol) の溶液に、室温でTriton-B (メタノール中40重量%) (0.605 mL、1.340 mmol) を加え、70℃で16時間加熱した。得られた黒色の溶液を室温まで冷却し、H₂O (30 mL) 及びEtOAc (30 mL) で希釈した。30分攪拌した後、二層を分離した。水層をEtOAc (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、24 g、ヘキサン中0～40% EtOAcによる溶出) によって精製して、(E)-7-ブロモ-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-5-プロピルフェノキシ)メチル)ベンゾフラン (266d) (収量0.98 g、収率76%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.57 (t, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.71 – 1.50

10

20

30

40

50

(m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+): 479/481 (M+1).

【1163】

ステップ4: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルフェニル)酢酸エチル(266e)の調製

EtOH(20mL)中の(E)-7-ブromo-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-5-プロピルフェノキシ)メチル)ベンゾフラン(266d)(0.98g、2.044mmol)の溶液に、ジオキサン中の4M HCl(1.533mL、6.13mmol)を加え、80℃で16時間加熱した。冷却した黄色の溶液を蒸発させて、EtOHを除去した。濃縮物を飽和NaHCO₃(20mL)及びEtOAc(20mL)で希釈した。30分攪拌した後、二層を分離した。水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、24g、ヘキサン中0~40%EtOAcによる溶出)によって精製して、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルフェニル)酢酸エチル(266e)(収量0.59g、収率67%)を無色透明の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72(t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19-7.03(m, 2H), 6.96-6.88(m, 1H), 6.74(dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.01(qd, J = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 2.54(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.68-1.48(m, 2H), 1.07(td, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H), 0.95-0.81(m, 3H); MS(ES+): 431/433(M+1).

【1164】

ステップ5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルフェニル)酢酸エチル(266f)の調製

化合物266fは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルフェニル)酢酸エチル(266e)(160mg、0.371mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(174mg、0.93mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(39mg、0.056mmol)及び3.3M K₂CO₃水溶液(0.337mL、1.113mmol)をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中メタノールを0~5%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-プロピルフェニル)酢酸エチル(266f)(収量140mg、収率82%)を無色透明の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.66(m, 2H), 7.58(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40(dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.10(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73(dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.54(t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.69-1.50(m, 2H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88(t, J = 7.3 Hz, 3H); MS(ES+): 458(M+1).

【1165】

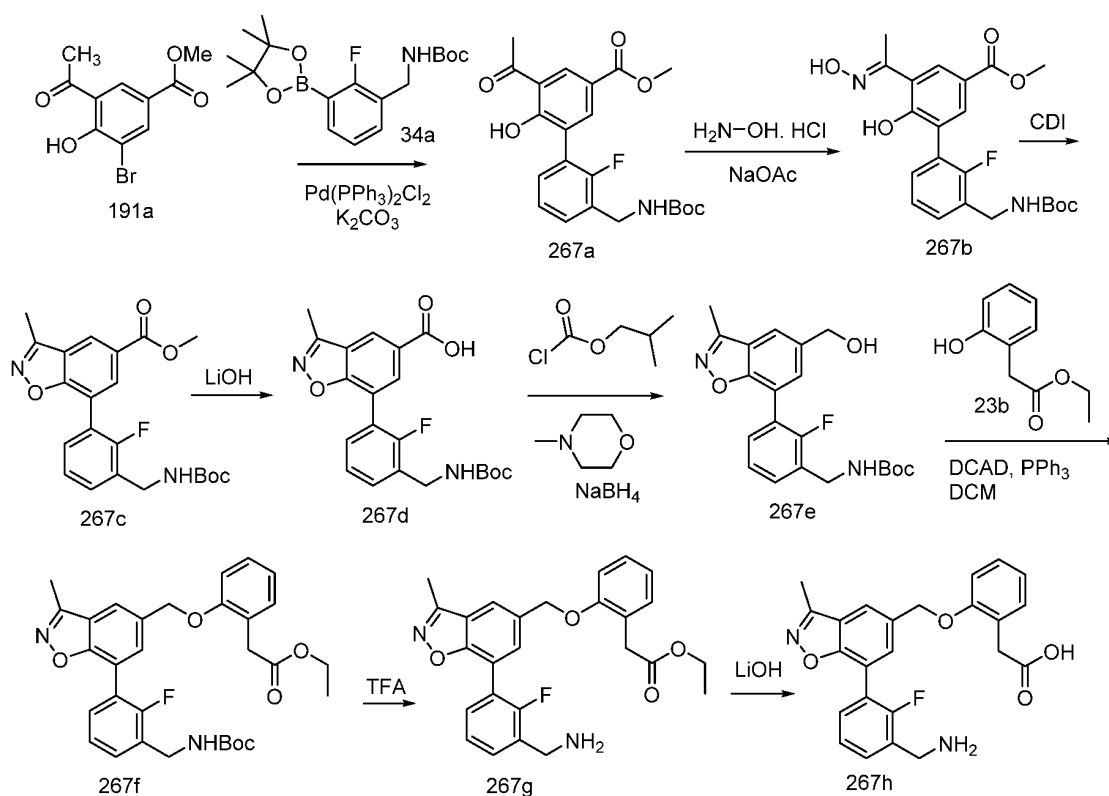
ステップ-6：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-プロピルフェニル）酢酸（266g）の調製

化合物266gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH（3mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-プロピルフェニル）酢酸エチル（266f）（135mg、0.295mmol）から、水酸化リチウムの2M水溶液（0.738mL、1.475mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18（100g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-プロピルフェニル）酢酸（266g）（収量78mg、収率62%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.11（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.01（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.94（dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H）, 7.76（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.67（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.60（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.54（dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H）, 7.10（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 6.95（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 6.73（dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H）, 5.25（s, 2H）, 4.13（s, 2H）, 3.53（s, 2H）, 2.57-2.52（m, 2H）, 1.68-1.48（m, 2H）, 0.87（t, J = 7.3 Hz, 3H）; MS（ES+）: 430（M+1）,（ES-）: 428（M-1）。

【1166】

スキーム-267

【化285】



2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（267h）の調製

ステップ-1：5-アセチル-3'-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メ

チル) - 2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (267a) の調製

化合物 267a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (40 mL) 中の 3-アセチル-5-ブromo-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (191a) (1 g、3.66 mmol) から、2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (34a) (2.06 g、5.86 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0.386 g、0.549 mmol) 及び水 (4 mL) 中の K₂CO₃ (1.518 g、10.99 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンを0~50%で用いる溶出) によって精製することで、5-アセチル-3'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (267a) (収量 1.25 g、収率 82%) を白色の泡として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.13 (m, 4H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.83; MS (ES+): 440.10 (M+Na), (ES-): 416.10 (M-1)。

【1167】

ステップ-2: (E)-3'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (267b) の調製

メタノール (20 mL) 中の 5-アセチル-3'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (267a) (1.14 g、2.73 mmol) の攪拌溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (0.759 g、10.92 mmol) 及び酢酸ナトリウム (0.896 g、10.92 mmol) を加えた。混合物を還流下で1時間加熱し、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。水 (25 mL) を残渣に加え、粉碎した。分離した固体を濾過によって回収し、乾燥させて、(E)-3'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (267b) (収量 1.15 g、収率 97%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.27 (dq, J = 14.9, 7.8 Hz, 3H), 4.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.79。

【1168】

ステップ-3: 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル (267c) の調製

化合物 267c は、スキーム-191 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の (E)-3'-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2'-フルオロ-6-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (267b) (1 g、2.312 mmol) から、カルボニルジイミダゾール (750 mg、4.62 mmol) を使用し、還流下で90分間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー

[シリカゲル (40 g)、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出] によって精製することで、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル (267c) (収量560mg、収率58%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (q, J = 5.6, 5.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.39.

10

[1169]

ステップ-4: 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸 (267d) の調製

化合物267dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ10mL) 中の7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル (267c) (500mg、1.206mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム水和物 (116mg、4.83mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップすることで、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸 (267d) (509mg) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.35 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (td, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.35; MS (ES-): 399.0 (M-1).

20

[1170]

ステップ-5: 2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (267e) の調製

化合物267eは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸 (267d) (500mg、1.249mmol) から、THF (10mL) 中のN-メチルモルホリン (0.165mL、1.499mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.197mL、1.499mmol) 及び水 (1mL) 中のNaBH₄ (142mg、3.75mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (25g)、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (267e) (収量420mg、収率87%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d

30

40

50

6) $\delta -121.14$; MS (ES+): 387.00 (M+1), 409.00 (M+Na).

【1171】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(267f)の調製

化合物267fは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(267e)(400mg、1.035mmol)から、トリフェニルホスフィン(339mg、1.294mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(233mg、1.294mmol)及びDCM(5mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、532mg、1.449mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(267f)(収量550mg、収率97%)を無色の油として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.97(d, J=1.5Hz, 1H), 7.76(d, J=1.4Hz, 1H), 7.53(ddt, J=10.8, 7.9, 3.9Hz, 2H), 7.38(dt, J=11.5, 8.1Hz, 2H), 7.31-7.20(m, 2H), 7.13(dd, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 6.92(td, J=7.4, 1.1Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.27(d, J=6.1Hz, 2H), 3.88(q, J=7.1Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 2.60(s, 3H), 1.41(s, 9H), 0.95(t, J=7.1Hz, 3H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) $\delta -120.88$.

【1172】

ステップ-7: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(267g)の調製

化合物267gは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(267f)(525mg、0.957mmol)から、TFA(0.737mL、9.57mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(267g)(収量429mg、収率100%)を得、これを更に精製することなく、次の反応に使用した。MS(ES+): 449.1(M+1).

【1173】

ステップ-8: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(267h)の調製

化合物267hは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ10mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(267g)(429mg、0.957mmol)から、水(3mL)中の水酸化リチウム水和物(229mg、9.57mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、50g、水

10

20

30

40

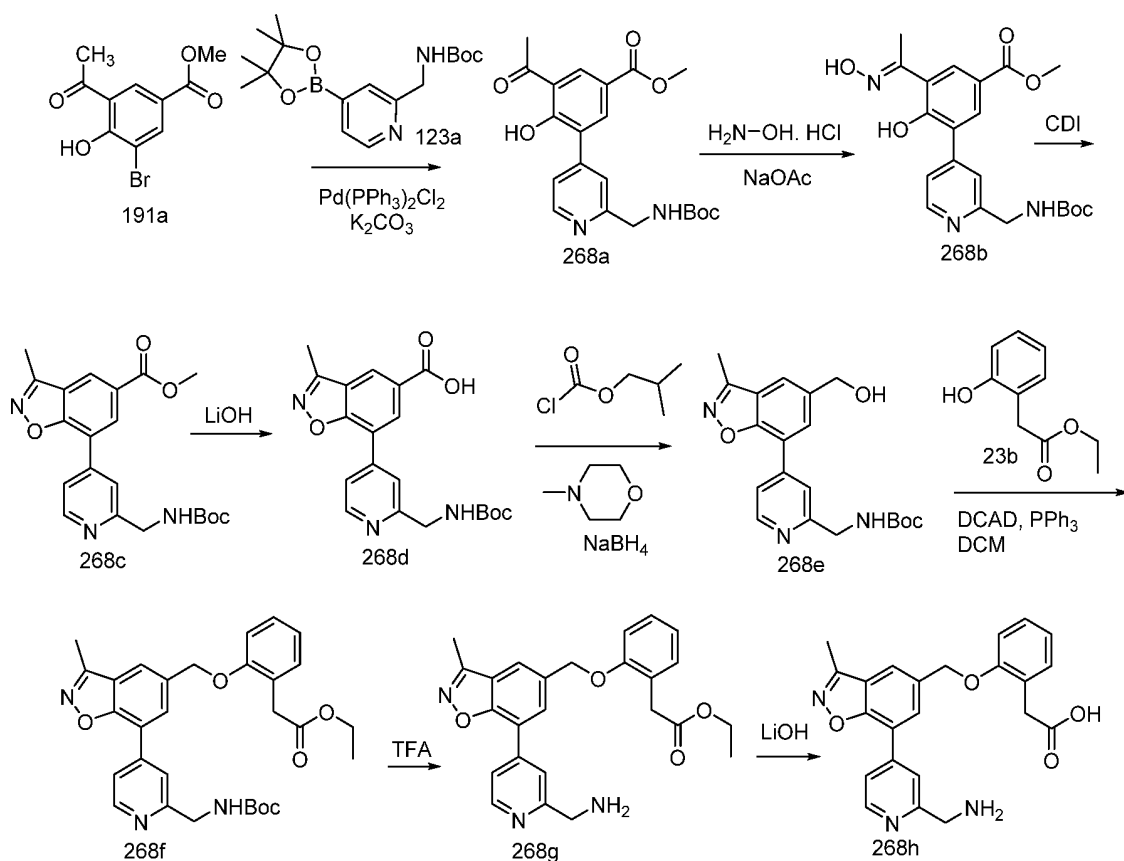
50

(0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(267h)(収量250mg、収率62%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.61 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.31; MS (ES+): 421.1 (M+1), (ES-): 419.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₁FN₂O₄ · 1.05HCl · H₂O: C, 60.47; H, 5.08; Cl, 7.81; N, 5.88; 実測値: C, 60.50; H, 4.78; Cl, 8.10; N, 5.71.

[1174]

スキーム-268

[化286]



2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(268h)の調製

ステップ-1: 3-アセチル-5-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(268a)の調製

化合物268aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(10mL)中の3-アセチル-5-ブromo-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(191a)(0.5g、1.831mmol)から、((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸

10

20

30

40

50

tert-ブチル (123a) (0.734 g、2.19 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.193 g、0.275 mmol) 及び水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (0.759 g、5.49 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンを0~50%で用いる溶出) によって精製することで、3-アセチル-5-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (268a) (収量406 mg、収率1.014 mmol、55.4%) を白色の泡として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 401.00 (M+1).

[1175]

ステップ-2: (E)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)安息香酸メチル (268b) の調製

化合物268bは、スキーム-267のステップ-2に報告する手順に従って、メタノール (20 mL) 中の3-アセチル-5-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ安息香酸メチル (268a) (0.4 g、1.0 mmol) から、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (278 mg、4.0 mmol)、酢酸ナトリウム (328 mg、4.0 mmol) を使用し、還流下で1時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップすることで、(E)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)安息香酸メチル (268b) (収量370 mg、収率89%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

[1176]

ステップ-3: 7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルボン酸メチル (268c) の調製

化合物268cは、スキーム-191のステップ-2に報告する手順に従って、THF (10 mL) 中の(E)-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ-5-(1-(ヒドロキシイミノ)エチル)安息香酸メチル (268b) (360 mg、0.867 mmol) から、カルボニルジイミダゾール (703 mg、4.33 mmol) を使用し、還流下で90分間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (40 g)、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出] によって精製することで、7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソキサゾール-5-カルボン酸メチル (268c) (413 mg) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 4.33 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

【1177】

ステップ-4: 7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸(268d)の調製

化合物268dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ10mL)中の7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸メチル(268c)(400mg、1.006mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(96mg、4.03mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップすることで、7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸(268d)(収量320mg、収率83%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.61(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08-7.96(m, 2H), 7.67(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40(d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68(s, 3H), 1.42(s, 9H); MS(ES+): 384.2(M+1).

10

【1178】

ステップ-5: ((4-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(268e)の調製

化合物268eは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-カルボン酸(268d)(300mg、0.782mmol)から、THF(10mL)中のN-メチルモルホリン(0.103mL、0.939mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.123mL、0.939mmol)及び水(1mL)中のNaBH₄(89mg、2.347mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(25g)、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、((4-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(268e)(収量131mg、収率45%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65(dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.98(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.80(dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.56(t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.47(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71(d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.32(d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 1.42(s, 9H); MS(ES+): 370.1(M+1).

20

30

【1179】

ステップ-6: 2-(2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(268f)の調製

化合物268fは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の((4-(5-(ヒドロキシメチル)-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(268e)(125mg、0.338mmol)から、トリフェニルホスフィン(111mg、0.423mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(76mg、0.423mmol)及びDCM(3mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、174mg、0.474mmol)の

40

50

溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、25 g、ヘキサン中EtOAcを0～50%で用いる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（268f）（収量110mg、収率61%）を無色の油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.67（dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H）, 8.10（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.03（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 7.91（s, 1H）, 7.81（dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H）, 7.54（t, J = 6.1 Hz, 1H）, 7.32 - 7.19（m, 2H）, 7.19 - 7.08（m, 1H）, 6.93（td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H）, 5.30（s, 2H）, 4.33（d, J = 6.2 Hz, 2H）, 3.91（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.65（s, 2H）, 2.63（s, 3H）, 1.41（s, 9H）, 0.94（t, J = 7.1 Hz, 3H）; MS（ES+）: 532.2（M+1）.

【1180】

ステップ-7: 2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（268g）の調製

化合物268gは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM（2 mL）中の2-（2-（（7-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（268f）（110mg、0.207mmol）から、TFA（0.159mL、2.064mmol）を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（268g）（90mg）を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.82（dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H）, 8.37（s, 3H）, 8.16（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 8.12 - 8.05（m, 2H）, 8.01（dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H）, 7.32 - 7.21（m, 2H）, 7.16 - 7.08（m, 1H）, 6.93（td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H）, 5.32（s, 2H）, 4.35（q, J = 5.8 Hz, 2H）, 3.93（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.66（s, 2H）, 2.63（s, 3H）, 0.96（t, J = 7.1 Hz, 3H）; MS（ES+）: 432.20（M+1）.

【1181】

ステップ-8: 2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（268h）の調製

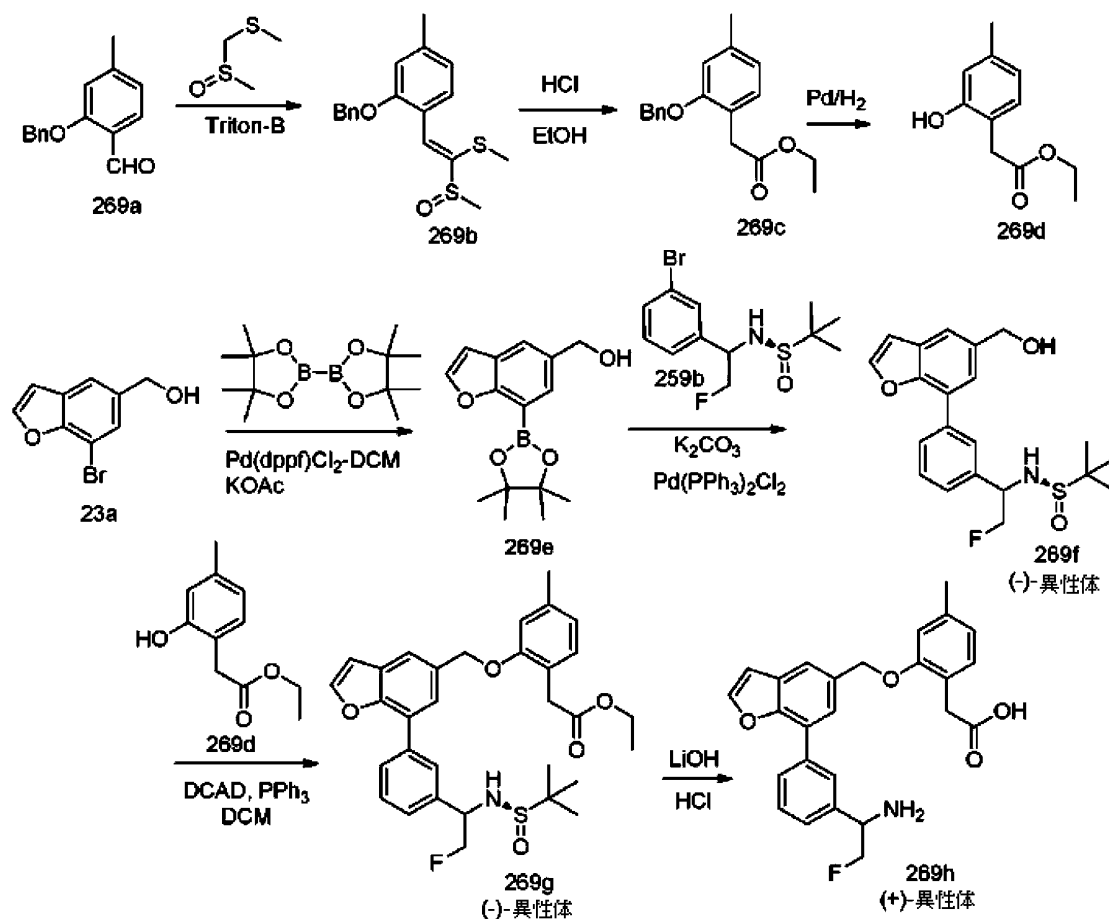
化合物268hは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH（それぞれ2mL）中の2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（268g）（89mg、0.207mmol）から、水（1mL）中の水酸化リチウム水和物（20mg、0.828mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、50g、水（0.1% HCl含有）/アセトニトリル（1:0～0:1）による溶出]によって精製することで、2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）-3-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（268h）（収量50mg、収率60%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.81（dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H）, 8.55（s, 3H）, 8.20（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 8.17 - 8.11（

m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.64 (s, 3H); MS (ES+): 404.1 (M+1), (ES-): 402.1 (M-1).

【1182】

スキーム-269

【化287】



(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(269h)の調製

ステップ1: (2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル)(メチル)スルファン(269b)の調製

化合物269bは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-(ベンジルオキシ)-4-メチルベンズアルデヒド(269a)(2g、8.84mmol; CAS#154478-35-0)から、メチル(メチルスルフィニル)スルファン(2.196g、17.68mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液)(2.009mL、4.42mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出)によって精製することで、(E)-(2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル)(メチル)スルファン(269b)(収量2.32g、収率79%)を濃厚なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300

10

20

30

40

50

MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 – 7.31 (m, 5H), 7.05 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.88 (ddt, $J = 8.0, 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

【1183】

ステップ-2: 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269c) の調製

化合物 269c は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (10 mL) 中の (E)-(2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル) (メチル)スルファン (269b) (1 g, 3.01 mmol) から、HCl (エタノール中 1.25 M 溶液、9.62 mL、12.03 mmol) を使用し、還流下で 2 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中酢酸エチル及びメタノールによる溶出) によって精製することで、2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269c) (収量 511 mg、収率 60%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 – 7.28 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.72 (ddd, $J = 7.5, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 285.1 (M+1).

【1184】

ステップ-3: 2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269d) の調製

エタノール (30 mL) 中の 2-(2-(ベンジルオキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269c) (500 mg、1.758 mmol) の溶液に、Pd/C (187 mg、0.176 mmol) を加え、4 時間水素化した (バルーン圧)。反応混合物を Celite パッドで濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製して、2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269d) (収量 285 mg、収率 83%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 – 6.57 (m, 1H), 6.54 (ddd, $J = 7.5, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【1185】

ステップ-4: (7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (269e) の調製

化合物 269e は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール (23a) (6.5 g、28.6 mmol) から、無水ジオキサン (200 mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (10.9 g、42.9 mmol)、酢酸カリウム (8.43 g、86 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (2.34 g、2.86 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90 °C で 18 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (120 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0 ~ 60 % で用いる溶出] によって精製することで、(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (269e) (収量 6.81 g、収率 87%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.8,$

0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 5.8, 0.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 12H).

【1186】

ステップ-5: (–) – (R) – N – (2-フルオロ-1- (3- (5- (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) フェニル) エチル) – 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (269f) の調製

化合物269fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ (40mL) 中の (7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (269e) (3g、10.94mmol) から、(–) – (S) – N – (1- (3-ブromoフェニル) – 2-フルオロエチル) – 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (259b) (4.23g、13.13mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (PdCl₂ (PPh₃)₂) (1.152g、1.642mmol) 及び水 (8mL) 中のK₂CO₃ (4.54g、32.8mmol) の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出) によって精製することで、(–) – (R) – N – (2-フルオロ-1- (3- (5- (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) フェニル) エチル) – 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (269f) (収量2.8g、収率66%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (ddd, J = 5.5, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 4H), 4.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H); MS (ES⁺): 412.1 (M+Na), (ES[–]): 388.1 (M–1); 旋光度 [α]_D = –1.10 (c = 0.95, MeOH).

【1187】

ステップ-6: (–) – 2- (2- ((7- (3- (1- ((R) – 1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) – 2-フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) – 4-メチルフェニル) 酢酸エチル (269g) の調製

化合物269gは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (15mL) 中の (–) – (R) – N – (2-フルオロ-1- (3- (5- (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) フェニル) エチル) – 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (269f) (400mg、1.027mmol) から、トリフェニルホスフィン (337mg、1.284mmol)、2- (2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (269d) (249mg、1.284mmol) 及びDCM (10mL) 中の (E) – ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス (4-クロロベンジル) (DCAD、528mg、1.438mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25g、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出) によって精製することで、(–) – 2- (2- ((7- (3- (1- ((R) – 1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) – 2-フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) – 4-メチルフェニル) 酢酸エチル (269g) (収量340mg、収率59%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (td, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.88 (m, 1H), 6.78 – 6.66 (m, 1H), 6.05 (d, J

= 8.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 566.2 (M+1), 568.2 (M+Na), (ES-): 564.2 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = -2.29$ (c = 0.18, MeOH).

【1188】

ステップ7: (+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (269h) の調製

THF (5 mL)、メタノール (5 mL) 及び水 (2 mL) 中の (-)-2-(2-(7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269g) (331mg、0.585mmol) の攪拌溶液に、水酸化リチウム (70.1mg、2.93mmol) を加え、12時間攪拌した。反応物を濃縮して有機溶媒を除去し、1:1のTHF水混合物 (10mL) 中に懸濁し、HCl (水中3N) (2.93mL、8.78mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、有機溶媒を除去した。混合物を逆相カラムクロマトグラフィー (C18、50g、0.1% HCl 含有 H₂O 中 0~60% MeCN) によって精製することで、(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (269h) (収量 25mg、収率 10%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.94 - 4.83 (m, 1H), 4.77 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ES+): 434.1 (M+1), (ES-): 432.1 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = +15.69$ (c = 0.26, MeOH).

【1189】

スキーム-270

10

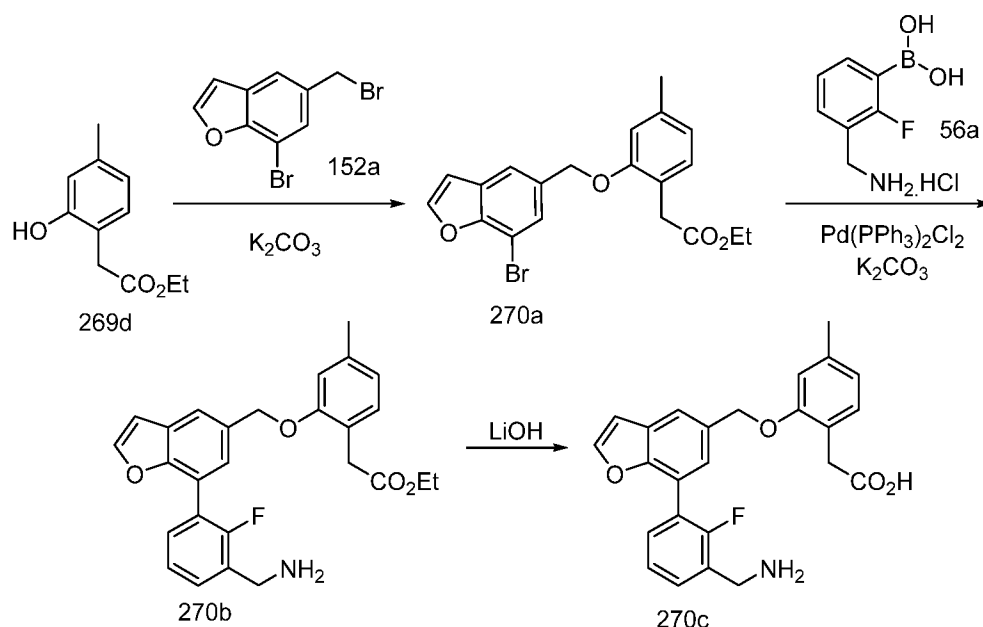
20

30

40

50

【化 2 8 8】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(270c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(270a)の調製

化合物270aは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(0.6g、2.069mmol)から、アセトン(10mL)中の2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(269d)(0.442g、2.276mmol)、 K_2CO_3 (0.858g、6.21mmol)を使用し、還流下で2時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(270a)(収量628mg、収率75%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.73 (ddd, $J = 7.4, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 403.00, 405.00 (M, M+2).

30

40

【1190】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(270b)の調製

化合物270bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(270a)(600mg、1.488mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(489mg、2.381mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(157mg、0.223mmol)及び水(3mL)中の

50

炭酸カリウム (617 mg、4.46 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル (270b) (収量565 mg、収率85%) を無色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.45 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 7.5, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.75; MS (ES+): 448.2 (M+1).

【1191】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸 (270c) の調製

化合物270cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (10 mL)、THF (10 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル (270b) (550 mg、1.229 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム (118 mg、4.92 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸 (270c) (収量187 mg、収率36%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.2, 2.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.38; MS (ES+): 420.1 (M+1), (ES-): 418.1 (M-1).

【1192】

スキーム-271

10

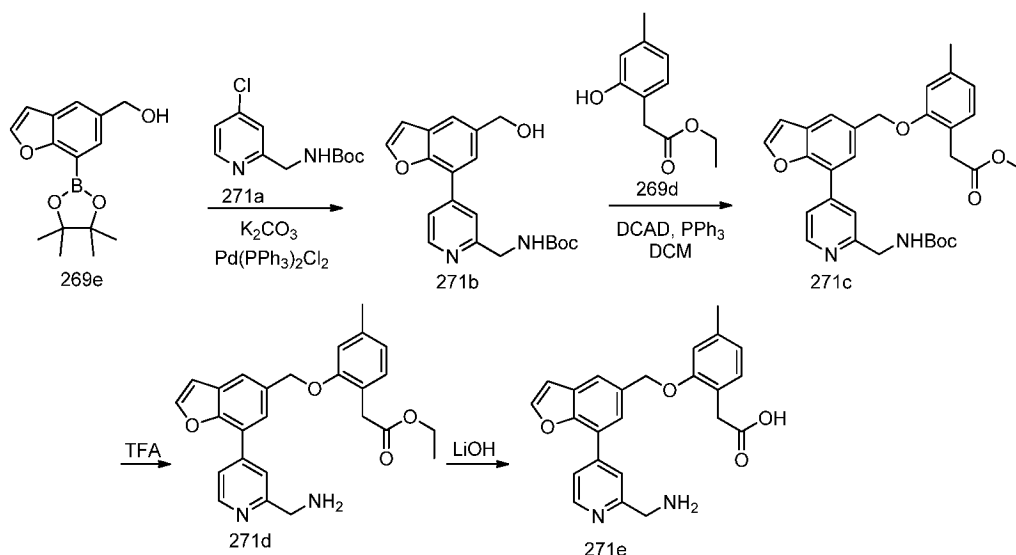
20

30

40

50

【化 2 8 9】



10

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(271e)の調製

20

ステップ-1: ((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(271b)の調製

化合物271bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(269e)(0.5g、1.824mmol)から、((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(271a)(0.531g、2.189mmol; CAS#96628-86-3)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.192g、0.274mmol)及び水(2mL)中の K_2CO_3 (0.756g、5.47mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出)によって精製することで、((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(271b)(収量313mg、収率48%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.68 – 8.55 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 355.1 (M+1).

30

40

【1193】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(271c)の調製

化合物271cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(271b)((330mg、0.931mmol)から、トリフェニルホスフィン(305mg、1.164mmol)、

50

2- (2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (269d) (226mg、1.164mmol) 及びDCM (10mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、479mg、1.304mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25g、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (271c) (収量450mg、収率91%) を無色の油として得た。MS (ES+): 531.2 (M+1)。

【1194】

ステップ-3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (271d) の調製

化合物271dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (5mL) 中の2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (271c) (450mg、0.848mmol) から、TFA (1.307mL、16.96mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (271d) (収量189mg、収率52%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 431.2 (M+1)。

【1195】

ステップ-4: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (271e) の調製

化合物271eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ5mL) 中の2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (271d) (185mg、0.430mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム水和物 (41mg、1.719mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18カラム、50g、水 (0.1% HCl 含有) /アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (271e) (収量84mg、収率49%) の塩酸塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.32 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); MS (ES+): 403.1 (M+1), (E

10

20

30

40

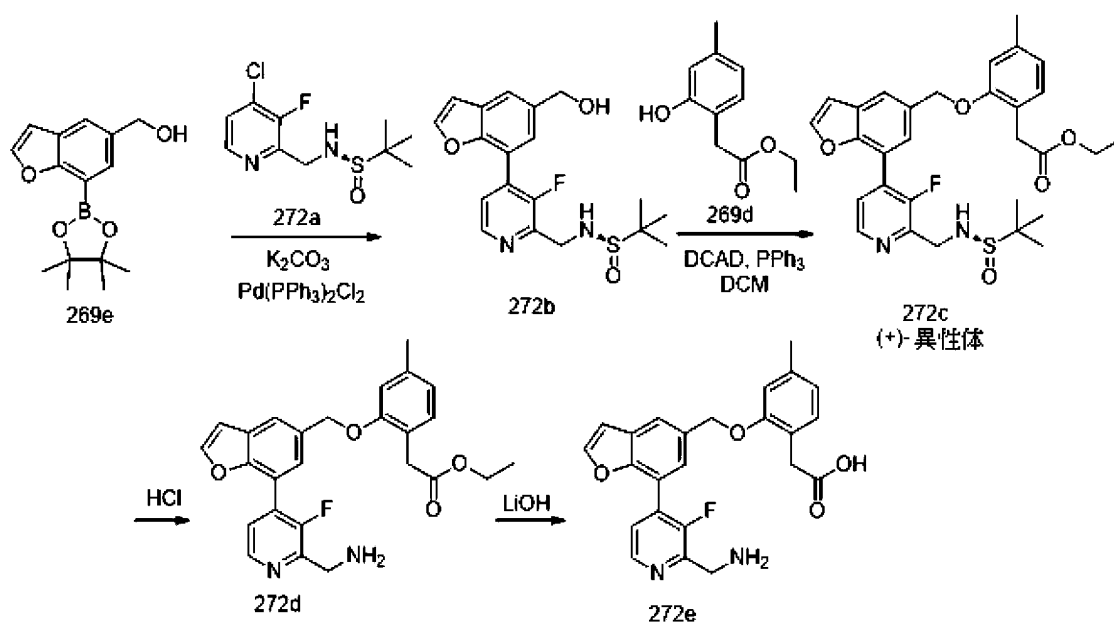
50

S-): 401.1 (M-1); 分析計算値 $C_{24}H_{22}N_2O_4 \cdot 1.75HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 57.91; H, 5.52; Cl, 12.46; N, 5.63; 実測値: C, 57.83; H, 5.28; Cl, 12.81; N, 5.70.

【1196】

スキーム-272

【化290】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(272e)の調製

ステップ-1: (R)-N-(3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(272b)の調製

化合物272bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(10mL)中の(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(269e)(0.5g、1.824mmol)から、(-)-(R)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(272a)(0.579g、2.189mmol; 化合物220cのスキーム-220に報告する手順に従って、化合物220aから、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを使用して調製)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.192g、0.274mmol)及び水(2mL)中の K_2CO_3 (0.756g、5.47mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出)によって精製することで、(R)-N-(3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(272b)(収量435mg、収率63%)を濃厚なシロップ状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.50 (dd, $J = 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 5.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 5.7$

Hz, 1H), 4.72 – 4.54 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.15; MS (ES+): 377.2 (M+1).

【1197】

ステップ-2: (+) - (R) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸エチル (272c) の調製

化合物 272c は、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の (R) - N - ((3-フルオロ-4 - (5 - (ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (272b) (430 mg、1.142 mmol) から、トリフェニルホスフィン (374 mg、1.428 mmol)、2 - (2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269d) (277 mg、1.428 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の (E) - ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス (4-クロロベンジル) (DCAD、587 mg、1.599 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0 ~ 50% で用いる溶出) によって精製することで、(+)-(R)-2-(2-((7-(2-((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (272c) (収量 300 mg、収率 48%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127.99; MS (ES+): 553.2 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +17.14$ (c = 0.11, MeOH).

【1198】

ステップ-3: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸エチル (272d) の調製

THF (5 mL) 中の (+) - (R) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸エチル (272c) (300 mg、0.543 mmol) の攪拌溶液に、3 N HCl 水溶液 (0.543 mL、1.628 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮して、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸エチル (272d) (収量 263 mg、0.543 mmol、収率 100%) の HCl 塩を白色固体として得、これを更に精製することなく、そのまま使用した。MS (ES+): 449.2 (M+1).

【1199】

ステップ-4: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸 (272e) の調製

化合物 272e は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 5 mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢

10

20

30

40

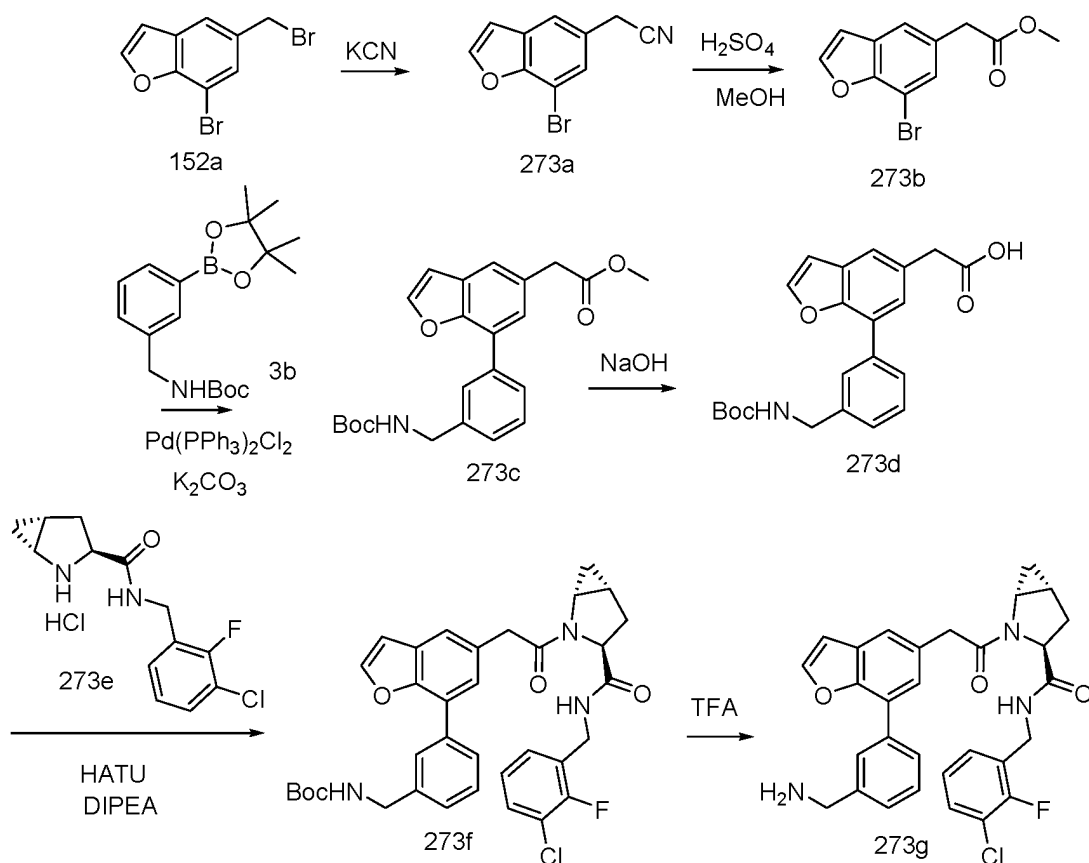
50

酸エチル (272d) (260mg、0.536mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム水和物 (51mg、2.145mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18カラム、50g、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (272e) (200mg、89%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.58 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.44-4.33 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.36; MS (ES+): 421.10 (M+1), (ES-): 419.10 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₁FN₂O₄·1.0 HCl·1.5 H₂O: C, 59.57; H, 5.21; N, 5.79; Cl, 7.33; 実測値: C, 59.41; H, 5.09; N, 5.77; Cl, 7.54.

【1200】

スキーム-273

【化291】



(1R, 3S, 5R)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (273g) の調製

ステップ-1: 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)アセトニトリル (273a

) の調製

アセトニトリル (40 mL) 中の 7-ブロモ-5-(ブロモメチル) ベンゾフラン (152a) (2 g、6.90 mmol) の攪拌溶液に、シアン化カリウム (0.431 g、6.62 mmol) を加え、室温で 48 時間攪拌した。反応物をブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル) アセトニトリル (273a) (収量 845 mg、収率 52%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dt, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.7, 0.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 0.7 Hz, 2H).

10

【1201】

ステップ-2: 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル) 酢酸メチル (273b) の調製

メタノール (15 mL) 中の 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル) アセトニトリル (273a) (800 mg、3.39 mmol) の攪拌溶液に、濃硫酸 (1.806 mL、33.9 mmol) を加え、還流下で 12 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮して、メタノールを除去した。残渣を酢酸エチル (200 mL) 中に取り、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル) 酢酸メチル (273b) (収量 410 mg、収率 45%) を薄茶色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

20

【1202】

ステップ-3: 2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル) ベンゾフラン-5-イル) 酢酸メチル (273c) の調製

化合物 273c は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル) 酢酸メチル (273b) (400 mg、1.486 mmol) から、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3b) (594 mg、1.784 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (157 mg、0.223 mmol) 及び水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (616 mg、4.46 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下で使用し、100°C で 7 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~100% で用いる溶出)によって精製することで、2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル) ベンゾフラン-5-イル) 酢酸メチル (273c) (収量 470 mg、収率 80%) を無色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

30

40

【1203】

ステップ-4: 2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル) ベンゾフラン-5-イル) 酢酸 (273d) の調製

化合物 273d は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (5

50

mL) MeOH (5 mL) 中の 2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸メチル (273c) (460 mg、1.163 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (140 mg、3.49 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの 9:1 混合物による溶出) によって精製することで、2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (273d) (収量 340 mg、収率 77%) を濃厚なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.6, 1.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.6, 7.1, 3.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). [1204]

10

ステップ-5: 3-(5-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (273f) の調製

化合物 273f は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (4 mL) 中の 2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (273d) (200 mg、0.524 mmol) から、(1R, 3S, 5R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩 (273e) (200 mg、0.655 mmol; PCT 国際出願第 2017035349 号 (2017 年 3 月 2 日) において Wiles, Jason Allan et al. によって報告されている手順に従って調製)、DIPEA (0.365 mL、2.097 mmol) 及び HATU (299 mg、0.787 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 0~100% EtOAc / MeOH = 9:1 による溶出] によって精製することで、3-(5-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (273f) (410 mg) を透明なシロップ状物質として得た。MS (ES⁺): 532.2 (M-Boc), (ES⁻): 631.2 (M-1).

20

[1205]

ステップ-6: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (273g) の調製

化合物 273g は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 3-(5-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (273f) (410 mg、0.649 mmol) から、TFA (0.5 mL、6.49 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(1R, 3S, 5R)-2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-カルボキサミド (273g) (収量 210 mg、収率 61%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz

30

40

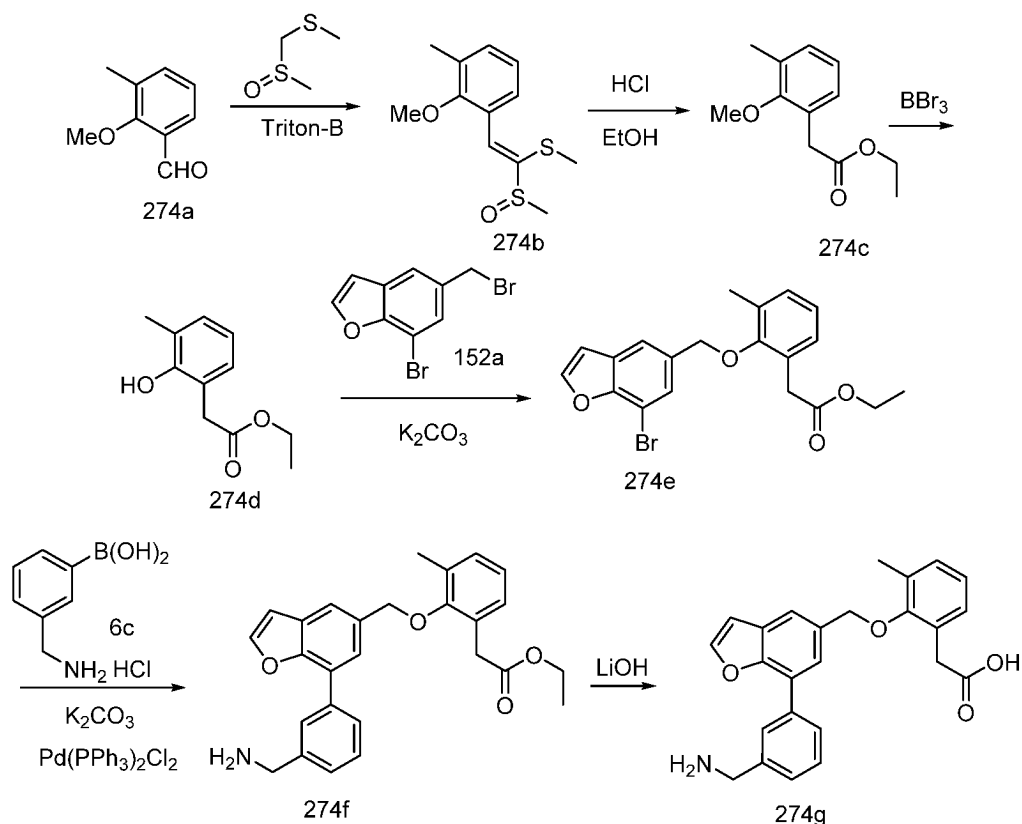
50

z, DMSO- d_6) δ 8.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (dt, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 8.1, 7.0$ Hz, 2H), 4.23 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 2.30 – 2.01 (m, 2H), 1.77 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.93 (dt, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 0.50 (dd, $J = 5.2, 2.4$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.77; MS (ES⁺): 532.10, 534.10 (M+1), (ES⁻): 530.20, 532.20 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: C, 60.97; H, 5.20; Cl, 12.00; N, 7.11; 実測値: C, 60.91; H, 5.01; Cl, 11.81; N, 7.04.

【1206】

スキーム-274

【化292】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)酢酸(274g)の調製

ステップ-1: (2-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル)(メチル)スルファン(274b)の調製

化合物274bは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(50 mL)中の2-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド(274a)(5 g、33.3 mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(6.62 g、5

3.3 mmol)、Triton-B (40%メタノール溶液) (7.57 mL、16.65 mmol) を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、(2-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル)(メチル)スルファン(274b) (収量8.54 g、収率100%)を薄茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+) : 257.0 (M+1), 279.0 (M+Na)。

【1207】

ステップ-2: 2-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274c)の調製

化合物274cは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(100 mL)中の(2-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル)(メチル)スルファン(274b) (8.54 g、33.3 mmol) から、濃HCl (13.88 mL、167 mmol) を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製することで、2-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274c) (収量2.65 g、収率38%)を濃厚なシロップ状物質として得た。; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 231.1 (M+Na)。

【1208】

ステップ-3: 2-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274d)の調製

化合物274dは、スキーム-257のステップ-5に報告する手順に従って、ジクロロメタン(30 mL)中の2-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274c) (2.6 g、12.48 mmol) から、三臭化ホウ素(4.72 mL、49.9 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274d) (収量0.6 g、収率25%)を透明なシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 6.68 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1209】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274e)の調製

化合物274eは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a) (0.411 g、1.416 mmol) から、DMF (5 mL) 中の2-(2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274d) (0.275 g、1.416 mmol)、 K_2CO_3 (0.587 g、4.25 mmol) を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、40 g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル)酢酸エチル(274e) (収量465 mg、収率81%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 3H), 7.03 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) : 403.00, 405.00 (M, M+2), 425.0, 427.0 (M+Na)。

【1210】

ステップ5：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メチルフェニル）酢酸エチル（274f）の調製

化合物274fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（10mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メチルフェニル）酢酸エチル（274e）（450mg、1.116mmol）から、（3-（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（6c）（335mg、1.785mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（Pd（PPh₃）₂Cl₂）（117mg、0.167mmol）及び水（3mL）中のK₂CO₃（463mg、3.35mmol）の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル40g、DCM中DMA80を0～50%で用いる溶出）によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（100g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メチルフェニル）酢酸エチル（274f）（収量242mg、収率51%）を無色のシロップ状物質として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.10（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.80（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.75（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.70（dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H）, 7.58（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.47（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.43 - 7.38（m, 1H）, 7.20 - 7.16（m, 1H）, 7.15 - 7.10（m, 1H）, 7.08（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.03（t, J = 7.5 Hz, 1H）, 4.94（s, 2H）, 3.98（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.82（s, 2H）, 3.68（s, 2H）, 2.33（s, 3H）, 1.05（t, J = 7.1 Hz, 3H）; MS（ES+）: 430.2（M+1）。

【1211】

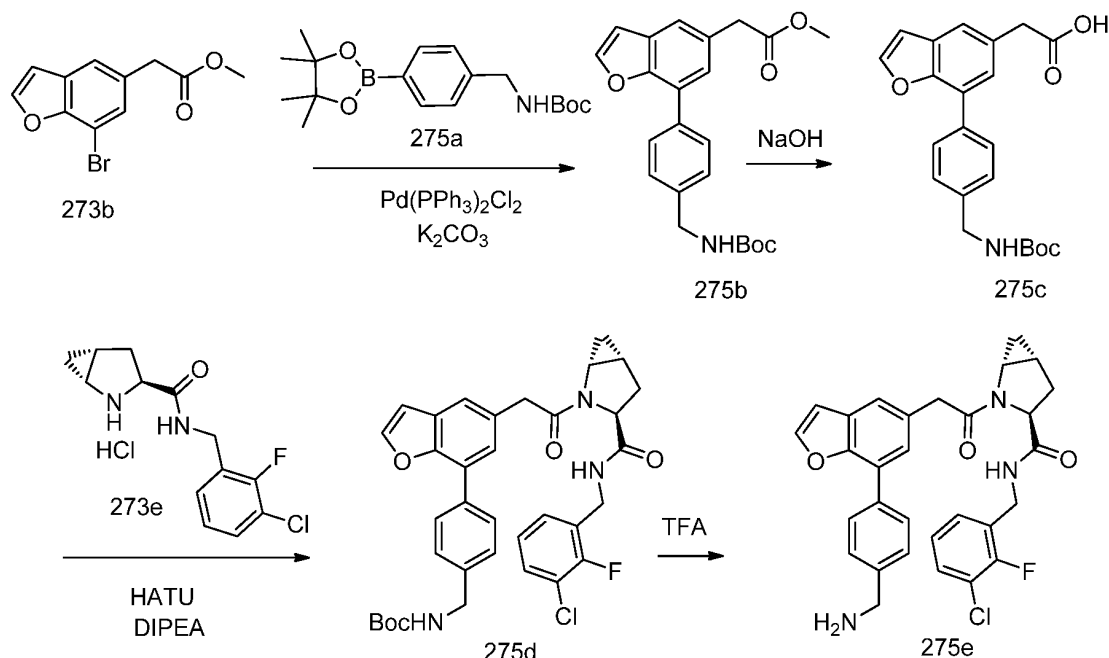
ステップ6：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メチルフェニル）酢酸（274g）の調製

化合物274gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH（5mL）、THF（5mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メチルフェニル）酢酸エチル（274f）（245mg、0.570mmol）から、水（2mL）中の水酸化リチウム（55mg、2.282mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（50g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メチルフェニル）酢酸（274g）（収量225mg、収率90%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.12（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.00（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.92（dt, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H）, 7.81（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.68（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.59（d, J = 6.5 Hz, 2H）, 7.19 - 7.11（m, 2H）, 7.10（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.02（t, J = 7.5 Hz, 1H）, 4.94（s, 2H）, 4.14（s, 2H）, 3.64（s, 2H）, 2.32（s, 3H）; MS（ES+）: 402.20（M+1）,（ES-）: 400.10（M-1）; 分析計算値 C₂₅H₂₃NO₄·HCl; C, 68.57; H, 5.52; Cl, 8.10; N, 3.20; 実測値 C, 68.40; H, 5.51; Cl, 7.97; N, 3.25。

【1212】

スキーム-275

【化 2 9 3】



(1R, 3S, 5R)-2-(2-(7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(275e)の調製

ステップ1: 2-(7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸メチル(275b)の調製

化合物275bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(7-プロモベンゾフラン-5-イル)酢酸メチル(273b)(200mg、0.743mmol)から、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(275a)(297mg、0.892mmol; CAS#330794-35-9)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(78mg、0.111mmol)及び水(2mL)中の K_2CO_3 (308mg、2.230mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で7時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中酢酸エチルを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸メチル(275b)(収量140mg、収率48%)を無色のシロップ状物質として得た。MS(ES+): 418.1(M+Na)。

【1213】

ステップ2: 2-(7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸(275c)の調製

化合物275cは、スキーム4のステップ4に報告する手順に従って、THF(5mL)MeOH(5mL)中の2-(7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸メチル(275b)(140mg、0.354mmol)から、水(2mL)中の水酸化ナトリウム(42mg、1.062mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸(275c)(収量132mg、収率98%)を濃厚なシロップ状物質として得た。MS(ES+): 404.1(M+Na), (ES-) 380.1

(M-1) .

【1214】

ステップ-3: 4-(5-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(275d)の調製

化合物275dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(4 mL)中の2-(7-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸(275c)(132mg、0.346mmol)から、(1R, 3S, 5R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド塩酸塩(273e)(132mg、0.433mmol)、DIPEA(0.241mL、1.384mmol)及びHATU(197mg、0.519mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~100%EtOAc/MeOH=9:1による溶出]によって精製することで、4-(5-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(275d)(収量160mg、収率73%)を透明なシロップ状物質として得た。MS(ES+): 654.2, 655.2(M+Na) .

【1215】

ステップ-4: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(275e)の調製

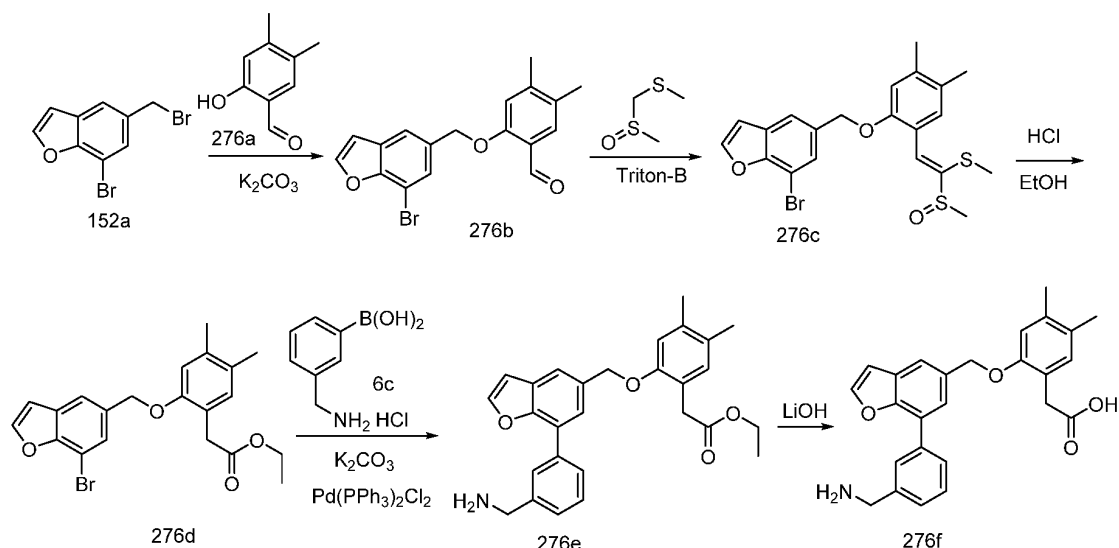
化合物275eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5 mL)中の4-(5-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(275d)(150mg、0.237mmol)から、TFA(0.183mL、2.375mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(1R, 3S, 5R)-2-(2-(7-(4-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド(275e)(収量65mg、0.122mmol、収率51.4%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36(s, 3H), 8.05(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.47(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.37-4.28(m, 2H), 4.23(dd, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 4.00(d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.73-3.60(m, 1H), 2.30-2.15(m, 1H), 2.09(dt, J = 12.9, 5.9 Hz, 1H), 1.77(s, 1H), 0.92(dt, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 0.50(s, 1H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.79; MS(ES+): 532.3, 533.0, (ES-): 530.2, 532.0(M-1); 分析計算値C₃₀H₂₇ClFN₃O₃·HCl·2.25H₂O: C, 59.17; H, 5.38; Cl, 11.64; N, 6.90; 実測値; C, 58.9

6 ; H, 4.99 ; Cl, 11.54 ; N, 7.30.

【1216】

スキーム-276

【化294】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(276f)の調製

ステップ-1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルベンズアルデヒド(276b)の調製

化合物276bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(7-ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.931g、6.66mmol)から、DMF(10mL)中の2-ヒドロキシ-4,5-ジメチルベンズアルデヒド(276a)(1g、6.66mmol)、 K_2CO_3 (2.76g、19.98mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルベンズアルデヒド(276b)(収量1.96g、収率82%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.33 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); MS (ES+): 381.00, 383.00 ($M+Na$).

【1217】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((4,5-ジメチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(276c)の調製

化合物276cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(40mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルベンズアルデヒド(276b)(1.9g、5.29mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(1.051g、8.46mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液)(1.202mL、2.64mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製すること

で、7-ブロモ-5-((4,5-ジメチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(276c)(収量1.62g、収率66%)を薄黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.73(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 5.24(s, 2H), 2.70(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.19(s, 3H); MS(ES+): 465.0, 467.0(M, M+2).

[1218]

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276d)の調製

化合物276dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(50mL)中の7-ブロモ-5-((4,5-ジメチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(276c)(1.6g、3.44mmol)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、3.44mL、13.75mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276d)(収量1.2g、収率84%)を透明なシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.89(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.00(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.13(s, 3H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1219]

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276e)の調製

化合物276eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276d)(403mg、0.966mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(290mg、1.545mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(102mg、0.145mmol)及び水(3mL)中のK₂CO₃(400mg、2.90mmol)の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276e)(収量315mg、収率74%)を無色のシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82(td, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.71(dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39(dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.04(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.94(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.54(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.13(s, 3H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

; (MS (ES+): 444.2 (M+1), 442.18 (M-1).

【1220】

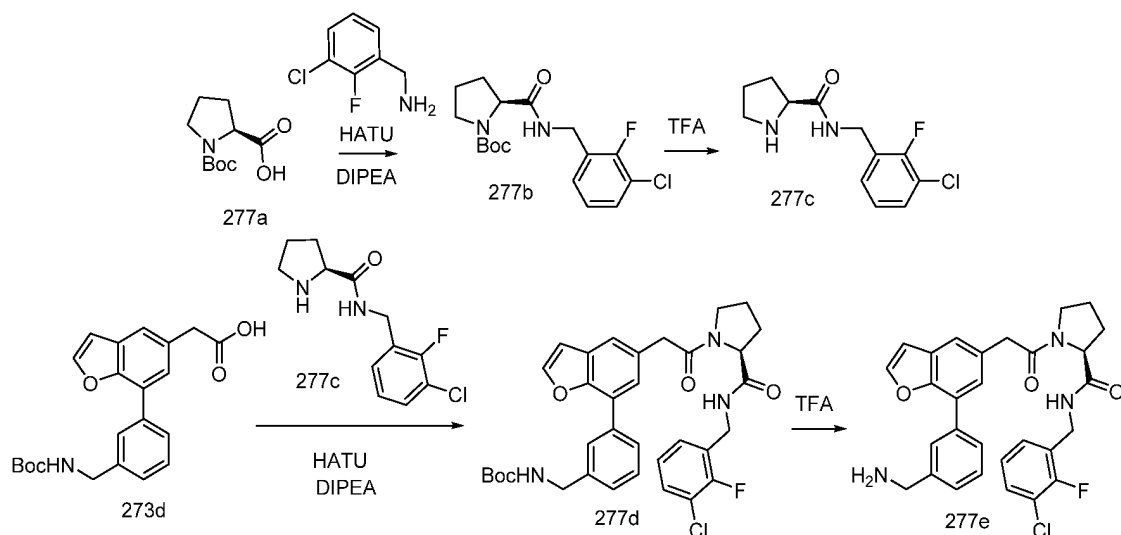
ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(276f)の調製

化合物276fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(5mL)、THF(5mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276e)(300mg、0.676mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(65mg、2.71mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(276f)(収量150mg、収率53%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59(s, 3H), 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.93(td, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.92(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.51(s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.12(s, 3H); MS(ES+): 416.20(M+1), (ES-): 414.2(M-1), HPLC t = 2.42分, (97.03%); 分析計算値C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0.75H₂O: C, 67.09; H, 5.96; Cl, 7.62; N, 3.01; 実測値: C, 67.17; H, 5.77; Cl, 7.58; N, 3.03.

【1221】

スキーム-277

【化295】



(S)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(277e)の調製

ステップ-1: (S)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(277b)の調製

化合物277bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(4

0 mL) 中の (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (277a) (3 g、13.94 mmol) 及び (3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミン (1.927 mL、15.33 mmol) から、HATU (7.95 g、20.91 mmol) 及び DIPEA (9.71 mL、55.8 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、DCM中0~50% DMA80による溶出) によって精製することで、(S)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (277b) (収量4.08 g、収率82%) を薄茶色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 – 8.36 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 4.46 – 4.21 (m, 2H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 3.45 – 3.22 (m, 2H), 2.23 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 3H), 1.40 及び 1.25 (2s, 9H).

【1222】

ステップ-2: (S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド (277c) の調製

化合物 277c は、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (40 mL) 中の (S)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (277b) (4 g、11.21 mmol) から、TFA (8.64 mL、112 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中0~50% MeOHによる溶出) によって精製することで、(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド (277c) (収量2.0 g、7.79 mmol、収率69.5%) を茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 1H), 3.30 – 3.09 (m, 3H), 2.38 – 2.20 (m, 1H), 1.99 – 1.73 (m, 3H).

【1223】

ステップ-3: (S)-3-(5-(2-(2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (277d) の調製

化合物 277d は、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (4 mL) 中の 2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (273d) (200 mg、0.524 mmol) から、(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド (277c) (243 mg、0.655 mmol)、DIPEA (0.365 mL、2.097 mmol) 及び HATU (299 mg、0.787 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中0~100% EtOAc/MeOH = 9:1による溶出] によって精製することで、(S)-3-(5-(2-(2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (277d) (375 mg) を透明なシロップ状物質として得た。MS (ES+): 642.2, 644.2 (M+Na), (ES-): 618.2, 620.2 (M, M-2).

【1224】

ステップ-4: (S)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフ

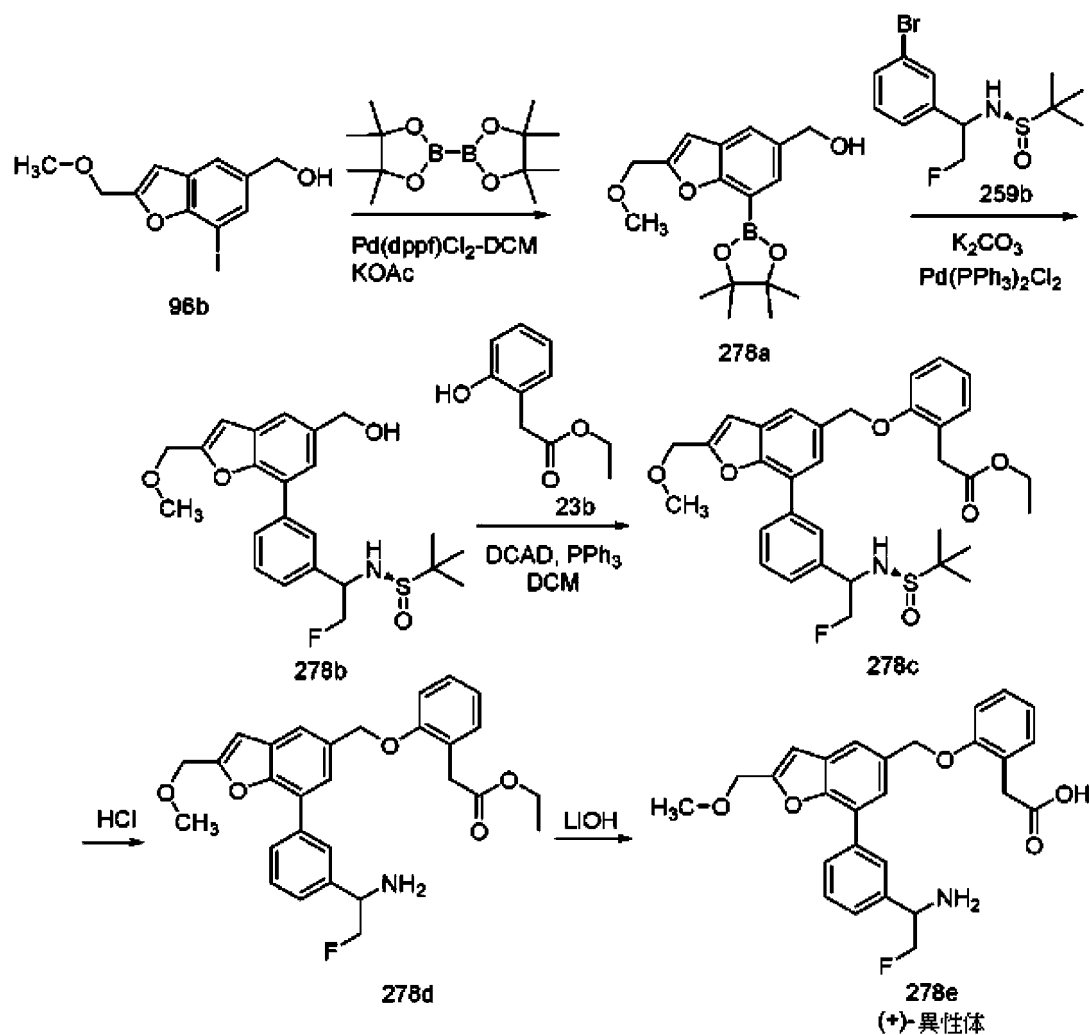
ラン-5-イル) アセチル) -N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド (277e) の調製

化合物 277e は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の (S)-3-(5-(2-(2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) カルバモイル) ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル) ベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (277d) (375 mg、0.605 mmol) から、TFA (0.466 mL、6.05 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(S)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド (277e) (収量 142 mg、収率 45%) を白色固体として得た。MS (ES+): 520.1 (M+1), (ES-): 518.2 (M-1)。

【1225】

スキーム-278

【化296】



(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル) フェニル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (278e) の調製

ステップ-1: (2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1

10

20

30

40

50

、3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(278a)の調製

化合物278aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(2g、6.29mmol)から、無水ジオキサン(35mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(2.395g、9.43mmol)、酢酸カリウム(1.851g、18.86mmol)及びPd(dppf)Cl₂-DCM(0.770g、0.943mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で43時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(120g)、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、(2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(278a)(1.32g)を茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67(d, 1H), 7.59(d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 5.20(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.56(d, J = 5.7, 0.7 Hz, 2H), 4.53(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.34(s, 12H).

【1226】

ステップ-2: (R)-N-(2-フルオロ-1-(3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(278b)の調製

化合物278bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の(2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(278a)(0.5g、1.571mmol)から、(-)-(R)-N-(1-(3-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(259b)(0.608g、1.886mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(0.165g、0.236mmol)及び水(2mL)中のK₂CO₃(0.652g、4.71mmol)の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で5時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出)によって精製することで、(R)-N-(2-フルオロ-1-(3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(278b)(収量200mg、収率29%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87(s, 1H), 7.85-7.75(m, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.46(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.06(d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.76(s, 2H), 5.27(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66(d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 4.51(d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.32(s, 3H), 1.14(s, 9H); MS(ES+) 456.1(M+Na), (ES-) 432.2(M-1).

【1227】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(278c)の調製

化合物278cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(R)-N-(2-フルオロ-1-(3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(278b)(200mg、0.461mmol)から、ト

リフェニルホスフィン (151 mg、0.577 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (104 mg、0.577 mmol) 及び DCM (5 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、237 mg、0.646 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、ヘキサン中酢酸エチルを 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸エチル (278c) (425 mg) を無色の油として得た。MS (ES+): 596.2 (M+1), 618.2 (M+Na)。

【1228】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸エチル (278d) の調製

THF (10 mL) 及びエタノール (2 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸エチル (278c) (400 mg、0.671 mmol) の攪拌溶液に、3N HCl 水溶液 (0.895 mL、2.69 mmol) を室温で加え、30 分間攪拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製して、2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸エチル (278d) (収量 40 mg、収率 12%) を白色固体として得た。MS (ES+): 492.2 (M+1)。

【1229】

ステップ-5: (+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸 (278e) の調製

化合物 278e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 2.5 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸エチル (278d) (40 mg、0.081 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (6 mg、0.244 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル) 酢酸 (278e) (収量 18 mg、0.039 mmol、収率 47.7%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.96 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.94 - 4.71 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); MS (ES+): 464.20 (M+1), (ES-): 462.20 (M-1); 旋光度 [α]_D = +16.84 (c = 0.19, MeOH)。

【1230】

スキーム-279

10

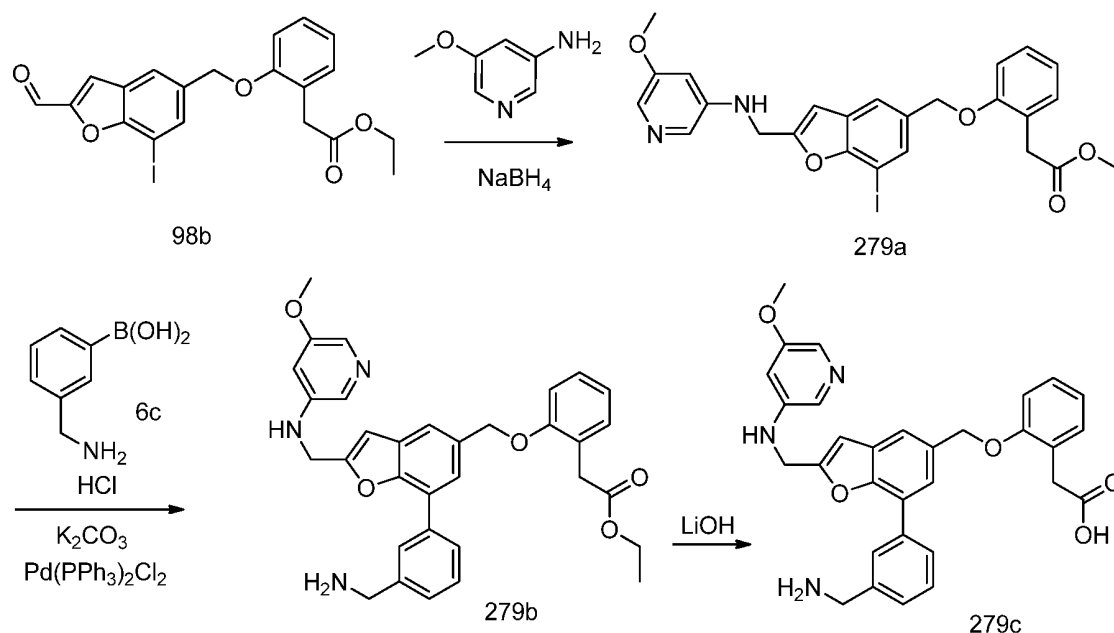
20

30

40

50

【化 2 9 7】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(279c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-ヨード-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(279a)の調製

エタノール(10mL)中の2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98b)(400mg、0.862mmol)の攪拌懸濁液に、5-メトキシピリジン-3-アミン(118mg、0.948mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応物を還流下で30分間加熱し、室温まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(65.2mg、1.723mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル(200mL)で抽出した。酢酸エチル層を水(2×25mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-((2-((7-ヨード-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(279a)(収量290mg、収率59%)をゴム状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.71(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53(t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.17(m, 2H), 7.06(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.93(d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.91-6.85(m, 1H), 6.67-6.56(m, 2H), 5.12(s, 2H), 4.53(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09-3.91(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.60(s, 2H), 1.05(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 573.1(M+1).

【1231】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(279b)の調製

化合物279bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン

(10 mL) 中の 2-(2-((7-ヨード-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (279a) (290 mg、0.507 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (152 mg、0.811 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (53.3 mg、0.076 mmol) 及び水 (3 mL) 中の K_2CO_3 (210 mg、1.52 mmol) の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM 中 DMA 80 を 0~50% で用いる溶出) によって精製し、続いて、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (279b) (収量 210 mg、収率 75%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.5, 2.1$ Hz, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.65 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

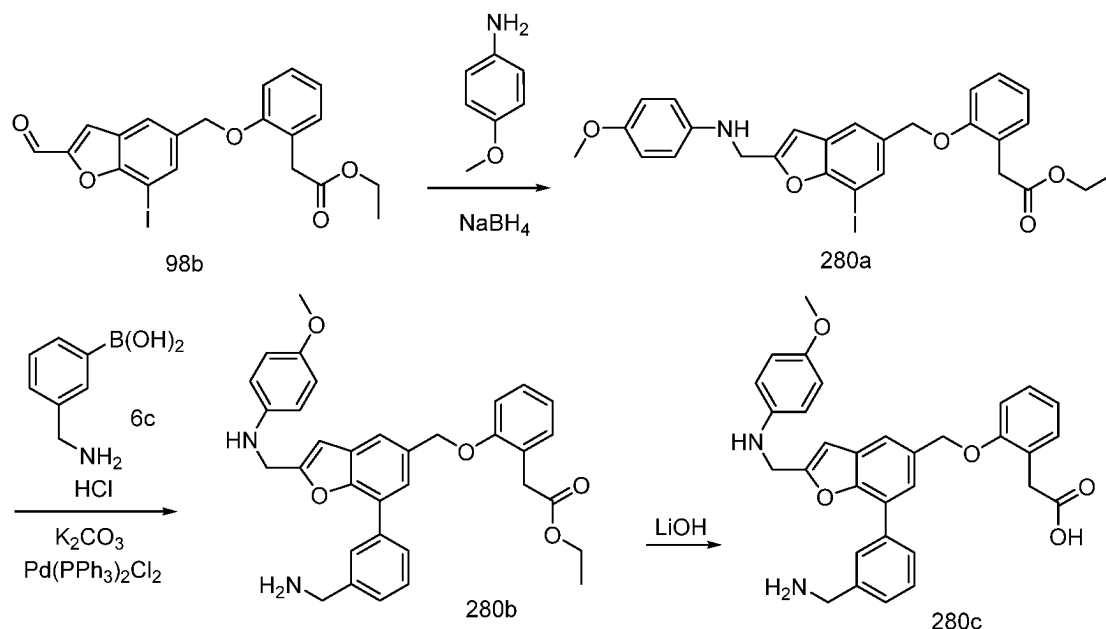
[1232]

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (279c) の調製

化合物 279c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 3 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (279b) (210 mg、0.381 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (37 mg、1.523 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-((5-メトキシピリジン-3-イル) アミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (279c) (収量 155 mg、収率 78%) の塩酸塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 5.6, 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.1, 6.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.13 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 2H); MS (ES+): 524.20 ($M+1$), (ES-): 522.2 ($M-1$)。

[1233]

スキーム-280
【化298】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(280c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ヨード-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(280a)の調製

化合物280aは、スキーム-279のステップ-1に報告する手順に従って、エタノール(10mL)中の2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98b)(400mg、0.862mmol)から、4-メトキシアニリン(118mg、0.948mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(130mg、3.45mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製することで、2-((2-((7-ヨード-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(280a)(収量255mg、収率52%)を茶色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67(t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.59(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.16(m, 1H), 7.05(dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.91(dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.84(d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.74-6.68(m, 2H), 6.68-6.61(m, 2H), 5.90(t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.41(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 3H), 1.06(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

40

【1234】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(280b)の調製

化合物280bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((2-((7-ヨード-2-((4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(280a)(2

50

50 mg、0.438 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (131 mg、0.700 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (46.1 mg、0.066 mmol) 及び水 (3 mL) 中の K_2CO_3 (181 mg、1.313 mmol) の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (280b) (収量155 mg、収率64%) を無色の粘着性ゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (s, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 6.71 – 6.61 (m, 2H), 5.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 552.2 (M+1), 573.2 (M+Na).

[1235]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (280c) の調製

化合物280cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ3 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (280b) (150 mg、0.272 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (26 mg、1.09 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(4-メトキシフェニル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (280c) (収量110 mg、収率77%) のHCl塩を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 – 8.33 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 – 6.76 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 523.20 (M+1), (ES-): 521.3 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1.75\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; C, 61.75; H, 5.79; Cl, 9.97; N, 4.50; 実測値; C, 61.68; H, 5.48; Cl, 9.96; N, 4.62.

[1236]

スキーム-281

10

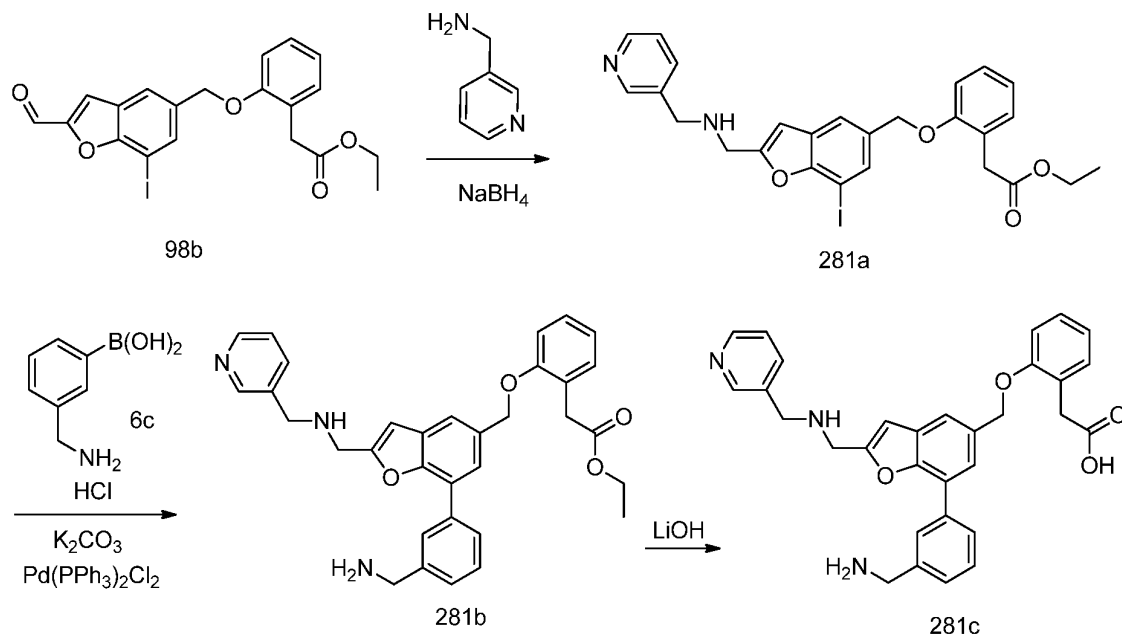
20

30

40

50

【化 2 9 9】



10

20

2-((2-((7-(3-(aminomethyl)phenyl)-2-((pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (281c) の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ヨード-2-((pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (281a) の調製

化合物 281a は、スキーム-279 のステップ-1 に報告する手順に従って、エタノール (10 mL) 中の 2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (98b) (400 mg、0.862 mmol) から、ピリジン-3-イルメタンアミン (102 mg、0.948 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (130 mg、3.45 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製することで、2-((2-((7-ヨード-2-((pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (281a) (収量 190 mg、収率 40%) を粘性物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (s, 1H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 557.1 (M+1).

30

40

【1237】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(aminomethyl)phenyl)-2-((pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (281b) の調製

化合物 281b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-((2-((7-ヨード-2-((pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (281a) (400 mg、0.862 mmol) から、4-アミノフェニルボロン酸 (102 mg、0.948 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製することで、2-((2-((7-(3-(aminomethyl)phenyl)-2-((pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxyphenyl)acetate) (281b) (収量 190 mg、収率 40%) を粘性物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.93 (s, 1H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 557.1 (M+1).

50

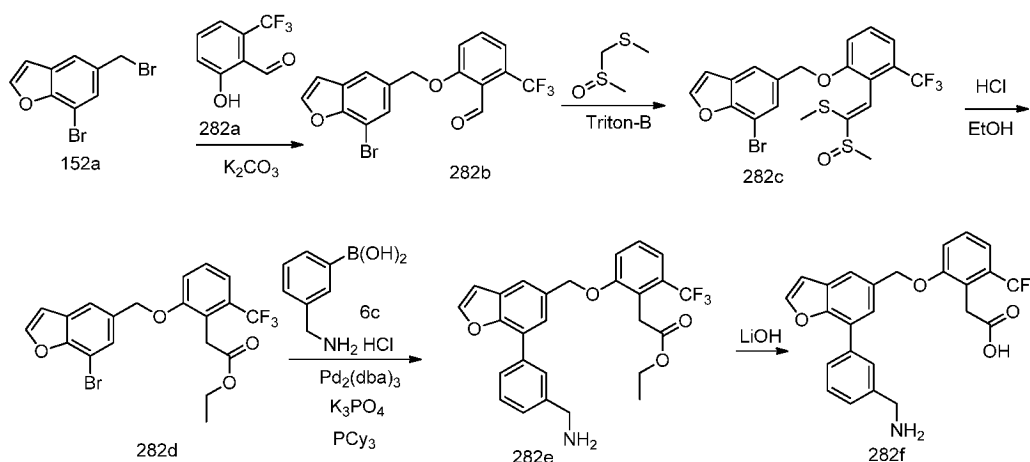
ミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(281a)(190mg、0.341mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(102mg、0.546mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(36mg、0.051mmol)及び水(3mL)中の K_2CO_3 (142mg、1.024mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(281b)(収量124mg、収率68%)を無色の粘性性ゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 (dddd, $J = 7.8, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.94 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 536.2 (M+1), 558.2 (M+Na). [1238]

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(281c)の調製

化合物281cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ3mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(281b)(120mg、0.224mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(22mg、0.896mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、50g、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(281c)(収量55mg、収率49%)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67 - 10.46 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.81 (dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (dt, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 508.20 (M+1), (ES-): 506.2 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$: C, 54.75; H, 5.78; Cl, 15.64; N, 6.18; 実測値; C, 54.66; H, 5.50; Cl, 15.72; N, 6.09.

[1239]

スキーム－２８２
【化３００】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（２８２ｆ）の調製

ステップ－１：２－（（７－ブロモベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（２８２ｂ）の調製

化合物２８２ｂは、スキーム－１５２のステップ－２に報告する手順に従って、７－ブロモ－５－（ブロモメチル）ベンゾフラン（１５２ａ）（０．６６１３ｇ、２．２８１ｍｍｏｌ）から、DMF（７．５ｍＬ）中の２－ヒドロキシ－６－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（２８２ａ）（０．４３４ｇ、２．２８１ｍｍｏｌ）、 K_2CO_3 （０．９４６ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を使用し、室温で３時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、ヘキサン中０～２０％酢酸エチルによる溶出）によって精製することで、２－（（７－ブロモベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（２８２ｂ）（収量１５０ｍｇ、収率１６％）を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR（３００ MHz，DMSO- d_6 ） δ １０．２４（d， J ＝０．７ Hz，１H），８．１８（d， J ＝２．２ Hz，１H），８．１６－８．０５（m，２H），７．８１（d， J ＝１．５ Hz，１H），７．７２（d， J ＝１．５ Hz，１H），７．５７（t， J ＝７．８ Hz，１H），７．１７（d， J ＝２．２ Hz，１H），５．２３（s，２H）。

【１２４０】

ステップ－２：７－ブロモ－５－（（２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（２８２ｃ）の調製

化合物２８２ｃは、スキーム－２６６のステップ－３に報告する手順に従って、THF（４０ｍＬ）中の２－（（７－ブロモベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－６－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（２８２ｂ）（１４５ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）から、メチル（メチルスルフィニルメチル）スルファン（７２．２ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）、Triton-B（４０％メタノール溶液）（０．０８３ｍＬ、０．１８２ｍｍｏｌ）を使用し、還流下で２時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、ヘキサン中０～１００％EtOAcによる溶出）によって精製することで、７－ブロモ－５－（（２－（２－（メチルスルフィニル）－２－（メチルチオ）ビニル）－３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（２８２ｃ）（収量１０５ｍｇ、収率５７％）を得た。 ^1H NMR（３００ MHz，DMSO- d_6 ） δ ８．２６（d， J ＝７．８ Hz，１H），８．

1.7 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ –59.48.

【1241】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル (282d) の調製

化合物 282d は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (10 mL) 中の 7-ブロモ-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (282c) (100 mg, 0.198 mmol) から、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M, 0.247 mL, 0.989 mmol) を使用し、還流下で 2 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0~100% 酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル (282d) (収量 37 mg, 収率 41%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ –59.01.

【1242】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル (282e) の調製

化合物 282e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (2 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル (282d) ((35 mg, 0.077 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (17.33 mg, 0.115 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M, 0.177 mL, 0.230 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (6.44 mg, 0.023 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 7.65 μmol) を窒素雰囲気下で使用し、125°C で 45 分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (4 g)、DCM 中 0~100% DMA80 の溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル (282e) (収量 22 mg, 収率 59%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.78 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 1H), 7.25 (td, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 15.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ –60.20. MS (ES+): 484.2 (M+1).

【1243】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-

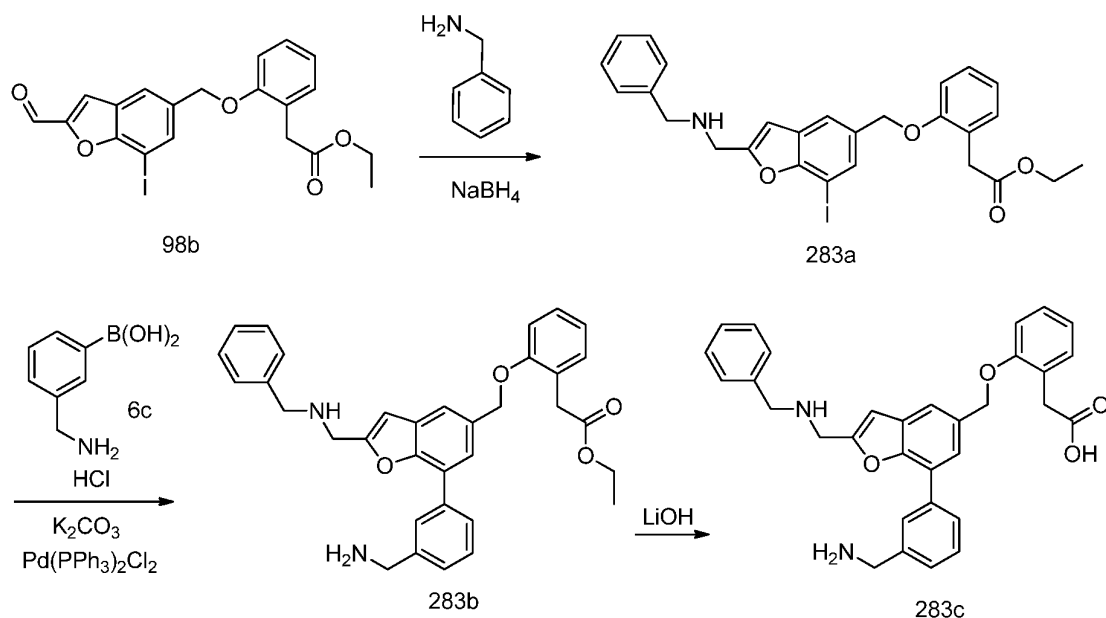
5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(282f)の調製

化合物282fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(1mL)、THF(1mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル(282e)(20mg、0.041mmol)から、水(0.2mL)中の水酸化リチウム(4mg、0.165mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(15g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(282f)(収量11mg、収率58%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.58(s, 1H), 8.54(s, 3H), 8.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00-7.98(m, 1H), 7.96-7.85(m, 1H), 7.81(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.57(m, 5H), 7.37(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.83(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.91; MS(ES+): 456.1(M+1), (ES-): 454.1(M-1).

【1244】

スキーム-283

【化301】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(283c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(2-(2-(ベンジルアミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(283a)の調製

化合物283aは、スキーム-279のステップ-1に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-(2-(2-(2-(ベンジルアミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98b)(400mg、0.862mmol)から、エタノール(2mL)中のベンジルアミン(0.104mL、0.948mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(65mg、1.723mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル及びヘ

キサンによる溶出) によって精製することで、2-(2-(2-(ベンジルアミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(283a)(収量334mg、収率70%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 556.1 (M+1), 578.00 (M+Na).

【1245】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(283b)の調製

化合物283bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-(2-(ベンジルアミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(283a)(322mg、0.580mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(174mg、0.928mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(61.0mg、0.087mmol)及び水(3mL)中のK₂CO₃(240mg、1.739mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(283b)(収量210mg、収率68%)を無色の粘着性ゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 535.3 (M+1), (ES-): 557.2 (M+Na).

【1246】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(283c)の調製

化合物283cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ10:4mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(283b)(200mg、0.374mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(36mg、1.496mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、50g、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルアミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(283c)(収量145mg、収率77%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz,

10

20

30

40

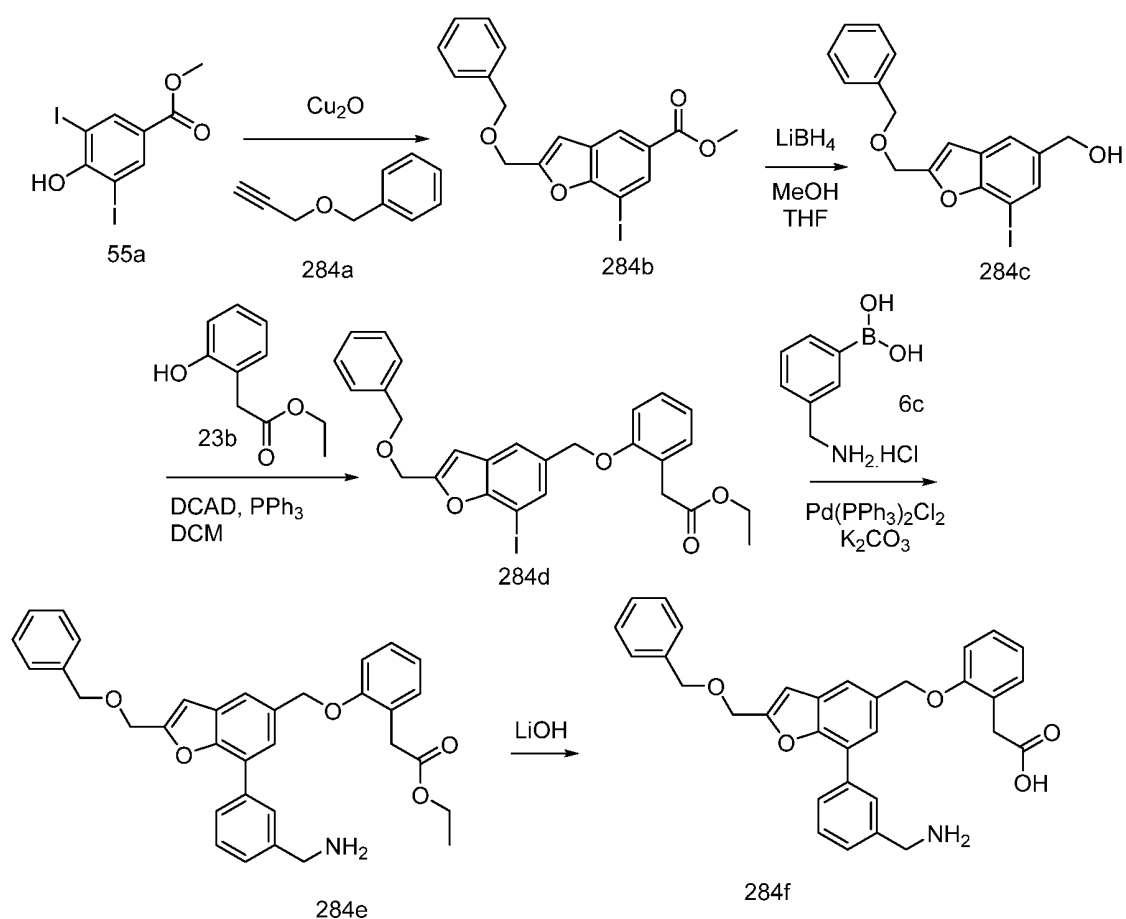
50

DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 10.07 (s, 2H), 8.51 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.0, 1.9$ Hz, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 507.20 (M+1), (ES-): 505.30 (M-1); 分析計算値 $C_{32}H_{30}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 62.44; H, 5.90; Cl, 11.52; N, 4.55; 実測値: C, 62.61; H, 5.70; Cl, 11.25; N, 4.60.

【1247】

スキーム-284

【化302】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(284f)の調製

ステップ1: 2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(284b)の調製

化合物284bは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(8mL)中の4-ヒドロキシ-3,5-ジヨード安息香酸メチル(55a)(2g、4.95mmol)から、((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)ベンゼン(284a)(0.724mmol、4.95mmol)、酸化銅(I)(0.354g、2.476mmol)を使用し、50℃で18時間、油浴で加熱して、調製した。これをワ

ークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (284b) (収量 1.481 g、収率 71%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

【1248】

ステップ-2: (2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール (284c) の調製

10

化合物 284c は、スキーム-76 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (284b) (1 g、2.368 mmol) から、LiBH₄ (2.072 mL、8.29 mmol、THF 中 2 M 溶液) 及び MeOH (0.335 mL、8.29 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc による溶出] によって精製することで、(2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール (284c) (収量 900 mg、収率 96%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 5.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.68 – 4.65 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.54 (dt, J = 5.9, 0.7 Hz, 2H).

20

【1249】

ステップ-3: 2-(2-((2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (284d) の調製

化合物 284d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の (2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール (284c) (600 mg、1.522 mmol) から、トリフェニルホスフィン (479 mg、1.826 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (274 mg、1.522 mmol) 及び DCM (10 mL) 中のジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、754 mg、2.055 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (284d) (収量 358 mg、収率 42%) を透明なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.17 (m, 7H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 579.0 (M+Na).

30

40

【1250】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ベンジルオキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (284e) の調製

化合物 284e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-((2-((ベンジルオキシ)メチル)-7-ヨードベンゾ

50

フラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(284d)(350mg、0.629mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(118mg、0.629mmol)、水(2mL)中の K_2CO_3 (261mg、1.887mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(66mg、0.094mmol)を使用し、100℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~90%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(284e)(収量185mg、収率55%)を粘着性物質として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72(dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.40-7.31(m, 4H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.12(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.69(s, 2H), 4.60(s, 2H), 3.93(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.63(s, 2H), 0.99(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 536.2(M+1).

[1251]

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(284f)の調製

化合物284fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(2/10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(284e)(180mg、0.336mmol)から、水(2.0mL)中の水酸化リチウム-水和物(24mg、1.008mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[EZ-PREP、C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルオキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(284f)(収量29mg、収率17%)の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74-8.02(m, 3H), 7.94(dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.74(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.36(d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.33-7.25(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.09(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.70(s, 2H), 4.60(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.60(s, 2H); MS(ES+) 508.20(M+1), (ES-) 506.20(M-1); 分析計算値 $C_{32}H_{29}NO_5 \cdot 1.2HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 66.45; H, 5.79; Cl, 7.36; N, 2.42; 実測値, C, 66.80; H, 5.76; Cl, 7.00; N, 2.46.

[1252]

スキーム-285

10

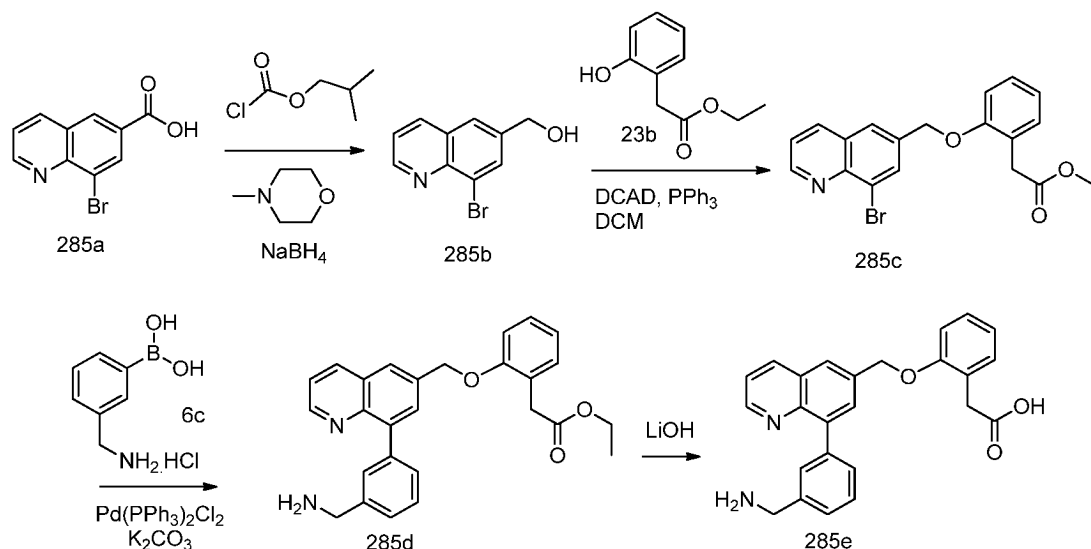
20

30

40

50

【化 3 0 3】



10

2-((8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(285e)の調製

20

ステップ-1: (8-ブロモキノリン-6-イル)メタノール(285b)の調製

化合物285bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、8-ブロモキノリン-6-カルボン酸(285a)(1g、3.97mmol; CAS# 791632-21-8)から、THF(20mL)中のN-メチルモルホリン(0.523mL、4.76mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.625mL、4.76mmol)及び水(1mL)中のNaBH₄(0.450g、11.90mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、(8-ブロモキノリン-6-イル)メタノール(285b)(収量660mg、収率70%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.97(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.42(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.09(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93(q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62(dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 5.52(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.69(dt, J = 5.8, 0.7 Hz, 2H); MS(ES⁺): 240.0, 238.0(M, M+2)。

30

【1253】

ステップ-2: 2-((8-ブロモキノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(285c)の調製

化合物285cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(35mL)中の(8-ブロモキノリン-6-イル)メタノール(285b)(650mg、2.73mmol)から、トリフェニルホスフィン(859mg、3.28mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(541mg、3.0mmol)及びDCM(20mL)中のジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1353mg、3.69mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((8-ブロモキノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(285c)(収量690mg、収率63%)を透明なシロップ状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.02(dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.41(dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 8.17(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.06(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66(dd, J = 8.3,

40

50

4.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1254】

ステップ-3: 2-(2-((8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (285d) の調製

化合物 285d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-((8-ブロモキノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (285c) (680 mg、1.699 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (509 mg、2.72 mmol)、水 (3 mL) 中の K_2CO_3 (704 mg、5.10 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (179 mg、0.255 mmol) を使用し、100℃で8時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (285d) (収量 290 mg、収率 40%) を無色のシロップ状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.53 – 8.42 (m, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.64 (s, 2H); MS (ES+): 427 (M+1).

【1255】

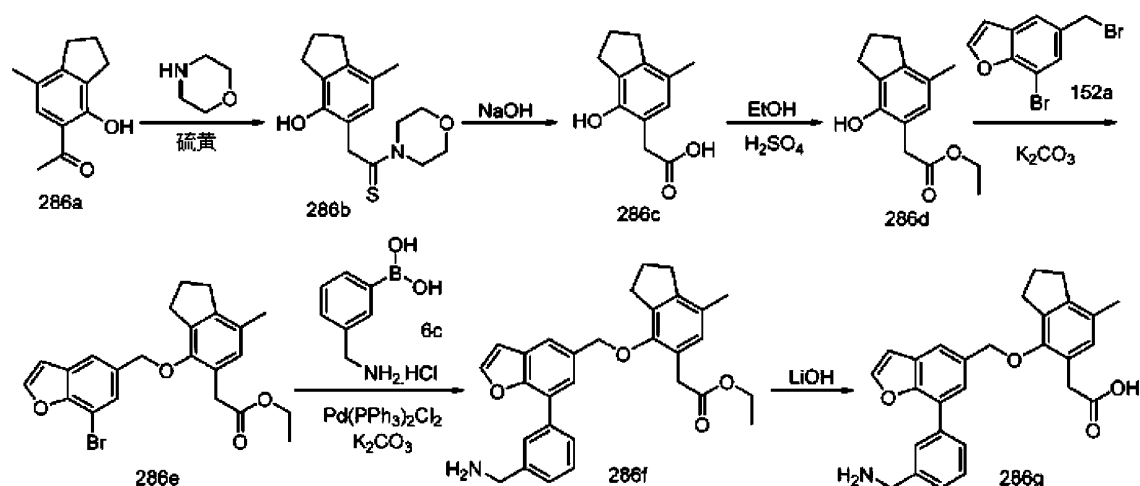
ステップ-4: 2-(2-((8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (285e) の調製

化合物 285e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (3/10 mL) 中の 2-(2-((8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (285d) (280 mg、0.656 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (63 mg、2.63 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [EZ-PREP、C-18 カラム、50 g、水中の 0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((8-(3-(アミノメチル)フェニル)キノリン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (285e) (収量 5 mg、収率 2%) の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 3H), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.25 (dh, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.12 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H); MS (ES+): 399.10 (M+1), (ES-): 397.20 (M-1).

【1256】

スキーム-286

【化 3 0 4】



2- (4- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) 酢酸 (286g) の調製

ステップ-1: 2- (4-ヒドロキシ-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -1-モルホリノエタンチオン (286b) の調製

化合物 286b は、スキーム-265 のステップ-1 に報告する手順に従って、N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) 中の 1- (4-ヒドロキシ-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) エタン-1-オン (286a) (1 g、5.26 mmol; CAS # 175136-13-7) から、硫黄粉末 (0.337 g、10.51 mmol)、モルホリン (0.907 mL、10.51 mmol) を使用し、130℃で 10 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製することで、2- (4-ヒドロキシ-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -1-モルホリノエタンチオン (286b) (収量 1.15 g、収率 75%) を黄褐色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 4H), 3.43 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 2H); MS (ES⁺): 292.1 (M+1), 314.1 (M+Na), (ES⁻): 290.1 (M-1).

【1257】

ステップ-2: 2- (4-ヒドロキシ-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) 酢酸 (286c) の調製

化合物 286c は、スキーム-265 のステップ-2 に報告する手順に従って、エタノール (20 mL) 及び水 (5 mL) 中の 2- (4-ヒドロキシ-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -1-モルホリノエタンチオン (286b) (1.14 g、3.91 mmol) から、水酸化ナトリウム (0.806 g、20.15 mmol) を使用し、還流下で 12 時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2- (4-ヒドロキシ-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) 酢酸 (286c) (収量 704 mg、収率 87%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.74 (dt, J = 18.2, 7.4 Hz, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.97 (p, J = 7.5

H z, 2 H); MS (ES+): 207.1 (M+1), 229.1 (M+Na), (ES-): 205.1 (M-1).

【1258】

ステップ-3: 2-(4-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286d)の調製

化合物286dは、スキーム-265のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の2-(4-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸(286c)(700mg、3.39mmol)から、硫酸(0.208mL、3.90mmol)を使用し、還流下で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(4-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286d)(収量685mg、収率86%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 6.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 234.1 (M+1), 257.1 (M+Na).

【1259】

ステップ-4: 2-(4-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286e)の調製

化合物286eは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(842mg、2.90mmol)から、DMF(5mL)中の2-(4-ヒドロキシ-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286d)(680mg、2.90mmol)、K₂CO₃(1203mg、8.71mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(4-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286e)(収量700mg、収率54%)を白色の泡として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 443.1, 445.1 (M, M+2), 465.0, 467.0 (M+Na).

【1260】

ステップ-5: 2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286f)の調製

化合物286fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(4-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル(286e)(690mg、1.556mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(467mg、2.490mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(164mg、0.233mmol)、水

(3 mL) 中の炭酸カリウム (645 mg、4.67 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で8時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル (286 f) (収量590 mg、収率81%) を無色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (tt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 470.2 (M+1).

【1261】

ステップ-6: 2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸 (286 g) の調製

化合物 286 g は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (3 mL)、THF (15 mL) 中の2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸エチル (286 f) (583 mg、1.242 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (119 mg、4.97 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-7-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)酢酸 (286 g) (収量320 mg、収率58%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 2H); MS (ES+): 442.02 (M+1), (ES-): 440.2 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₇NO₄HCl.075H₂O: C, 68.43; H, 6.05; Cl, 7.21; N, 2.85; 実測値 C, 68.54; H, 6.11; Cl, 7.21; N, 2.84.

【1262】

スキーム-287

10

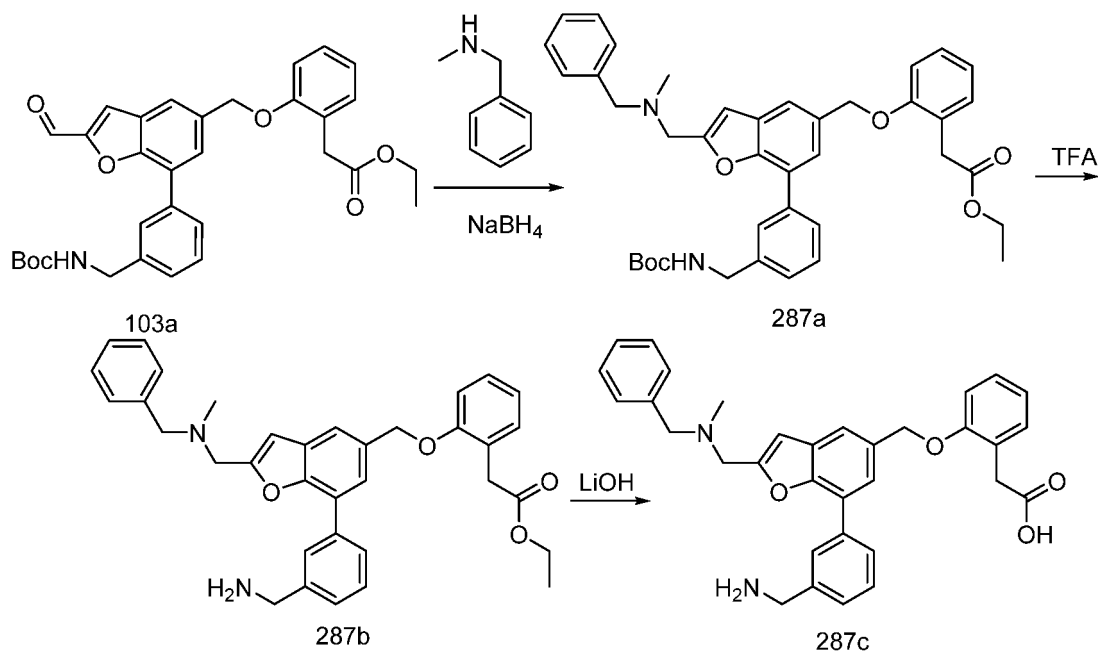
20

30

40

50

【化 3 0 5】



10

20

2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-(benzyl(methyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid (287c) の調製
 ステップ-1: 2-((2-((2-((benzyl(methyl)amino)methyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (287a) の調製

化合物 287a は、スキーム-279 のステップ-1 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 2-((2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)-2-hydroxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (103a) (500 mg、0.920 mmol) から、エタノール (4 mL) 中の N-methyl-1-phenylmethanamine (139 mg、1.150 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (87 mg、2.299 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製することで、2-((2-((2-((benzyl(methyl)amino)methyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (287a) (収量 330 mg、収率 55%) を薄茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+) : 649.3 (M+1) .

30

【1263】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-(benzyl(methyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (287b) の調製

40

化合物 287b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-((2-((2-((benzyl(methyl)amino)methyl)-7-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (287a) (330 mg、0.509 mmol) から、TFA (0.392 mL、5.09 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-(benzyl(methyl)amino)methyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (287b) (収量 337 mg、収率 100%) を茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+) : 549.2 (M+1)

50

【1264】

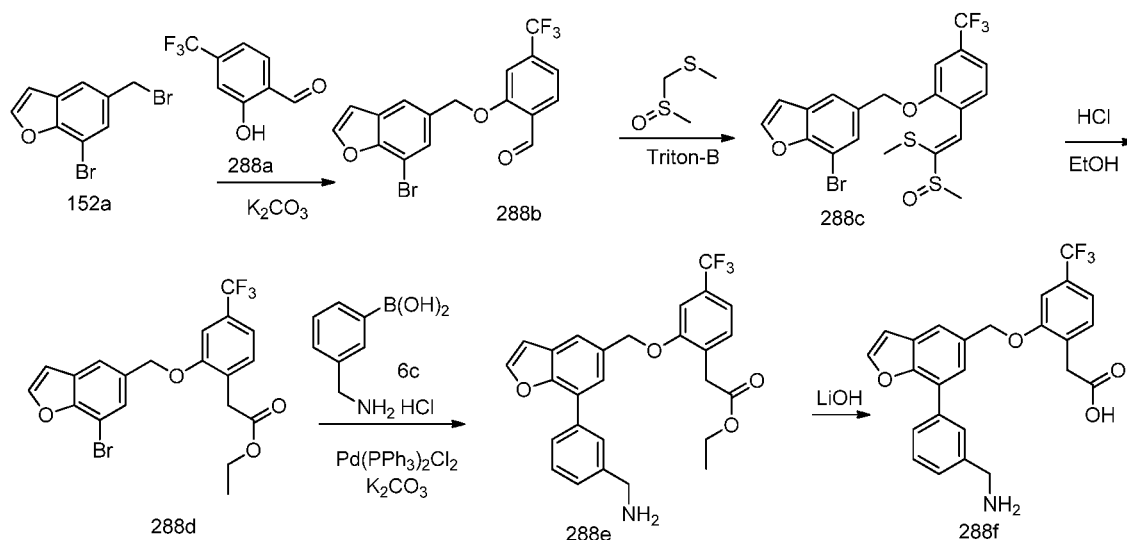
ステップ-3：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（（ベンジル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（287c）の調製

化合物287cは、スキーム-1のステップ-6に従って、THF／MeOH（それぞれ10：2mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（（ベンジル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（287b）（337mg、0.509mmol）から、水（2mL）中の水酸化リチウム水和物（49mg、2.034mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18カラム、50g、水（0.1％HCl含有）／アセトニトリル（1：0～0：1）による溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-（（ベンジル（メチル）アミノ）メチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（287c）（収量174mg、収率66％）の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.27（s, 1H）, 11.75（s, 1H）, 8.66（s, 3H）, 8.24（s, 1H）, 7.98（ddd, J = 5.7, 3.2, 1.8 Hz, 1H）, 7.80（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.74（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.70（d, J = 5.4 Hz, 2H）, 7.61 - 7.53（m, 2H）, 7.45（h, J = 1.9 Hz, 3H）, 7.34（s, 1H）, 7.24（t, J = 7.4 Hz, 2H）, 7.13 - 7.07（m, 1H）, 6.90（td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H）, 5.28（s, 2H）, 4.59（s, 2H）, 4.54 - 4.29（m, 2H）, 4.16（d, J = 5.7 Hz, 2H）, 3.60（s, 2H）, 2.69（s, 3H）; MS（ES⁺）: 521.20（M+1）,（ES⁻）: 519.20（M-1）; 分析計算値C₃₃H₃₂N₂O₄・2HCl・2H₂O: C, 62.96; H, 6.08; Cl, 11.26; N, 4.45; 実測値; C, 62.59; H, 5.74; Cl, 11.27; N, 4.31.

【1265】

スキーム-288

【化306】



2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（288f）の調製

ステップ-1：2-（（7-プロモベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-（トリ

フルオロメチル) ベンズアルデヒド (288b) の調製

化合物288bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.525g、5.26mmol)から、DMF(5mL)中の2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(288a)(1g、5.26mmol)、 K_2CO_3 (2.181g、15.78mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(288b)(収量2.1g、収率100%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -61.74 (d, J = 4.8 Hz).

【1266】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(288c)の調製

化合物288cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(288b)(2g、5.01mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(0.996g、8.02mmol)、Tri-ton-B(40%メタノール溶液、1.139mL、2.505mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(288c)(収量1.35g、収率53%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

【1267】

ステップ-3: 2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル(288d)の調製

化合物288dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(50mL)中の7-ブロモ-5-((2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(288c)(1.34g、2.65mmol)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、1.326mL、5.30mmol)を使用し、還流下で15時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチル(288d)(収量961mg、収率79%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 H

z, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.77; MS (ES+): 480.9 (M + Na).

【1268】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸エチル(288e)の調製

化合物288eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸エチル(288d)(0.95g、2.078mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.623g、3.32mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(0.219g、0.312mmol)、水(3mL)中の炭酸カリウム(0.861g、6.23mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸エチル(288e)(収量910mg、収率91%)を無色のシロップ状物質として得た。MS (ES+): 484-2 (M+1)

【1269】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(288f)の調製

化合物288fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(2mL)、THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸エチル(288e)(910mg、1.882mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(180mg、7.53mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(288f)(収量450mg、収率53%)の塩酸塩を黄色っぽい白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 3H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.70 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.72; MS (ES+): 456.10 (M+1); 分析計算値MF: C₂₅H₂₀F₃NO₄·HCl·0.75H₂O; C, 59.41; H, 4.49; Cl, 7.01; N, 2.77; 実測値; C, 59.20; H, 4.54; Cl, 6.94; N, 2.75.

【1270】

スキーム-289

10

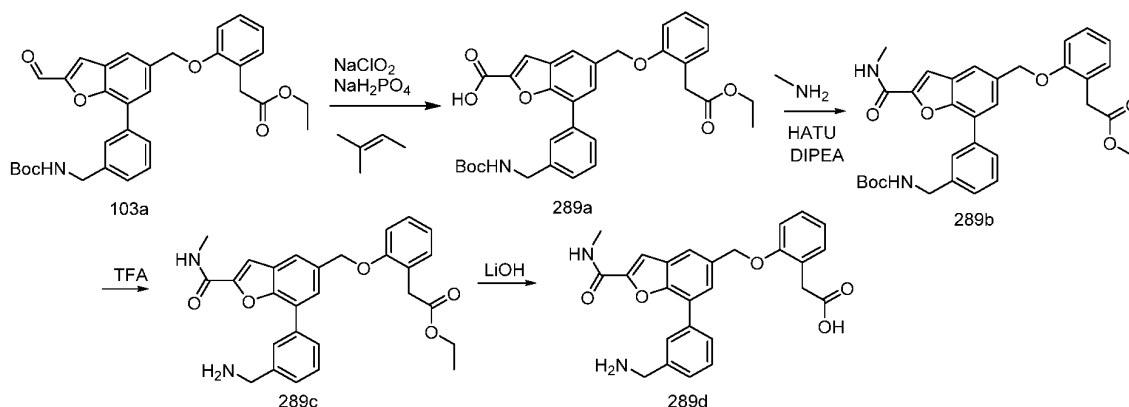
20

30

40

50

【化 3 0 7】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(289d)の調製

ステップ-1: 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5-((2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-2-カルボン酸(289a)の調製

アセトニトリル(10 mL)及びt-BuOH(60 mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103a)(1.5 g、2.76 mmol)の溶液に、水(5 mL)、リン酸二水素ナトリウム(0.662 g、5.52 mmol)及び2-メチル-2-ブテン(2.92 mL、27.6 mmol)を加えた。反応混合物を氷水浴で冷却し、水(5 mL)中の亜塩素酸ナトリウム(1.560 g、13.80 mmol)を加え、冷やした状態で1時間攪拌した。反応混合物をブライン(50 mL)及び酢酸エチル(200 mL)で希釈した。スラリーをCeliteに通して濾過し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×60 mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5-((2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-2-カルボン酸(289a)(収量650 mg、収率42%)を白色固体として得た。MS (ES+): 582.2 (M+Na), (ES-): 558.2 (M-1)。

20

30

【1271】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(289b)の調製

化合物288bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3 mL)中の7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5-((2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-2-カルボン酸(289a)(200 mg、0.357 mmol)及びメテンアミン(14 mg、0.447 mmol)から、HATU(204 mg、0.536 mmol)及びDIPEA(0.249 mL、1.430 mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、ヘキサン中0~100% EtOAc/MeOH=9:1による溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(289b)(収量148 mg、収率72%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 2H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H)

40

50

, 7.58 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 14.7, 6.9 Hz, 2H), 7.39 – 7.19 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 595.3 (M+Na).

【1272】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (289c) の調製

化合物 289c は、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (289b) (148 mg, 0.258 mmol) から、TFA (0.199 mL, 2.58 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (289c) (152 mg) を茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+): 473.2 (M+1).

【1273】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (289d) の調製

化合物 289d は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 10:2 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (289c) (152 mg, 0.259 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (25 mg, 1.037 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (289d) (収量 52 mg、収率 45%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.17 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H); MS (ES+): 445.20 (M+1), (ES-): 443.10 (M-1).

【1274】

スキーム-290

10

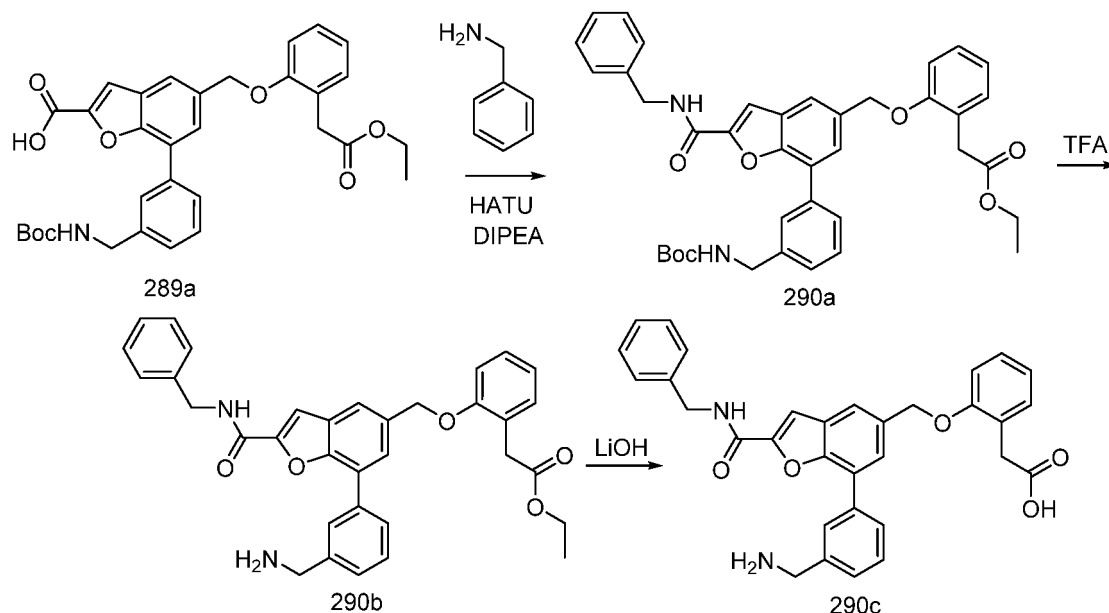
20

30

40

50

【化 3 0 8】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(290c)の調製

ステップ1: 2-((2-((2-(ベンジルカルバモイル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(290a)の調製

化合物290aは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、DMF(3 mL)中の7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-5-((2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-2-カルボン酸(289a)(200 mg、0.357 mmol)及びフェニルメタンアミン(47.9 mg、0.447 mmol)から、HATU(204 mg、0.536 mmol)及びDIPEA(0.249 mL、1.430 mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、ヘキサン中0~100% EtOAc/MeOH=9:1による溶出)によって精製することで、2-((2-((2-(ベンジルカルバモイル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(290a)(520 mg)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12(t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95(s, 3H), 7.86-7.76(m, 3H), 7.69(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.56-7.39(m, 1H), 7.37-7.20(m, 6H), 7.12(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97-6.87(m, 1H), 5.25(s, 2H), 4.52(d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.24(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 1.38(d, J = 3.6 Hz, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

40

【1275】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンジルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(290b)の調製

化合物290bは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(10 mL)中の2-((2-((2-(ベンジルカルバモイル)-7-(3-((tert-

50

ーブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (290a) (520g、802mmol) から、TFA (618mL、8.015mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(ベンジルカルバモイル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (290b) (531g) を茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+) : 549.3 (M+1)。

【1276】

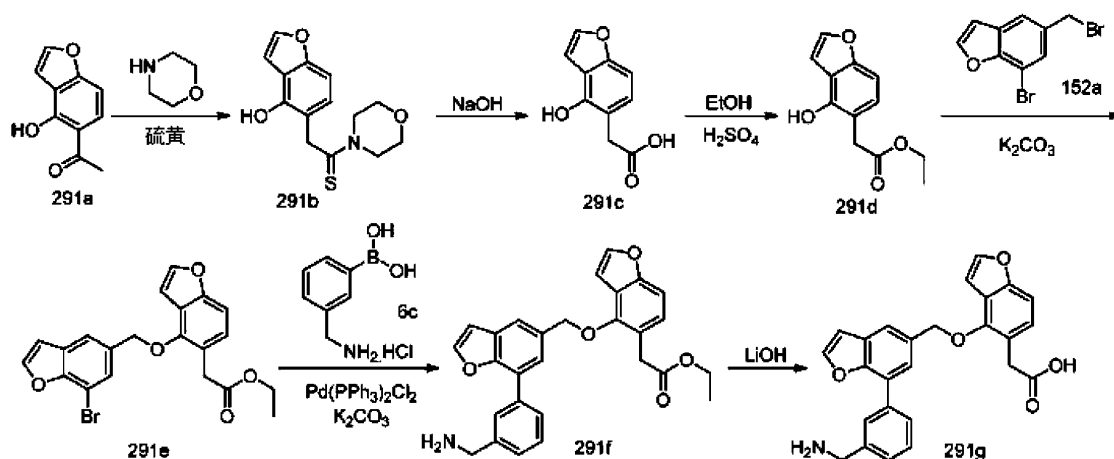
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(ベンジルカルバモイル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (290c) の調製

化合物290cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ10:3mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(ベンジルカルバモイル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (290b) (531mg、0.801mmol) から、水 (3mL) 中の水酸化リチウム水和物 (77mg、3.21mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18カラム、100g、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(ベンジルカルバモイル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (290c) (収量110mg、収率26%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 521.20 (M+1), (ES-) : 519.20 (M-1)。

【1277】

スキーム-291

【化309】



2-(4-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ベンゾフラン-5-イル) 酢酸 (291g) の調製

ステップ-1: 2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) -1-モルホリノエタンチオン (291b) の調製

化合物 291b は、スキーム-265 のステップ-1 に報告する手順に従って、N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) 中の 1-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) エタノン (291a) [(1 g, 5.68 mmol; CAS # 69722-46-9; Medicinal Chemistry Research, 24 (2), 842-850; 2015 において Satyavani, Susarla R. et al. によって報告されている手順に従って調製)] から、硫黄粉末 (0.364 g, 11.35 mmol)、モルホリン (0.979 mL, 11.35 mmol) を使用し、130°C で 10 時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル)-1-モルホリノエタンチオン (291b) (1.85 g) を黄褐色の固体として得た。MS (ES+): 278.0 (M+1), 276.1 (M-1).

10

【1278】

ステップ-2: 2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) 酢酸 (291c) の調製
化合物 291c は、スキーム-265 のステップ-2 に報告する手順に従って、エタノール (50 mL) 及び水 (10 mL) 中の 2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル)-1-モルホリノエタンチオン (291b) (1.85 g, 6.67 mmol) から、水酸化ナトリウム (1.467 g, 36.7 mmol) を使用し、還流下で 10 時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) 酢酸 (291c) (収量 1.2 g、収率 94%) を白色固体として得た。MS (ES-): 190.1 (M-1).

【1279】

20

ステップ-3: 2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) 酢酸エチル (291d) の調製

化合物 291d は、スキーム-265 のステップ-3 に報告する手順に従って、エタノール (25 mL) 中の 2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) 酢酸 (291c) (1.18 g, 6.14 mmol) から、硫酸 (0.393 mL, 7.37 mmol) を使用し、還流下で 12 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) 酢酸エチル (291d) (収量 285 mg、収率 21%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 243.0 (M+Na).

30

【1280】

ステップ-4: 2-(4-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル) 酢酸エチル (291e) の調製

化合物 291e は、スキーム-152 のステップ-2 に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン (152a) (424 mg, 1.462 mmol) から、DMF (5 mL) 中の 2-(4-ヒドロキシベンゾフラン-5-イル) 酢酸エチル (291d) (280 mg, 1.271 mmol)、K₂CO₃ (527 mg, 3.81 mmol) を使用し、室温で 12 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(4-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル) 酢酸エチル (291e) (収量 407 mg、収率 75%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.

40

50

9.8 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【1281】

ステップ-5: 2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル (291f) の調製

化合物 291f は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2-(4-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル (291e) (395 mg, 0.920 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (276 mg, 1.472 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (97 mg, 0.138 mmol)、水 (3 mL) 中の炭酸カリウム (382 mg, 2.76 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル (291f) (収量 322 mg、収率 77%) を無色のシロップ状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 456.2 ($M+1$), 478.1 ($M+\text{Na}$).

【1282】

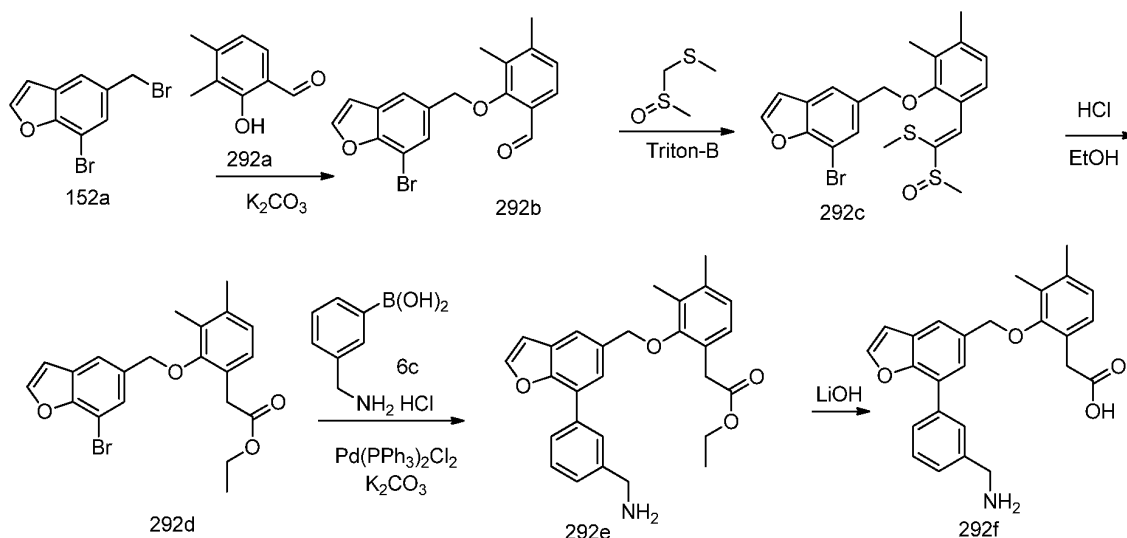
ステップ-6: 2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (291g) の調製

化合物 291g は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL)、THF (15 mL) 中の 2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル (291f) (315 mg, 0.692 mmol) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (66 mg, 2.77 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (291g) (収量 124 mg、収率 42%) の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (s, 1H), 8.42 (s, 3H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (dt, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.65 (s, 2H); MS (ES+): 428.20 ($M+1$), (ES-): 426.10 ($M-1$); 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 62.46; H, 5.24; Cl, 7.09; N, 2.80; 実測値: C, 62.60; H, 5.00; Cl, 7.38; N, 2.81.

【1283】

スキーム-292

【化310】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸(292f)の調製

ステップ-1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルベンズアルデヒド(292b)の調製

化合物292bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(メチル)ベンゾフラン(152a)(1.931g、6.66mmol)から、DMF(10mL)中の2-ヒドロキシ-3,4-ジメチルベンズアルデヒド(292a)(1g、6.66mmol)、 K_2CO_3 (2.76g、19.98mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルベンズアルデヒド(292b)(収量2.31g、収率97%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.13(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.16(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.70(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.52(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.24(s, 3H).

30

【1284】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((2,3-ジメチル-6-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(292c)の調製

化合物292cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルベンズアルデヒド(292b)(2.3g、6.40mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(1.273g、10.24mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液、1.455mL、3.20mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((2,3-ジメチル-6-(2-(メチルスルフィニル)-2

40

50

ー（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（292c）（収量2.24g、収率75%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.15（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.88（d, J = 7.9 Hz, 1H）, 7.83 – 7.77（m, 2H）, 7.69（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 7.15 – 7.05（m, 2H）, 4.89 – 4.70（m, 2H）, 2.70（s, 3H）, 2.30（s, 3H）, 2.26（s, 3H）, 2.23（s, 3H）; MS（ES+）: 465.00, 467.00（M, M+2）。
【1285】

ステップ3: 2-（2-（（7-ブロモベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3, 4-ジメチルフェニル）酢酸エチル（292d）の調製

化合物292dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール（50mL）中の7-ブロモ-5-（（2, 3-ジメチル-6-（2-（メチルスルフィニル）-2-（メチルチオ）ビニル）フェノキシ）メチル）ベンゾフラン（292c）（2.2g、4.73mmol）から、HCl（1, 4-ジオキサン中4M、2.363mL、9.45mmol）を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-ブロモベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3, 4-ジメチルフェニル）酢酸エチル（292d）（収量645mg、収率33%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.16（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.77（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 7.65（d, J = 1.5 Hz, 1H）, 7.14（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.05 – 6.88（m, 2H）, 4.81（s, 2H）, 4.01（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.62（s, 2H）, 2.23（s, 3H）, 2.19（s, 3H）, 1.10（t, J = 7.1 Hz, 3H）; MS（ES+）: 417.00, 419.00（M, M+2）。

【1286】

ステップ4: 2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3, 4-ジメチルフェニル）酢酸エチル（292e）の調製

化合物292eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（15mL）中の2-（2-（（7-ブロモベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3, 4-ジメチルフェニル）酢酸エチル（292d）（635mg、1.522mmol）から、3-（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩（6c）（456mg、2.435mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（Pd（PPh₃）₂Cl₂）（160mg、0.228mmol）、水（3mL）中の炭酸カリウム（631mg、4.57mmol）をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3, 4-ジメチルフェニル）酢酸エチル（292e）（収量450mg、収率67%）を無色のシロップ状物質として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.10（d, J = 2.1 Hz, 1H）, 7.81（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.75（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.70（dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H）, 7.58（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 7.48（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.41（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.02（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 6.94（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 4.88（s, 2H）, 4.09 – 3.94（m, 2H）, 3.82（s, 2H）, 3.64（s, 2H）, 2.24（s, 3H）, 2.22（s, 3H）, 1.04（t, J = 7.1 Hz, 3H）; MS（ES+）: 444.2（M+1）。

【1287】

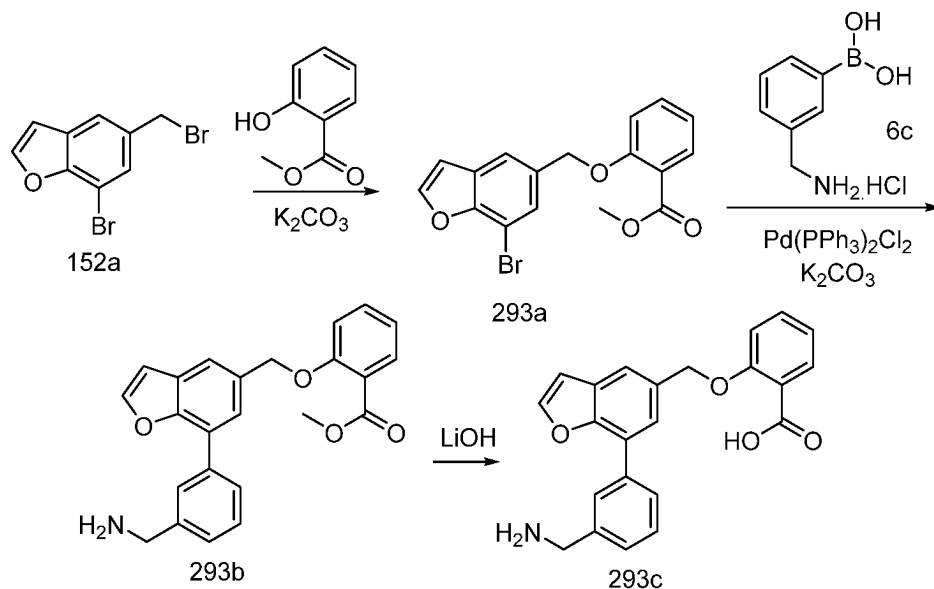
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル酢酸(292f)の調製

化合物292fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(5mL)、THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル酢酸エチル(292e)(420mg、0.947mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(91mg、3.79mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル酢酸(292f)(収量295mg、収率75%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28(s, 1H), 8.41(s, 3H), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92(dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64-7.53(m, 2H), 7.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94(d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.15(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 2.24(s, 3H), 2.22(s, 3H); MS(ES⁺): 416.10(M+1), (ES⁻): 414.10(M-1); 分析計算値C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0.25H₂O: C, 68.42; H, 5.85; Cl, 7.77; N, 3.07; 実測値: C, 68.23; H, 5.84; Cl, 7.90; N, 3.24.

[1288]

スキーム-293

[化311]



2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ安息香酸(293c)の調製

ステップ-1: 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ安息香酸メチル(293a)の調製

化合物293aは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(メトキシ-2-フェニル)ベンゾフラン(152a)(0.953g、3.29mmol)から、DMF(5mL)中の2-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.5g、3.29m

mol)、 K_2CO_3 (1.363 g、9.86 mmol) を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸メチル (293a) (収量979 mg、収率82%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.5, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

10

【1289】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸メチル (293b) の調製

化合物293bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸メチル (293a) (945 mg、2.62 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (785 mg、4.19 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (275 mg、0.392 mmol)、水 (3 mL) 中の炭酸カリウム (1085 mg、7.85 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸メチル (293b) (収量750 mg、収率74%) を無色のシロップ状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (td, J = 1.8, 0.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 4H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS (ES+): 388.1 (M+1).

20

30

【1290】

ステップ-3: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸 (293c) の調製

化合物293cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (5 mL)、THF (10 mL) 中の2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸メチル (293b) (750 mg、1.936 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (185 mg、7.74 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)安息香酸 (293c) (収量540 mg、収率75%) の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 4H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (

40

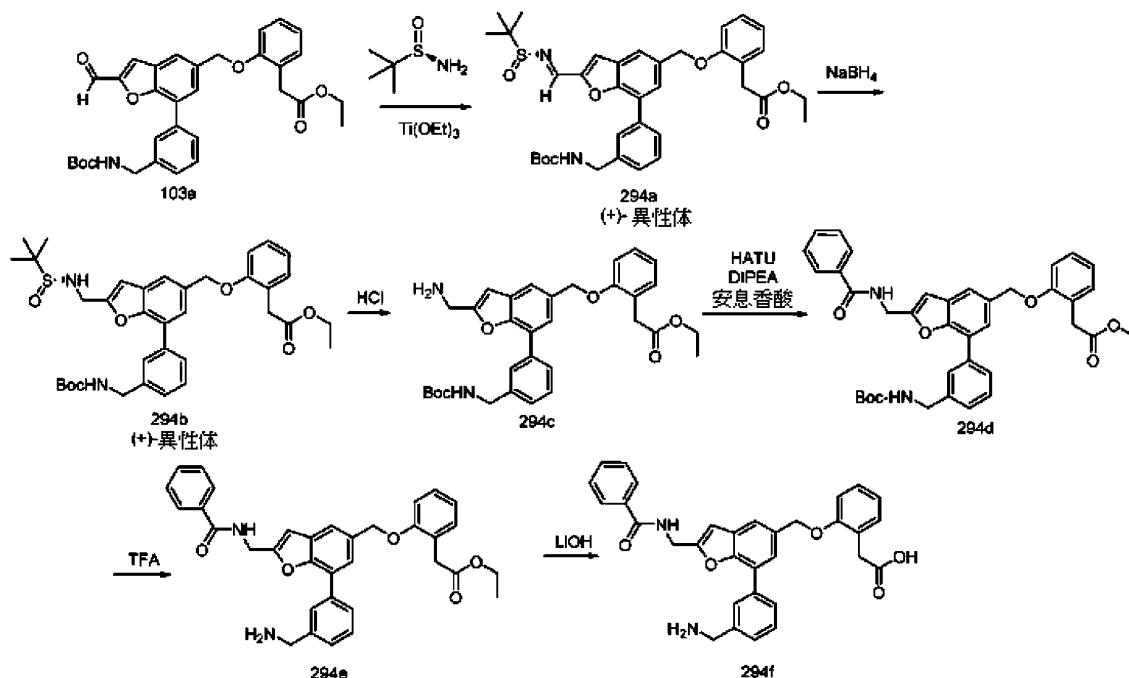
50

td, $J = 7.5, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.14 (s, 2H); MS (ES+): 374.10 (M+1), (ES-): 372.10 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 66.67; H, 4.99; Cl, 8.56; N, 3.38; 実測値: C, 66.96; H, 4.96; Cl, 8.47; N, 3.38.

【1291】

スキーム-294

【化312】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンズアミドメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(294f)の調製

ステップ-1: (+)-(R, E)-2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294a)の調製

化合物294aは、スキーム-258のステップ-1に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン(30mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(103a)(2.00g、3.68mmol)から、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニルアミド(0.557g、4.60mmol)、テトラエトキシチタン(1.543mL、7.36mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、120g、ヘキサン中酢酸エチル(0~35%)による溶出〕によって精製することで、(+)-(R, E)-2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294a)(収量2.24g、収率96%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.57-7.39 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (td, $J = 7.4, 1.1 \text{ Hz}$,

1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); 旋光度 $[\alpha]_D = +112.50$ (c = 0.72, MeOH).

【1292】

ステップ-2: (+) - (R) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (294b) の調製

化合物 294b は、スキーム-258 のステップ-2 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (25 mL) 及びメタノール (10 mL) 中の (+) - (R, E) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - ((tert-ブチルスルフィニル) イミノ) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (294a) (1.78 g、2.75 mmol) から、水素化ホウ素ナトリウム (0.312 g、8.26 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの 9:1 混合物 (0~100%) による溶出] によって精製することで、(+)- (R) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (294b) (収量 1.45 g、収率 81%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.54 - 7.38 (m, 3 H), 7.33 - 7.18 (m, 3 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.95 - 6.81 (m, 2 H), 5.96 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 4.35 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2 H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.15 (s, 9 H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); MS (ES+): 671.3 (M+Na); 旋光度 $[\alpha]_D = +4.0$ (c = 0.10, MeOH).

【1293】

ステップ-3: 2 - (2 - ((2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (294c) の調製

テトラヒドロフラン (100 mL) 中の (+) - (R) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (294b) (1.45 g、2.235 mmol) の攪拌溶液に、水 (0.745 mL、2.235 mmol) 中の HCl 3 N 溶液を室温に加え、30 分間攪拌した。反応物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を加えることによって、クエンチした。THF 層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g) によって精製して、2 - (2 - ((2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (294c) (収量 1.217 g、収率 100%) を茶色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.51 - 7.41 (m, 3 H), 7.32 - 7.24 (m, 2 H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 2 H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1 H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.

2.1 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 567.2 (M+Na).

【1294】

ステップ-4: 2-(2-((2-(ベンズアミドメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294d)の調製

化合物294dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3 mL)中の2-(2-((2-(アミノメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294c)(250mg、0.459mmol)及び安息香酸(84mg、0.689mmol)から、HATU(262mg、0.689mmol)及びDIPEA(0.320mL、1.836mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中0~100%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-((2-(ベンズアミドメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294d)(収量174mg、収率58%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 2H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 5H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1295】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンズアミドメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294e)の調製

化合物294eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(15 mL)中の2-(2-((2-(ベンズアミドメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294d)(175mg、0.270mmol)から、TFA(0.208mL、2.70mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンズアミドメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294e)(148mg)を薄茶色のシロップ状物質として得た。MS (ES+): 549.2 (M+1).

【1296】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンズアミドメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(294f)の調製

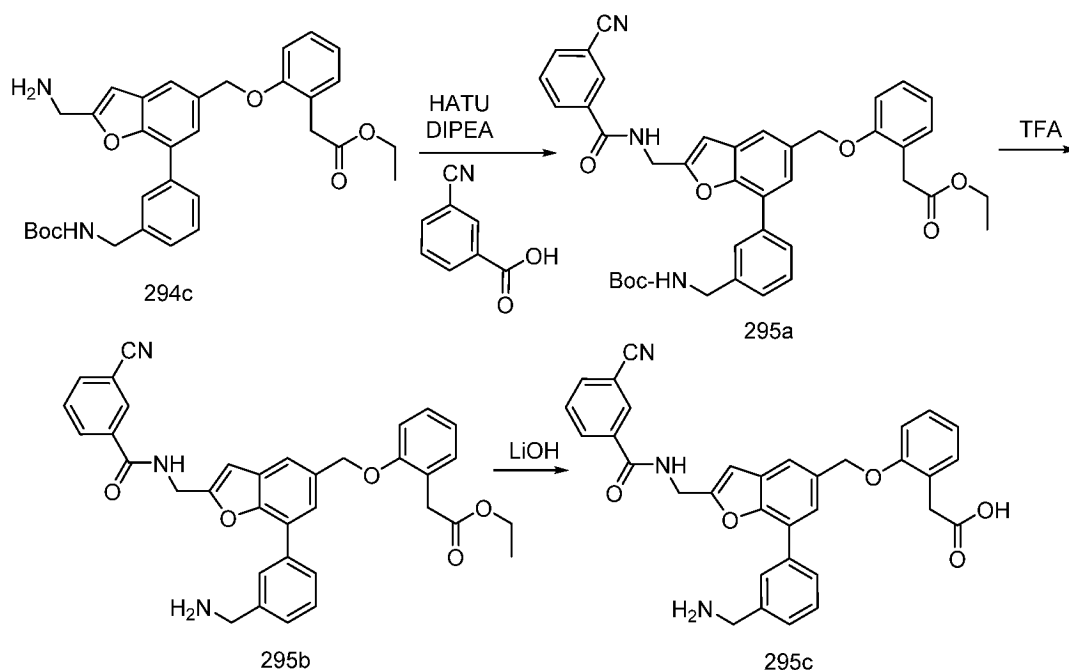
化合物294fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(2 mL)、THF(15 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンズアミドメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294e)(148mg、0.270mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム-水和物(26mg、1.079mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ベンズアミドメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ

シ) フェニル) 酢酸 (294f) (収量 25 mg、収率 18%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 9.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 6.7, 1.6 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 5H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES⁺): 522.20 (M+1), (ES⁻): 519.20 (M-1).

【1297】

スキーム-295

【化313】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (295c) の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (295a) の調製

化合物 295a は、スキーム-1 のステップ-4 に報告する手順に従って、DMF (3 mL) 中の 2-((2-((2-(アミノメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (294c) (250 mg、0.459 mmol) 及び 3-シアノ安息香酸 (101 mg、0.689 mmol) から、HATU (262 mg、0.689 mmol) 及び DIPEA (0.320 mL、1.836 mmol) を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (295a) (収量 243 mg、収率 79%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

) δ 9.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 1H), 8.03 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 574.2 (M+1 – 100).

10

【1298】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(295b)の調製

化合物295bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(15 mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(295a)(240 mg、0.356 mmol)から、TFA(0.326 mL、4.23 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(295b)(204 mg)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 574.2 (M+1), (ES-): 572.2 (M-1).

20

【1299】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(295c)の調製

化合物295cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(2 mL)、THF(15 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(295b)(204 mg、0.356 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム-水和物(34 mg、1.423 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((3-シアノベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(295c)(収量30 mg、収率16%)の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 9.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (dt, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES+): 546.20 (M+1), (ES-): 544.20 (M-1).

30

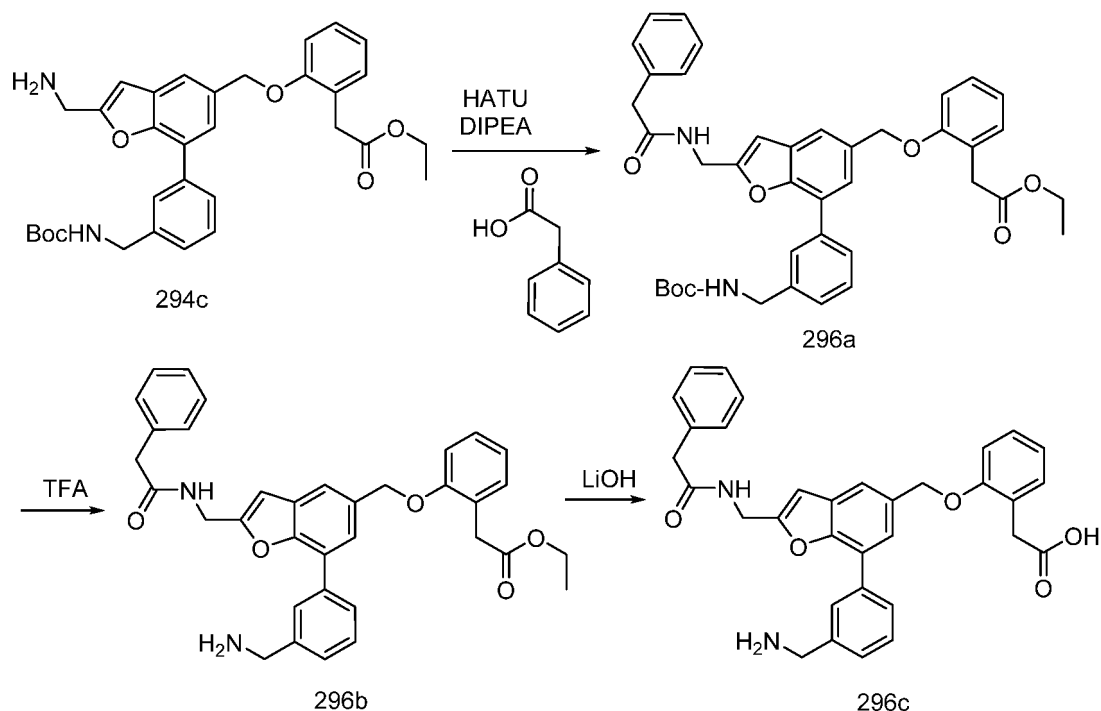
40

【1300】

スキーム-296

50

【化 3 1 4】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((2-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(296c)の調製
 ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((2-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(296a)の調製

化合物296aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3 mL)中の2-((2-((2-(アミノメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294c)(250 mg、0.459 mmol)及び2-フェニル酢酸(94 mg、0.689 mmol)から、HATU(262 mg、0.689 mmol)及びDIPEA(0.320 mL、1.836 mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((2-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(296a)(収量300 mg、収率99%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.79-7.71(m, 2H), 7.60(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55-7.40(m, 3H), 7.34-7.17(m, 8H), 7.10(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.72(d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.46(d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 3.50(s, 2H), 1.38(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 585.2(M-100+Na).

【1301】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((2-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エ

チル (296b) の調製

化合物 296b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2- ((2-フェニルアセトアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (296a) (245 mg、0.370 mmol) から、TFA (0.285 mL、3.70 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- ((2-フェニルアセトアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (296b) (200 mg) を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 563.2 (M+1) .

10

[1302]

ステップ-3 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- ((2-フェニルアセトアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (296c) の調製

化合物 296c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (2 mL)、THF (15 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- ((2-フェニルアセトアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (296b) (200 mg、0.355 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (34 mg、1.423 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2- ((2-フェニルアセトアミド) メチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (296c) (収量 70 mg、収率 37%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 3H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.52 (s, 2H); MS (ES+) : 535.20 (M+1), (ES-) : 533.20 (M-1) .

20

30

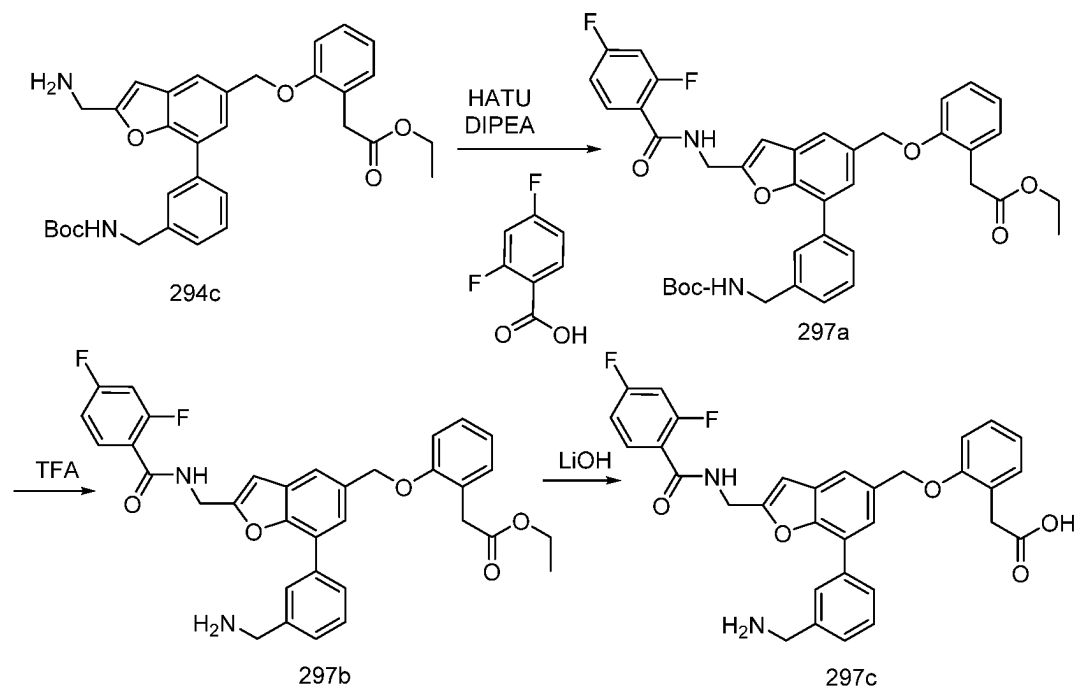
[1303]

スキーム-297

40

50

【化 3 1 5】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(297c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(297a)の調製

化合物297aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF(3 mL)中の2-((2-((2-(アミノメチル)-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(294c)(250 mg、0.459 mmol)及び2,4-ジフルオロ安息香酸(109 mg、0.689 mmol)から、HATU(262 mg、0.689 mmol)及びDIPEA(0.320 mL、1.836 mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(297a)(収量312 mg、収率99%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02(t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75(td, J = 9.0, 7.0 Hz, 3H), 7.63(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.33(m, 4H), 7.33-7.14(m, 4H), 7.10(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 5.22(s, 2H), 4.65(d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.21(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62(s, 2H), 1.39(s, 9H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -106.29(d, J = 9.3 Hz), -109.33(d, J = 9.3 Hz)。

30

40

【1304】

50

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(297b)の調製

化合物297bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(15 mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(297a)(305 mg、0.445 mmol)から、TFA(0.343 mL、4.45 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(297b)(260 mg)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS(ES+): 585.2 (M+1), (ES-): 583.2 (M-1).

10

【1305】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(297c)の調製

化合物297cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(2 mL)、THF(15 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(297b)(148 mg、0.253 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム-水和物(24 mg、1.013 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(297c)(収量15 mg、収率11%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13-9.01(m, 1H), 8.01(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.97(dt, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75(td, J=8.6, 6.7 Hz, 1H), 7.69(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.62-7.48(m, 3H), 7.45-7.35(m, 1H), 7.26-7.16(m, 3H), 7.08(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.94-6.86(m, 1H), 6.85(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.67(d, J=5.8 Hz, 2H), 4.13(s, 2H), 3.58(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -106.16(d, J=10.2 Hz), -109.33; MS(ES+): 557.20 (M+1), (ES-): 555.20 (M-1).

20

30

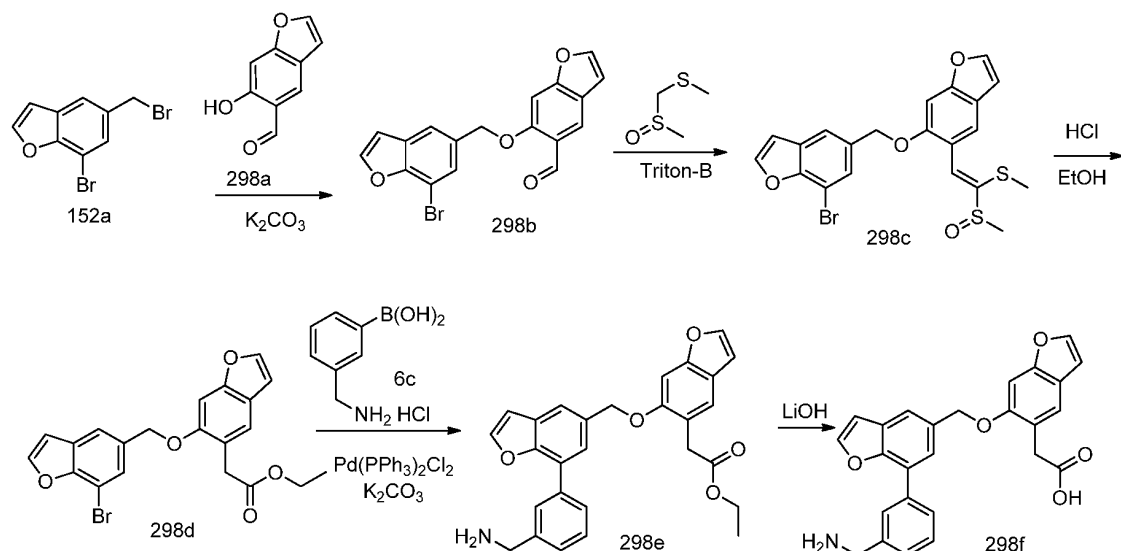
【1306】

スキーム-298

40

50

【化 3 1 6】



10

2-((6-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸(298f)の調製

20

ステップ1: 6-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-カルバルデヒド(298b)の調製

化合物298bは、スキーム152のステップ2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(プロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.413g、4.87mmol)から、DMF(10mL)中の6-ヒドロキシベンゾフラン-5-カルバルデヒド(298a)(790mg、4.87mmol; CAS# 20073-22-7; Tetrahedron Letters, 56(11), 1338-1343; 2015においてSairam, Mudulkar et al.によって報告されている手順に従って調製)、 K_2CO_3 (2.021g、14.62mmol)を使用して、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、6-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-カルバルデヒド(298b)(収量1.73g、収率96%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H).

30

【1307】

ステップ2: 7-ブロモ-5-((5-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)ベンゾフラン-6-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン(298c)の調製

40

化合物298cは、スキーム266のステップ3に報告する手順に従って、THF(40mL)中の6-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-カルバルデヒド(298b)(1.70g、4.58mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(0.910g、7.33mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液、1.041mL、2.290mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((5-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)ベンゾフラン-6-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン(298c)(収量1

50

．78 g、収率81%)を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【1308】

ステップ-3: 2-(6-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル(298d)の調製

化合物298dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(50mL)中の7-ブロモ-5-((5-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)ベンゾフラン-6-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン(298c)(1.7g、3.56mmol)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、3.56mL、14.24mmol)を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(6-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル(298d)(収量1.06g、収率69%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1309】

ステップ-4: 2-(6-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル(298e)の調製

化合物298eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-(6-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル(298d)(475mg、1.107mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(259mg、1.383mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(117mg、0.166mmol)、水(3mL)中の炭酸カリウム(459mg、3.32mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(6-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル(298e)(収量450mg、収率89%)を粘着性物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (tt, J = 3.6, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 456.1 (M+1).

【1310】

ステップ-5: 2-(6-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-

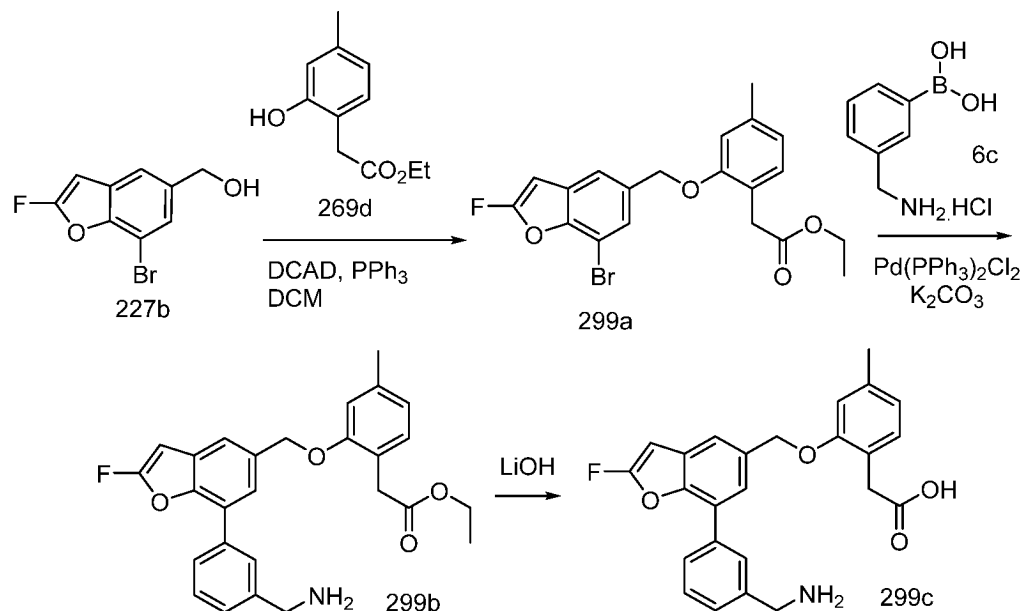
5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸(298f)の調製

化合物298fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(5mL)、THF(10mL)中の2-(6-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸エチル(298e)(450mg、0.988mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(95mg、3.95mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(150g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(6-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-5-イル)酢酸(298f)(収量250mg、収率59%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(s, 3H), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93(dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.85(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63-7.51(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.37(d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86(dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.67(s, 2H); MS(ES⁺): 428.10(M+1), (ES⁻): 426.10(M-1); 分析計算値C₂₆H₂₁NO₅·HCl·H₂O: C, 64.80; H, 5.02; Cl, 7.36; N, 2.91; 実測値: C, 65.00; H, 4.91; Cl, 7.40; N, 3.01.

【1311】

スキーム-299

【化317】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(299c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299a)の調製

化合物299aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(35mL)中の(7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(227b)(600mg、2.449mmol)から、トリフェニルホスフィン(771mg

、2.94 mmol)、2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(269d)(523 mg、2.69 mmol)及びDCM(20 mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1214 mg、3.31 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40 g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299a)(収量425 mg、1.009 mmol、収率41.2%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91(t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.73(ddd, J = 7.4, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.54(d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.01(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.29(s, 3H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -110.46; MS(ES+): 421.00, 423.00(M, M+2)。

[1312]

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299b)の調製

化合物299bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10 mL)中の2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299a)(412 mg、0.978 mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(211 mg、1.125 mmol)、水(2 mL)中のK₂CO₃(406 mg、2.93 mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(103 mg、0.147 mmol)を使用し、100℃で7時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299b)(収量245 mg、収率56%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65(dt, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.61(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.38(m, 1H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.91(m, 1H), 6.77-6.69(m, 1H), 6.44(d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.57(s, 2H), 2.29(s, 3H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.74; MS(ES+): 448.2(M+1), (ES-): 446.1(M-1)。

[1313]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(299c)の調製

化合物299cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(2/10 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299b)(230 mg、0.514 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム水和物(49 mg、2.056 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C-18カラム、150 g、水中の0.1% H

10

20

30

40

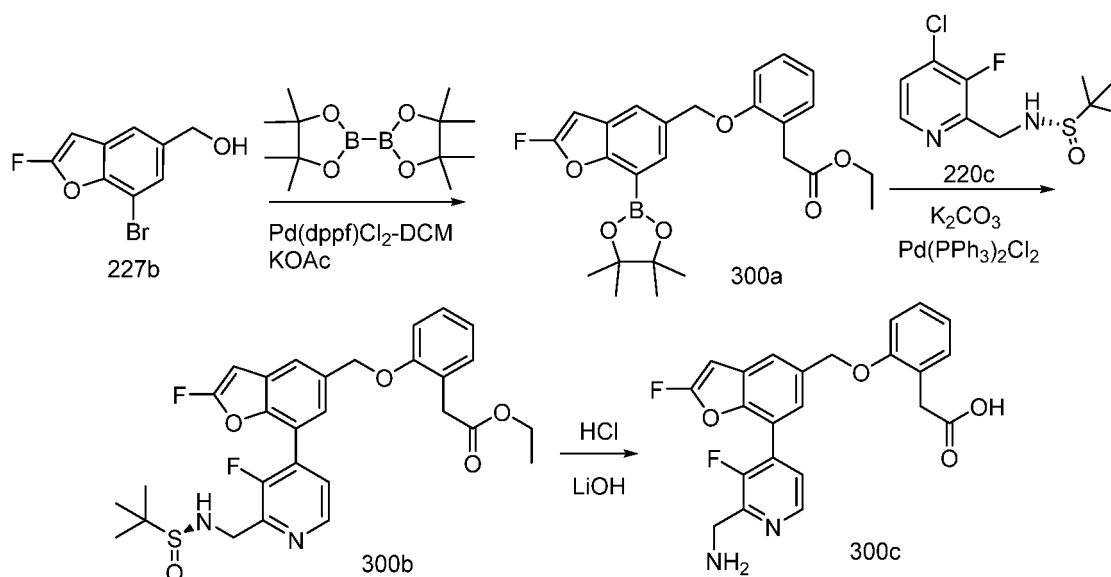
50

Cl水溶液及びアセトニトリルを0～100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(299c)(収量160mg、収率74%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.86(dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.68(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 7.09(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.72(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.45(d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.28(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.57; MS(ES+): 420.10(M+1), (ES-): 418.10(M-1); 分析計算値C₂₅H₂₂FNO₄·HCl·H₂O: C, 63.36; H, 5.32; Cl, 7.48; N, 2.96; 実測値; C, 63.79; H, 5.57; Cl, 7.04; N, 3.03.

【1314】

スキーム-300

【化318】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(300c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(300a)の調製

化合物300aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(227b)(1.00g、2.456mmol)から、無水ジオキサン(25mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.935g、3.68mmol)、酢酸カリウム(0.723g、7.37mmol)及びPd(dppf)Cl₂-DCM(0.201g、0.246mmol)を窒素雰囲気下で使用し、90℃で18時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0～20%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-

イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (300a) (収量910mg、収率82%) を薄茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.69.

【1315】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(300b)の調製

化合物300bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(300a)(450mg、0.991mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(315mg、1.189mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(104mg、0.149mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(411mg、2.97mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、MeOH/DCMを0~15%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(300b)(410mg、73.6%)を茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.33, -127.78; MS (ES+): 557.2 (M+1), 580.2 (M+Na).

【1316】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(300c)の調製

テトラヒドロフラン(10mL)中の2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(300b)(400mg、0.719mmol)の攪拌溶液に、1-4-ジオキサン中の4M HCl(0.359mL、1.437mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応物を濃縮乾固した。残渣をテトラヒドロフラン(10mL)、アセトニトリル(2mL)、水(2mL)中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(86mg、3.59mmol)を加え、室温で48時間攪拌し続けた。反応物を濃縮し、水(5mL)で希釈し、1M HClを使用してpH 4まで酸性化した。分離した固体を濾過によって回収し、逆相カラムクロマトグラフィー

10

20

30

40

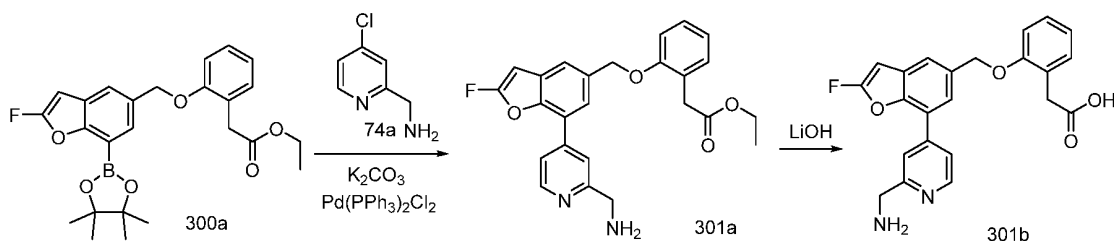
50

(C-18カラム、150 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出)によって精製して、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(300c)(収量125 mg、収率41.0%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 4H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.17, -128.47; MS (ES+): 425.10 (M+1), (ES-): 423.10 (M-1); 分析計算値 C₂₃H₁₈F₂N₂O₄ · 1.25HCl · 1.5H₂O: C, 55.58; H, 4.51; Cl, 8.92; N, 5.64; 実測値: C, 55.62; H, 4.49; Cl, 8.83; N, 5.69.

【1317】

スキーム-301

【化319】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(301b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(301a)の調製

化合物301aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20 mL)中の2-(2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(300a)(840 mg、1.849 mmol)から、4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(316 mg、2.219 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(195 mg、0.277 mmol)及び水(2 mL)中のK₂CO₃(767 mg、5.55 mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 g、MeOH/DCMを0~15%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(301a)(収量324 mg、0.746 mmol、収率40.3%)を濃厚なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 5.7, 1.7 Hz, 3H), 7.25 (ddd, J = 14.3, 7.3, 1.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H),

3.94 (dd, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 4H), 3.64 (s, 2H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111.27; MS (ES+): 435.1 (M+1).

【1318】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(301b)の調製

化合物301bは、スキーム-300のステップ-3に報告する手順に従って、THF (10 mL)、ACN (2 mL)、水 (2 mL) 中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(301a) (320 mg、0.737 mmol) から、水酸化リチウム-水和物 (71 mg、2.95 mmol) を使用し、48時間室温で攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、150 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(301b) (収量88 mg、収率29%) の塩酸塩を薄黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 - 8.72 (m, 1H), 8.54 (s, 3H), 8.07 - 7.95 (m, 1H), 7.92 (dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.1, 6.5$ Hz, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.31 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111.13 (d, $J = 3.1$ Hz); MS (ES+): 407.10 (M+1), (ES-): 405.10 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1.65\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 54.96; H, 4.94; Cl, 11.64; N, 5.57; 実測値; C, 54.90; H, 5.02; Cl, 11.73; N, 5.54.

【1319】

スキーム-302

10

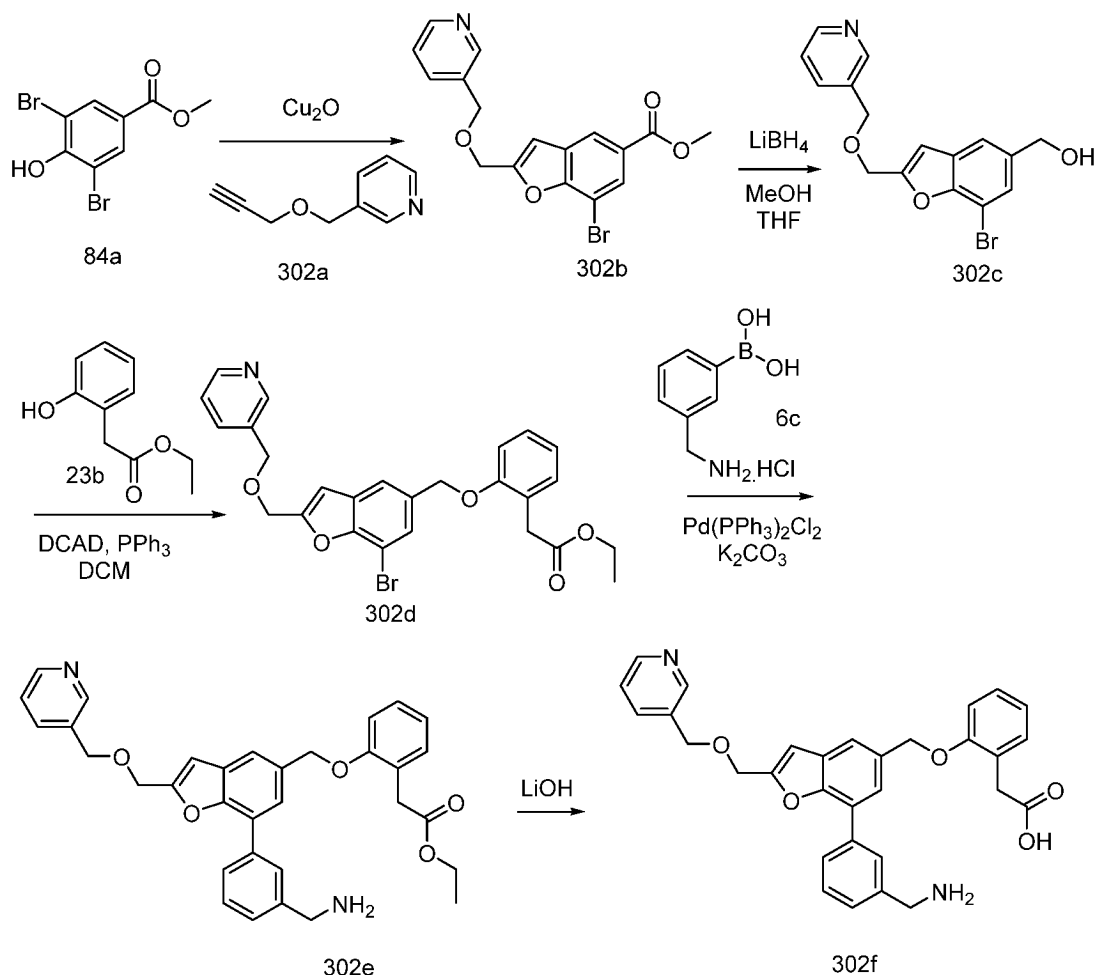
20

30

40

50

【化 3 2 0】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(302f)の調製
 ステップ1: 7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(302b)の調製

化合物302bは、スキーム55のステップ1に報告する手順に従って、ピリジン(20 mL)中の3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(84a)(4.2 g、13.55 mmol)から、3-((プロパー-2-イン-1-イルオキシ)メチル)ピリジン(302a)(2.194 g、14.91 mmol; CAS # 72421-08-0; Faming Zhuanli Shenqing, 104945456, 30 Sep 2015においてFu, Boqiao et al.によって報告されている手順に従って調製)、酸化銅(I)(0.970 g、6.78 mmol)を使用し、50℃で18時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40 g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(302b)(収量3.2 g、収率63%)を薄茶色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.39 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); MS (ES+): 37

6.0, 378.0 (M, M+2).

【1320】

ステップ-2: (7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(302c)の調製

化合物302cは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(30mL)中の7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(302b)(1.5g、3.99mmol)から、LiBH₄(6.98mL、13.96mmol、THF中2M溶液)及びMeOH(0.565mL、13.96mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAc]によって精製することで、(7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(302c)(収量935mg、収率67%)を白色の半固体として得た。MS(ES⁺): 348.0, 350.0 (M, M+2).

【1321】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(302d)の調製

化合物302dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の(7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(302c)(450mg、1.292mmol)から、トリフェニルホスフィン(407mg、1.551mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(279mg、1.551mmol)及びDCM(10mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、641mg、1.745mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(302d)(収量179mg、収率27%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1322】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(302e)の調製

化合物302eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(2-((7-ブロモ-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(302d)(170mg、0.333mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(62mg、0.333mmol)、水(2mL)中のK₂CO₃(138mg、1.0mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(35mg、0.050mmol)を使用し、100℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~90%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(302e)(収量25mg、収率1y%)を油として得た。MS(ES⁺): 537.3 (M+1), 579

. 2 (M + Na) .

【1323】

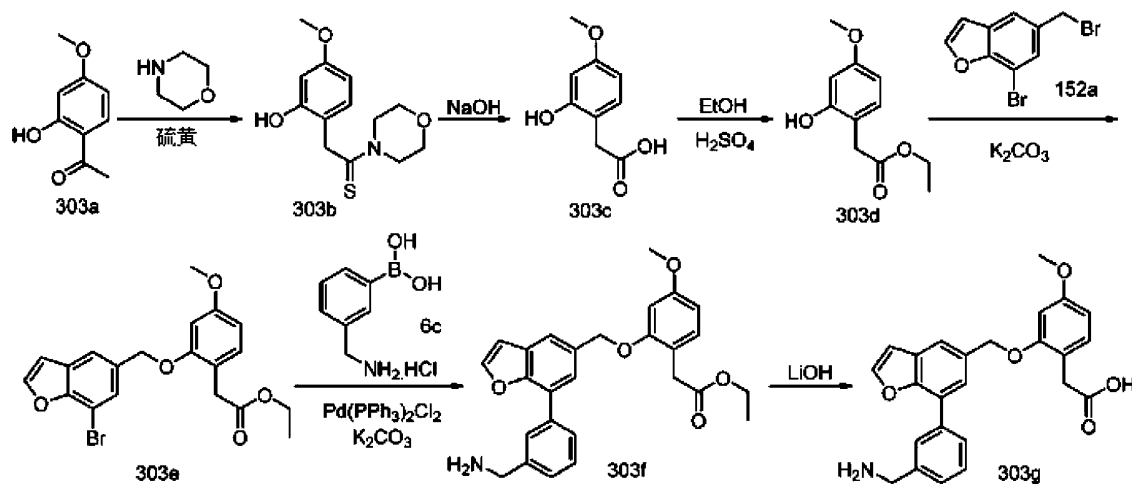
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル酢酸(302f)の調製

化合物302fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(1/5mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル酢酸エチル(302e)(25mg、0.047mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(5mg、0.186mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C-18カラム、30g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシフェニル酢酸(302f)(1.5mg)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36-8.16(m, 4H), 7.94(d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.95-7.83(m, 2H), 7.74(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67-7.57(m, 2H), 7.58-7.46(m, 2H), 7.24(t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.08(d, J = 12.1 Hz, 2H), 6.91(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.75(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.15(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60(s, 2H); MS(ES⁺): 509.2(M+1), (ES⁻): 507.1(M-1).

【1324】

スキーム-303

【化321】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸(303g)の調製

ステップ-1: 2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン(303b)の調製

化合物303bは、スキーム-265のステップ-1に報告する手順に従って、N-メチル-2-ピロリジノン(6mL)中の1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)エタノン(303a)(2g、12.04mmol)から、硫黄粉末(0.772g、24.07mmol)、モルホリン(2.076mL、24.07mmol)を使用し、1

30℃で10時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-モルホリノエタントニオン(303b)(収量1.8g、収率56%)を黒っぽいシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75-9.64(m, 1H), 7.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38(d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.22(dd, J = 5.7, 4.2 Hz, 2H), 4.05-4.01(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.64(dt, J = 6.0, 4.3 Hz, 4H), 3.44-3.37(m, 2H); MS(ES+): 268.1(M+1), (ES-): 266.1(M+Na)

【1325】

ステップ-2: 2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸(303c)の調製
化合物303cは、スキーム-265のステップ-2に報告する手順に従って、エタノール(20mL)及び水(5mL)中の2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-モルホリノエタントニオン(303b)(1.79g、6.70mmol)から、水酸化ナトリウム(1.379g、34.5mmol)を使用し、還流下で10時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸(303c)(収量1.1g、収率90%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00(s, 1H), 9.43(s, 1H), 6.97(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.36(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.32(dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.37(s, 2H).

【1326】

ステップ-3: 2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d)の調製

化合物303dは、スキーム-265のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸(303c)(1.1g、6.04mmol)から、硫酸(0.354mL、6.64mmol)を使用し、還流下で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d)(収量1.01g、収率80%)を無色の油として得た。

【1327】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303e)の調製

化合物303eは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.379g、4.76mmol)から、DMF(10mL)中の2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d)(1g、4.76mmol)、K₂CO₃(1.972g、14.27mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303e)(収量1.95g、収率98%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17-7.04(m, 2H), 6.66(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.01(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.53(s, 2H), 1.07(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1328】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303f)の調製

化合物 303 f は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (60 mL) 中の 2- (2- ((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (303 e) (1.94 g、4.63 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニル硼酸塩酸塩 (6 c) (1.301 g、6.94 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0.487 g、0.694 mmol)、水 (10 mL) 中の炭酸カリウム (1.918 g、13.88 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM 中 DMA-80 を 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (303 f) (収量 1.276 g、収率 62%) を茶色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 446.2 (M+1).

[1329]

ステップ 6: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸 (303 g) の調製

化合物 303 g は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL)、THF (15 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (303 f) (1.26 g、2.83 mmol) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (0.271 g、11.31 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (250 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸 (303 g) (収量 952 mg、収率 81%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 3H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (s, 2H); MS (ES+): 518.10 (M+1), (ES-): 416.10 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₃NO₅·HCl·1.5H₂O: C, 62.43; H, 5.66; N, 2.91; 実測値: C, 62.56; H, 5.53; N, 2.90.

[1330]

スキーム 304

10

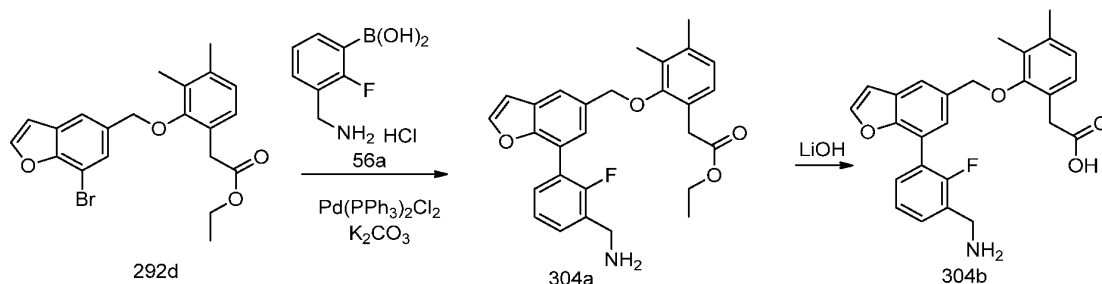
20

30

40

50

【化 3 2 2】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸(304b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル(304a)の調製

化合物304aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル(292d)(390mg、0.935mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(307mg、1.495mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(98mg、0.140mmol)、水(3mL)中の炭酸カリウム(387mg、2.80mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル(304a)(収量268mg、収率62%)を無色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81(d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.61(td, $J = 7.4, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52-7.39(m, 2H), 7.32(t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.08(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.01(d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.93(d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.86(s, 2H), 3.97(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.84(s, 2H), 3.64(s, 2H), 2.23(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.91(d, $J = 13.0\text{ Hz}$, 2H), 1.03(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121.90; MS(ES+): 462.2(M+1), (ES-): 460.1(M-1).

20

30

【1331】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸(304b)の調製

化合物304bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(2mL)、THF(10mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル(304a)(260mg、0.563mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(54.0mg、2.253mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(40g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジ

40

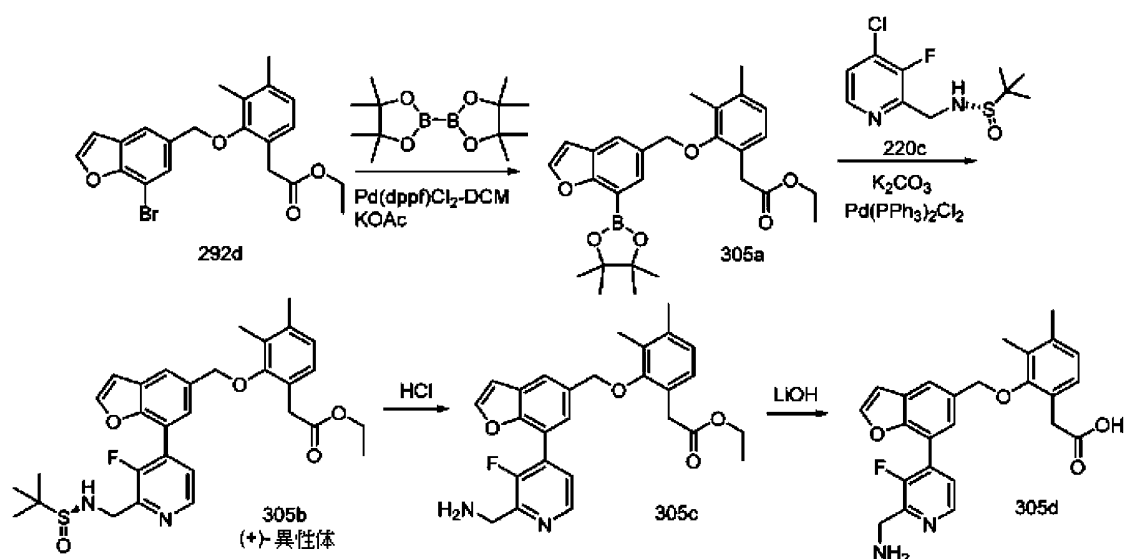
50

メチルフェニル) 酢酸 (304b) (収量 210 mg、収率 86%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 – 8.89 (m, 4H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dtd, J = 10.9, 7.4, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.60 (t, J = 7.1 Hz); MS (ES+): 434.2.10 (M+1), (ES-): 432.2 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₄FNO₄·HCl·0.75 H₂O: C, 64.60; H, 5.53; Cl, 7.33; N, 2.90; 実測値: C, 64.75; H, 5.34; Cl, 7.38; N, 2.94.

[1332]

スキーム-305

[化323]



2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸(305d)の調製

ステップ-1: 2-(3,4-ジメチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(305a)の調製

化合物 305a は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル(292d) (1.00 g、2.396 mmol) から、無水ジオキサン (15 mL) 中のビス(ピナコラト)ジボロン (0.913 g、3.59 mmol)、酢酸カリウム (0.706 g、7.19 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.098 g、0.120 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で18時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(3,4-ジメチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(305a) (430 mg、39%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d

, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), $7.04 - 6.89$ (m, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.02 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.11 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+): 487.2 (M+N a).

【1333】

ステップ-2: (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 3, 4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305b) の調製

化合物305bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキササン (20mL) 中の2 - (3, 4-ジメチル-2 - ((7 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (305a) (400mg、0.861mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (342mg、1.292mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (91mg、0.129mmol) 及び水 (2.4mL) 中の K_2CO_3 (357mg、2.58mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、 100°C で20時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24g、MeOH/DCMを0~15%で用いる溶出) によって精製することで、(+)-(S)-2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 3, 4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305b) (410mg、74%) を茶色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (dd, $J = 4.9, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.42 (dd, $J = 5.8, 2.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.96 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.03 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+): 467.2 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +40.0$ ($c = 0.33$, MeOH).

【1334】

ステップ-3: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 3, 4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305c) の調製

THF (13mL) 中の (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 3, 4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305b) (420mg、0.741mmol) の攪拌溶液に、HCl (3M水溶液) (0.741mL、2.223mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25gジクロロメタン中DMA 80による溶出) によって精製して2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 3, 4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305c) (収量120mg、収率35%) を茶色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.12 (d,

$J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), $4.06 - 3.90$ (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.98 (s, 0H), 1.02 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+): 463.2 (M+1).

【1335】

ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸 (305d) の調製

化合物305dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (5 mL)、THF (5 mL) 中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305c) (120 mg、0.259 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム (67 mg、1.557 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (150 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸 (305d) (収量56 mg、収率50%) の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.57 (s, 4H), 8.13 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.57; MS (ES+): 435.2 (M+1), (ES-): 433.2 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1.25\text{HCl} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 58.70; H, 5.47; Cl, 8.66; N, 5.48; 実測値: C, 58.60; H, 5.35; Cl, 8.93; N, 5.51.

【1336】

ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸 (305d) の調製

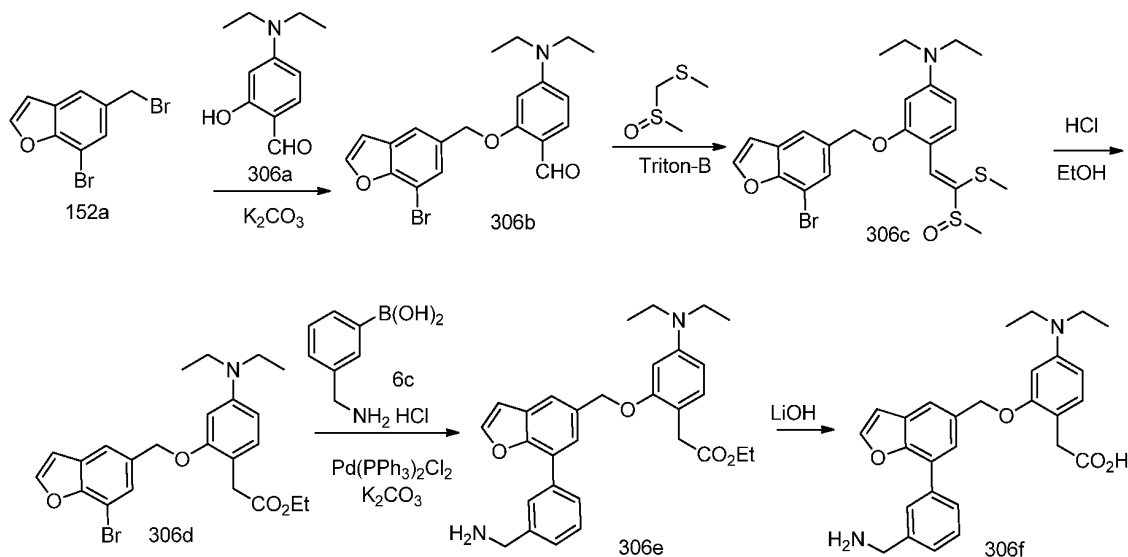
化合物305dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (5 mL)、THF (5 mL) 中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸エチル (305c) (120 mg、0.259 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム (67 mg、1.557 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (150 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3,4-ジメチルフェニル)酢酸 (305d) (収量56 mg、収率50%) の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.57 (s, 4H), 8.13 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.48 - 4.29 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.

2.3 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.57; MS (ES+): 435.2 (M+1), (ES-): 433.2 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 1.25\text{HCl} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 58.70; H, 5.47; Cl, 8.66; N, 5.48; 実測値: C, 58.60; H, 5.35; Cl, 8.93; N, 5.51.

【1337】

スキーム-306

【化324】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル酢酸(306f)の調製

ステップ-1: 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-(ジエチルアミノ)ベンズアルデヒド(306b)の調製

化合物306bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(2-(ジエチルアミノ)フェニル)ベンゾフラン(152a)(1.5g、5.17mmol)から、DMF(20mL)中の4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(306a)(1.0g、5.17mmol; CAS#17754-90-4)、 K_2CO_3 (2.146g、15.52mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~20% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-(ジエチルアミノ)ベンズアルデヒド(306b)(収量1.79g、収率86%)を油状の淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 6H); MS (ES+): 402/404 (M+1).

【1338】

ステップ-2: 3-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-N,N-ジエチル-4-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)アニリン(306c)の調製

化合物306cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF

(40 mL) 中の 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)ベンズアルデヒド (306b) (1.79 g, 4.45 mmol) から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (2.211 g, 17.80 mmol)、Triton-B (40%メタノール溶液、1.005 mL、2.225 mmol) を使用し、還流下で3日間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 g、ヘキサン中0~40% EtOAc による溶出)によって精製することで、3-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-N,N-ジエチル-4-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)アニリン (306c) を濃厚な黄色の油 (1.24 g) として得た。MS (ES+) 508/510 (M+1)。

10

【1339】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸エチル (306d) の調製

化合物 306d は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (20 mL) 中の 3-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-N,N-ジエチル-4-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)アニリン (306c) (1.24 g、ステップ-2 から) から、HCl (1,4-ジオキサン中 4 M、5.56 mL、22.25 mmol) を使用し、還流下で3日間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 g、0~8% 酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸エチル (306d) (収量 96 mg、収率 5%) を無色透明の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.29 (q, J = 7.8, 7.0 Hz, 4H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ES+): 460/462 (M+1)。

20

30

【1340】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸エチル (306e) の調製

化合物 306e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸エチル (306d) (92 mg、0.200 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (94 mg、0.500 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (21.04 mg、0.030 mmol)、水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (0.182 mL、0.600 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、DCM 中 0~5% MeOH による溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸エチル (306e) (収量 48 mg、収率 49%) を無色透明の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, J =

40

50

8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.31 – 3.28 (m, 4H), 1.06 – 0.99 (m, 9H); MS (ES+): 487 (M+1).

【1341】

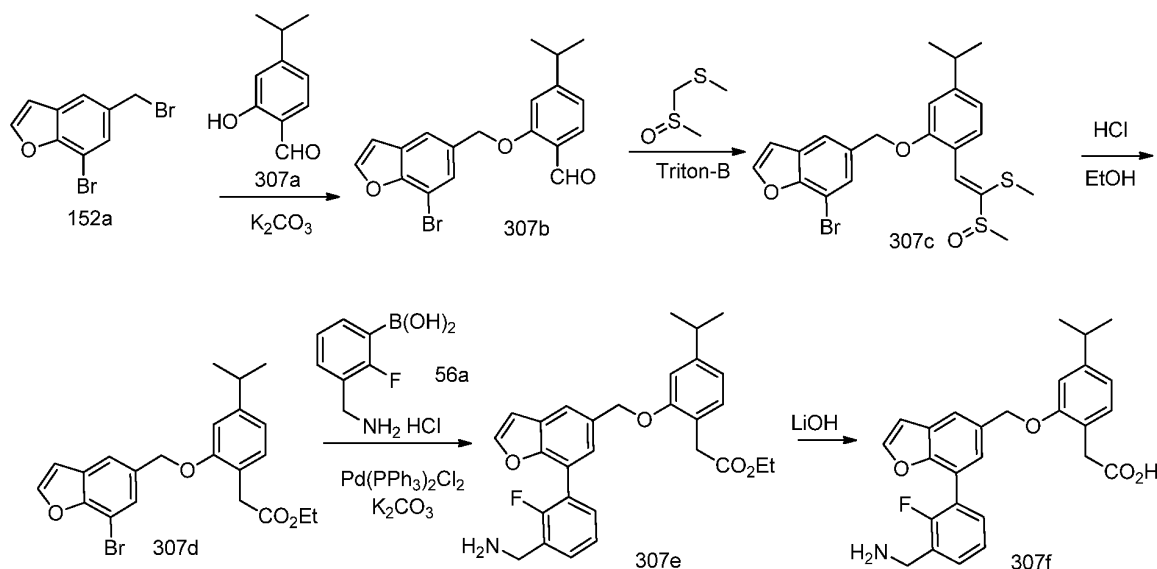
ステップ5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸(306f)の調製

化合物306fは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸エチル(306e) (48 mg、0.099 mmol) から、水酸化リチウムの2 M水溶液 (0.247 mL、0.493 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ジエチルアミノ)フェニル)酢酸(306f) (収量19 mg、収率42%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.54 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 6H); MS (ES+): 459 (M+1), (ES-): 457 (M-1).

【1342】

スキーム-307

【化325】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸(307f)の調製

ステップ1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルベンズアルデヒド(307b)の調製

化合物307bは、スキーム152のステップ2に報告する手順に従って、7-ブ

ロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.766g、6.09mmol)から、DMF(20mL)中の2-ヒドロキシ-4-イソプロピルベンズアルデヒド(307a)(1.0g、6.09mmol; CAS#536-23-3)、 K_2CO_3 (2.53g、18.27mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~5% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルベンズアルデヒド(307b)(収量2.00g、収率88%)を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35(d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14(dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.86(t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.13(dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 2.96(p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.22(dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 6H); MS(ES+): 395/397(M+N a).

【1343】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((5-イソプロピル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(307c)の調製

化合物307cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルベンズアルデヒド(307b)(970mg、2.60mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(517mg、4.16mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液、0.587mL、1.299mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((5-イソプロピル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(307c)(0.97g)を濃厚な黄色のシロップ状物質として得た。MS(ES+): 479/481(M+1).

【1344】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307d)の調製

化合物307dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の7-ブロモ-5-((5-イソプロピル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(307c)(0.97g、ステップ-2から)から、HCl(1, 4-ジオキサン中4M、1.949mL、7.80mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、0~5%酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307d)(収量0.63g、収率56%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14(t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.06(m, 2H), 6.98(d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.79(dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.01(qd, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.86(p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.21(d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.19(d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.07(td, J = 7.1, 1.8 Hz, 3H); MS(ES+) 431/433(M+1).

【1345】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307e)の調製

化合物307eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(7-ブromoベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307d)(150mg、0.348mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(107mg、0.522mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(24mg、0.035mmol)、2M K_2CO_3 水溶液(0.522mL、1.043mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中0~3% MeOHによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307e)(101mg)を無色透明の油として得た。MS (ES+): 476 (M+1)。

10

【1346】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸(307f)の調製

20

化合物307fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307e)(101mg、上記ステップ-4から)から、水酸化リチウムの2M水溶液(0.422mL、1.391mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸(307f)(収量76mg、収率49%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.94-2.80 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). ^{19}F NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.44; MS (ES+): 448 (M+1), (ES-): 446 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 65.19; H, 5.77; Cl, 7.13; N, 2.82; 実測値: C, 65.36; H, 5.61; Cl, 7.46; N, 2.99。

30

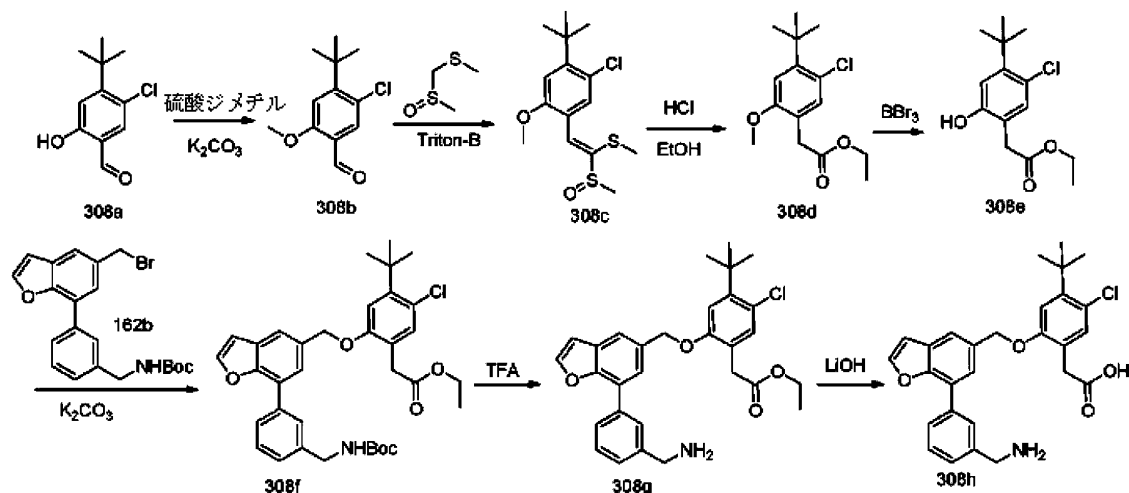
40

【1347】

スキーム-308

50

【化 3 2 6】



2-((4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxyphenyl)methyl)-1-(4-aminophenyl)ethan-1-one (308h) の調製

ステップ-1: 4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxybenzaldehyde (308b) の調製

アセトン (10 mL) 中の 4-tert-butyl-5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (308a) (1 g、4.70 mmol)、硫酸ジメチル (0.491 mL、5.17 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (3.90 g、28.2 mmol) を加え、還流下で 2 時間加熱した。反応物を濃縮してアセトンを除去し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (2 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製して、4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxybenzaldehyde (308b) (収量 298 mg、収率 28%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). MS (ES+): 227.1 (M+1).

【1348】

ステップ-2: (2-((4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxyphenyl)methyl)-1-(4-aminophenyl)ethan-1-one) (308c) の調製

化合物 308c は、スキーム 266 のステップ-3 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxybenzaldehyde (308b) (295 mg、1.301 mmol) から、メチル (メチルスルフィニル) スルファン (259 mg、2.082 mmol)、Triton-B (40% メタノール溶液) (0.296 mL、0.651 mmol) を使用し、還流下で 12 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、(2-((4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxyphenyl)methyl)-1-(4-aminophenyl)ethan-1-one) (308c) (収量 237 mg、収率 55%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

【1349】

ステップ-3: 2-((4-tert-butyl-5-chloro-2-methoxyphenyl)methyl)-1-(4-aminophenyl)ethan-1-one (308d) の調製

10

20

30

40

50

化合物 308 d は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (10 mL) 中の 2-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル (メチル)スルファン (308 c) (290 mg、0.871 mmol) から、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M) (0.871 mL、3.48 mmol) を使用し、還流下で 12 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)酢酸エチル (308 d) (収量 170 mg、収率 69%) を透明なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1350】

ステップ-4: 2-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (308 e) の調製

化合物 308 e は、スキーム-257 のステップ-5 に報告する手順に従って、ジクロロメタン (5 mL) 中の 2-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)酢酸エチル (308 d) (170 mg、0.597 mmol) から、三臭化ホウ素 (0.226 mL、2.388 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (308 e) (収量 84 mg、収率 52%) を透明なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES+) : 271.1 (M+1).

【1351】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)-5-クロロフェニル)酢酸エチル (308 f) の調製

化合物 308 f は、スキーム-152 のステップ-2 に報告する手順に従って、3-(5-(ブロモメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (162 b) (135 mg、0.325 mmol) から、DMF (5 mL) 中の 2-(4-(tert-ブチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (308 e) (80 mg、0.295 mmol)、K₂CO₃ (123 mg、0.886 mmol) を使用し、室温で 12 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)-5-クロロフェニル)酢酸エチル (308 f) (収量 141 mg、収率 79%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 3H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1352】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)-5-クロロフェニル)酢酸エチル (308 g) の調製

10

20

30

40

50

化合物 308 g は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4- (tert-ブチル) -5-クロロフェニル) 酢酸エチル (308 f) (135 mg、0.223 mmol) から、TFA (0.343 mL、4.45 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4- (tert-ブチル) -5-クロロフェニル) 酢酸エチル (308 g) (113 mg) を得た。MS (ES+) : 506.2 (M+1) .

【1353】

ステップ7 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4- (tert-ブチル) -5-クロロフェニル) 酢酸 (308 h) の調製

化合物 308 h は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (2 mL)、THF (2 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4- (tert-ブチル) -5-クロロフェニル) 酢酸エチル (308 g) (113 mg、0.223 mmol) から、水 (0.4 mL) 中の水酸化リチウム (22 mg、0.893 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (15 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4- (tert-ブチル) -5-クロロフェニル) 酢酸 (308 h) (収量 30 mg、収率 28%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+) : 478.1 (M+1), (ES-) : 476.1 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₈ClNO₄ · 1.25 H₂O · HCl : C, 62.63; H, 5.91; N, 2.61; 実測値 : C, 62.59; H, 5.85; N, 2.70.

【1354】

スキーム-309

10

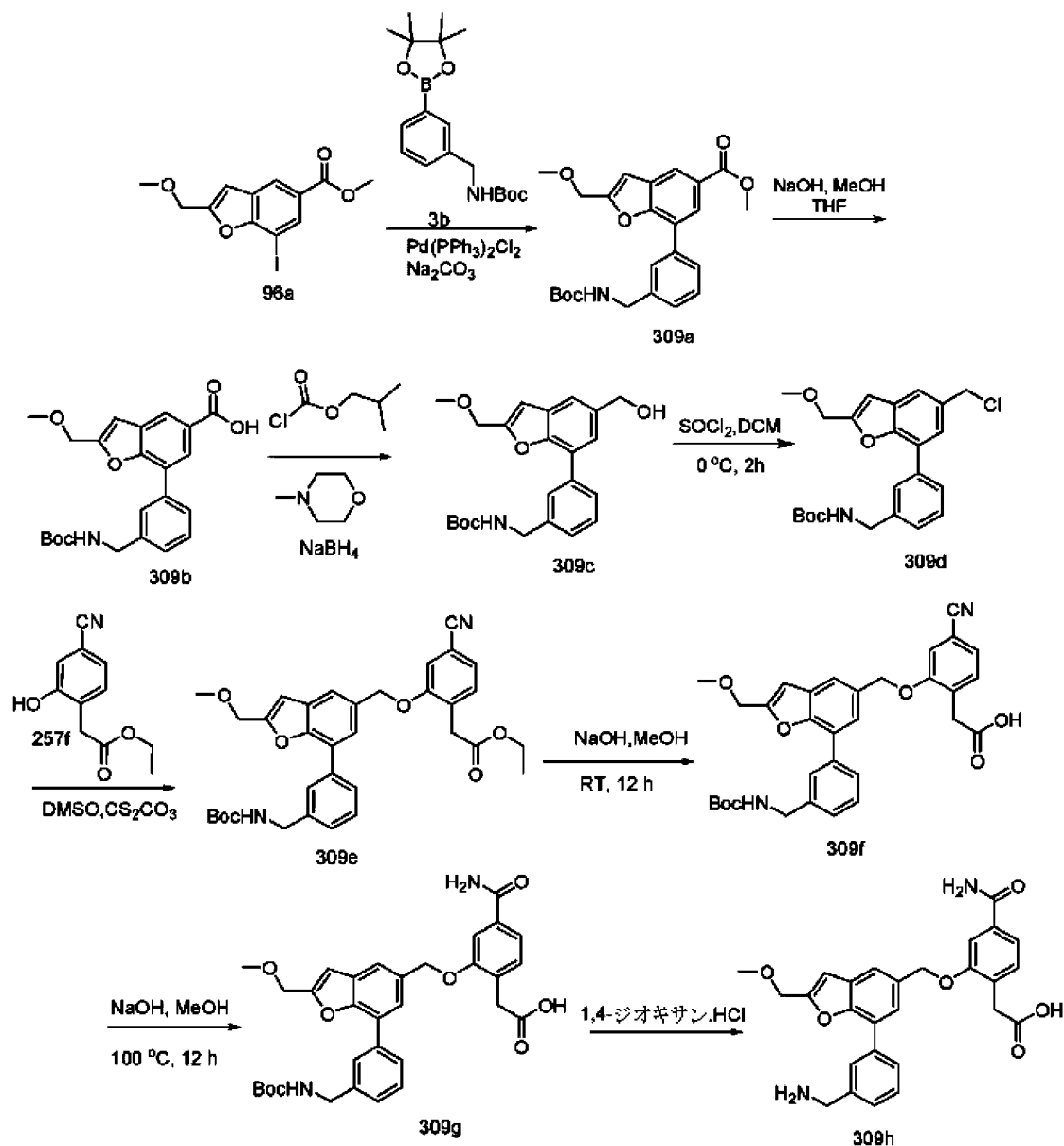
20

30

40

50

【化 3 2 7】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸 (309h) の調製
 ステップ-1: 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (309a) の調製

化合物 309a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、1,4-ジオキサン (10.0 mL) 中の 7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (96a) (500 mg、1.44 mmol) から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3b) (625 mg、1.87 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.15 g、0.216 mmol)、 K_3PO_4 (919 mg、4.33 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、 90°C で 12 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、*n*-ヘプタン中 0~30% *E*tOAc による溶出) によって精製することで、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-

カルボン酸メチル (309a) (200mg、32%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

【1355】

ステップ-2: 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸 (309b) の調製

化合物309bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、THF (13mL) MeOH (39mL) 中の7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (309a) (1.3g、3.05mmol) から、水酸化ナトリウムの水溶液 (13.0mL、0.36g、9.16mmol) を使用して、調製した。これをワークアップすることで、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸 (309b) (1.2g、95.45%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.01 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

【1356】

ステップ-3: 3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (309c) の調製

化合物309cは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-カルボン酸 (309b) (1.2g、2.91mmol) から、THF (24mL) 中のN-メチルモルホリン (0.35g、3.49mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.47g、3.49mmol) 及び水 (10mL) 中のNaBH₄ (0.33g、8.74mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン中0~30% EtOAcによる溶出) によって精製することで、3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (309c) (1.0g、86%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。

【1357】

ステップ-4: 3-(5-(クロロメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (309d) の調製

化合物309dは、スキーム-257のステップ-4に報告する手順に従って、DCM (16mL) 中の3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (309c) (0.8g、2.01mmol) から、SOCl₂ (0.47g、4.02mmol) を使用し、0℃で2時

間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、3-(5-(クロロメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(309d)(0.8g、96%)を油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.56(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53-7.39(m, 3H), 7.28(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 4.63(d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 4.22(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.32(s, 3H), 1.40(s, 9H)。

【1358】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-シアノフェニル)酢酸エチル(309e)の調製

化合物309eは、スキーム-257のステップ-6に報告する手順に従って、DMSO(7mL)中の3-(5-(クロロメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(309d)(0.7g、1.68mmol)から、2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(257f)(0.35g、1.7mmol)、Cs₂CO₃(0.58g、1.68mmol)を使用し、室温で24時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中0~10% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-シアノフェニル)酢酸エチル(309e)(0.5g、51%)を油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81-7.59(m, 4H), 7.59-7.25(m, 6H), 7.10-6.93(m, 1H), 5.30(s, 2H), 4.66-4.44(m, 2H), 4.24(s, 2H), 3.89(m, 2H), 3.72(dm, 2H), 3.37(s, 3H), 1.40(s, 9H), 0.95(t, 3H)。

【1359】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-シアノフェニル)酢酸(309f)の調製

化合物309fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-シアノフェニル)酢酸エチル(309e)(0.5g、0.85mmol)から、水(5mL)中のNaOH(0.102g、2.56mmol)の溶液を使用し、100℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-シアノフェニル)酢酸(309f)(0.32g、67%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.67(m, 3H), 7.58(d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.53-7.36(m, 4H), 7.30(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 5.32(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.38(s, 9H); MS(ES-): 555.2(M-1)。

【1360】

ステップ-7: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-カルバモイルフェニル)酢酸(309g)の調製

化合物309gは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(

10

20

30

40

50

3 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-シアノフェニル) 酢酸 (309f) (0.3 g, 0.53 mmol) から、水 (3 mL) 中の NaOH (0.043 g, 1.70 mmol) の溶液を使用し、100℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (309g) (0.19 g, 61%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (s, 3H), 7.61 (s, 2H), 7.54 - 7.23 (m, 6H), 6.98 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

【1361】

ステップ-8: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) - 2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (309h) の調製

化合物 309h は、スキーム-257 のステップ-10 に報告する手順に従って、1, 4-ジオキサン (1.8 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (309g) (0.18 g, 0.31 mmol) から、室温で 1, 4-ジオキサン・HCl (28%、1.8 mL) を加え、2時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) - 2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (309h) (0.025 g, 16%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 3H), 8.02 - 7.89 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.66 - 7.26 (m, 7H), 7.01 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). これを逆相カラムクロマトグラフィー [C18 スチール製カラム、250 mm × 30 mm、水 (0.1% TFA 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製して、化合物 309h 14 mg を TFA 塩として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); MS (ES+): 475.20 (M+1).

【1362】

スキーム-310

10

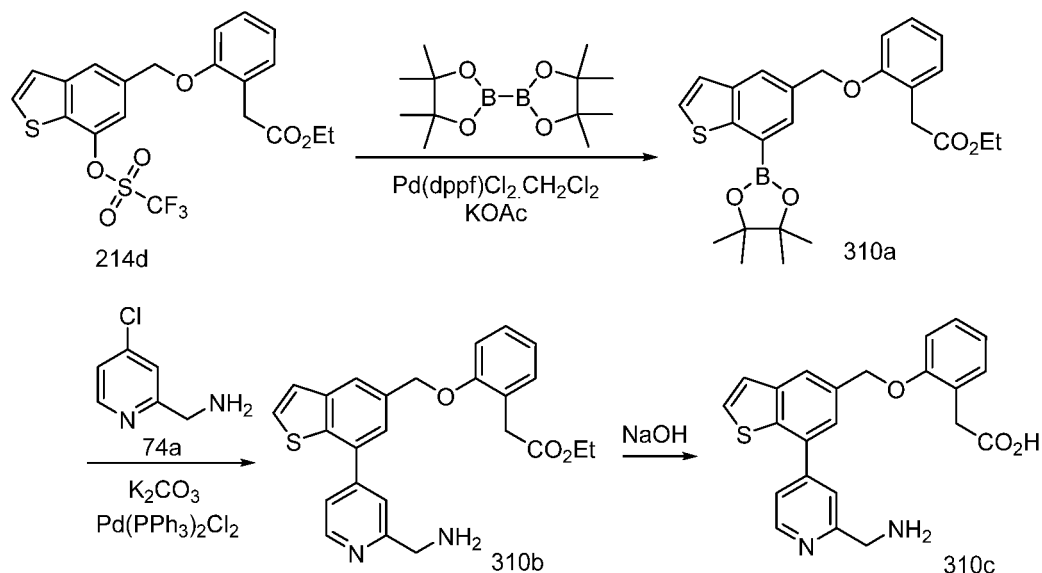
20

30

40

50

【化 3 2 8】



2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(310c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(310a)の調製

化合物310aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((2-((7-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(214d)(200mg、0.422mmol)から、無水ジオキサン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(161mg、0.632mmol)、酢酸カリウム(124mg、1.265mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(34mg、0.042mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(310a)(収量118mg、収率62%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 8.00(dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1H), 7.33(d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25-7.19(m, 2H), 7.00-6.90(m, 2H), 5.20(s, 2H), 4.11(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 1.41(s, 12H), 1.16(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1363】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(310b)の調製

化合物310bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(310a)(118mg、0.261mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(41mg、0.287mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(18mg

、0.026 mmol) 及び水 (1.0 mL) 中の K_2CO_3 (108 mg、0.783 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100 °C で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中 0 ~ 10 % MeOH による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (310b) (47 mg) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 433 (M+1)。

【1364】

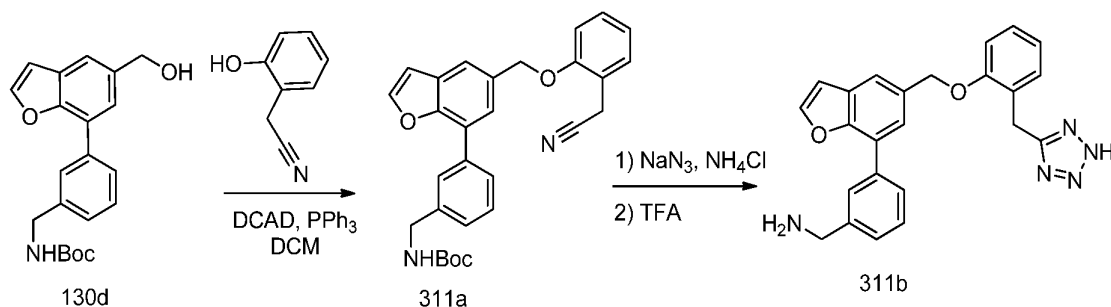
ステップ-3 : 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (310c) の調製

化合物 310c は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 水 (1 mL) 中の 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (310b) (47 mg、上記ステップ-2 から) から、NaOH (52 mg、1.304 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、アセトニトリル中水を 0 ~ 60 % で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (310c) (収量 30 mg、収率 28 %) の HCl 塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.55 – 8.30 (m, 3H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 3.61 (s, 2H); MS (ES+) : 405 (M+1), (ES-) : 403 (M-1)。

【1365】

スキーム-311

【化329】



(3-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)メタンアミン (311b) の調製

ステップ-1 : 3-(5-(2-(シアノメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (311a) の調製

化合物 311a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (130d) (500 mg、1.415 mmol) から、トリフェニルホスフィン (408 mg、1.556 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトニトリル (188 mg、1.415 mmol) 及び DCM (20 mL) 中のジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、571 mg、1

・556 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、3-(5-(2-(シアノメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (311a) (740 mg) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) 491.2 (M + Na);

[1366]

ステップ-2: (3-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)メタンアミン (311b) の調製
DMF (15 mL) 中の 3-(5-(2-(シアノメチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (311a) (740 mg、1.58 mmol) の溶液に、塩化アンモニウム (211 mg、3.95 mmol)、アジ化ナトリウム (308 mg、4.74 mmol) を加え、窒素下、100℃で6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (30 mL) で希釈し、2 M 塩酸を使用して pH を 5 に調整した。反応混合物を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、3-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチルの粗製物を得た。粗製材料を DCM (20 mL) 中に取り、TFA (2.43 mL、31.6 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 DMA80 を 0~100% で用いる溶出] によって精製し、続いて、分取逆相カラムクロマトグラフィー [C18 スチール製カラム、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] を使用する精製によって、(3-(5-(2-(2H-テトラゾール-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン-7-イル)フェニル)メタンアミン (311b) (収量 25 mg、収率 4%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 3H, D₂O 交換可能), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.90 (dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H); MS (ES+): 412.1 (M+1); (ES-): 410.1 (M-1).

[1367]

スキーム-312

10

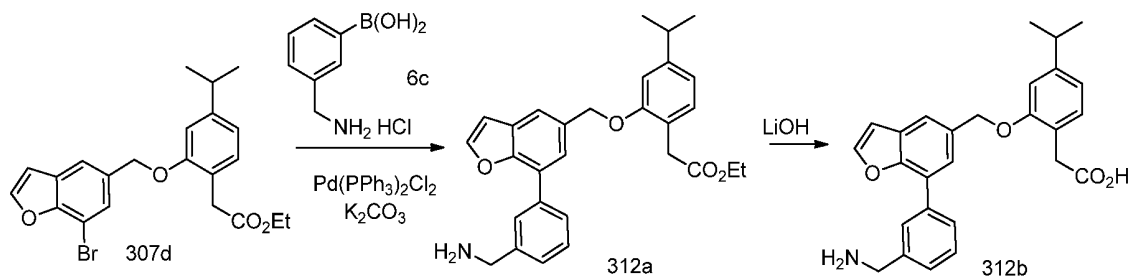
20

30

40

50

【化 3 3 0】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸(312b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(312a)の調製

化合物312aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(307d)(150mg、0.348mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(98mg、0.522mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(24mg、0.035mmol)、2M K_2CO_3 水溶液(0.522mL、1.043mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中0~3%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(312a)(115mg)を得、これを更に精製することなく、次の反応に使用した。MS(ES+): 458(M+1)。

20

【1368】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸(312b)の調製

化合物312bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸エチル(312a)(115mg、上記ステップ-4から)から、2.5M LiOH(0.417mL、1.043mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-イソプロピルフェニル)酢酸(312b)(収量70mg、収率47%)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.11(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 8.01(d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.94(dt, $J = 7.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.78(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.67(d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.60(t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.54(dt, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.11(d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.08(s, 1H), 7.00(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.78(dd, $J = 7.7, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.26(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.86(p, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 1.21(s, 3H), 1.19(s, 3H); MS(ES+): 430(M+1), (ES-): 428(M-1)。

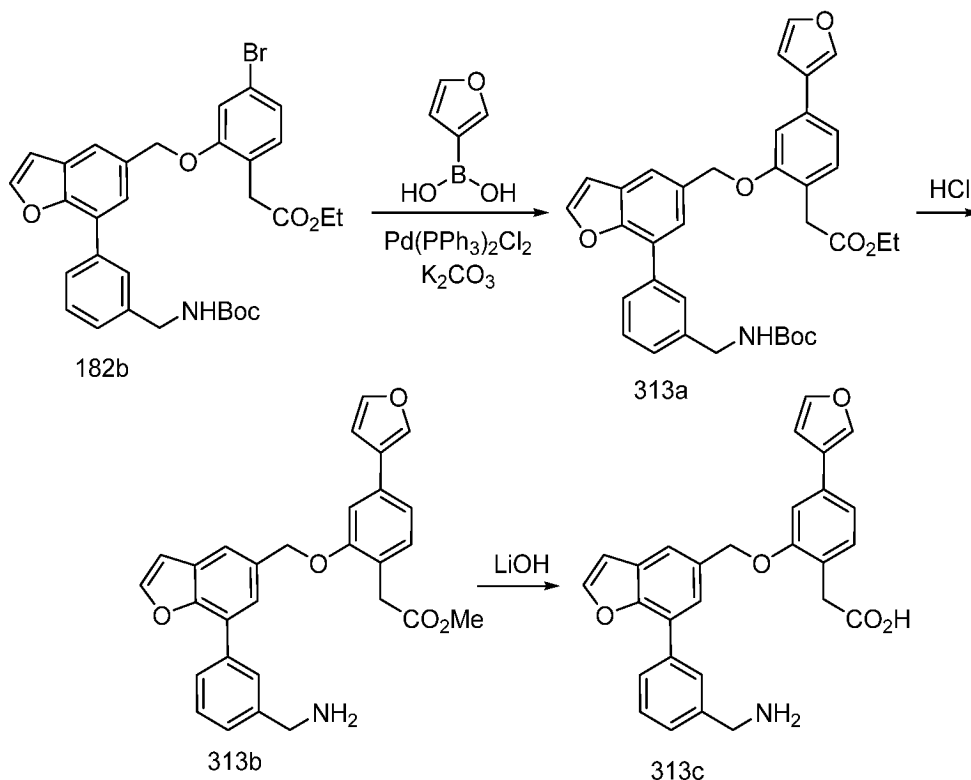
40

【1369】

スキーム-313

50

【化 3 3 1】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸(313c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(313a)の調製

化合物313aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)、水(1mL)中の2-((4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(211mg、0.355mmol)から、フラン-3-イルボロン酸(59.6mg、0.532mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(25mg、0.035mmol)及び2M K₂CO₃の水溶液(0.532mL、1.065mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、ヘキサン中0~15%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(313a)(159mg)を無色透明の油として得た。MS(ES⁺): 604(M+Na)。【1370】

30

40

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸メチル(313b)の調製

化合物313bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(313a)(159mg、ステップ-1から)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、0.266mL、1.065mmol)を使用し、16

50

時間、室温で攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル酢酸メチル及びエチル混合物(313b)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) 468 (メチル) 及び 482 (エチル) (M+1)。

【1371】

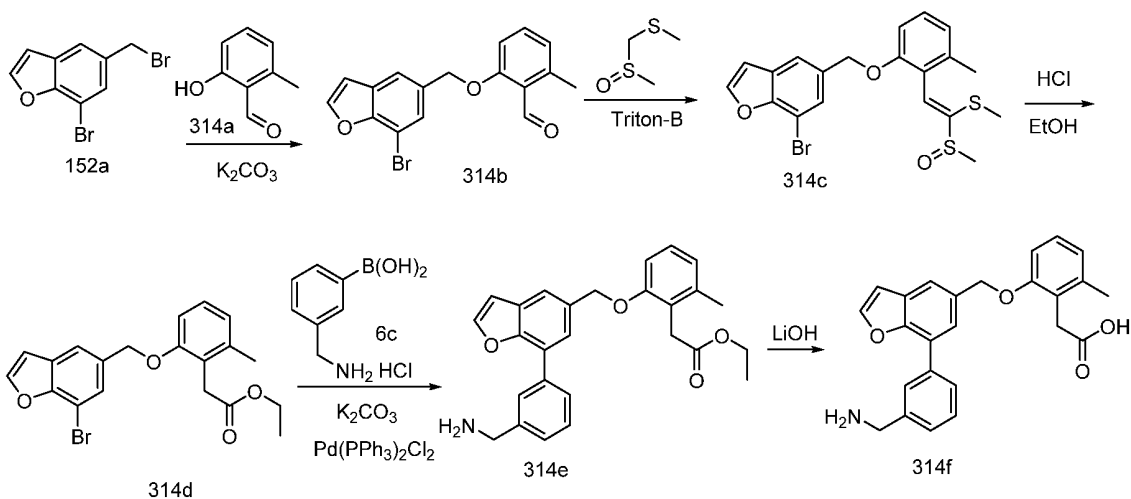
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル酢酸(313c)の調製

化合物313cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (3 mL)、水 (1 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル酢酸メチル及びエチル混合物(313b) (上記ステップ-2から) から、2.5 M LiOH水溶液 (0.710 mL、1.775 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(フラン-3-イル)フェニル酢酸(313c) (収量45 mg、収率28.0%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES+) : 454 (M+1), (ES-) : 452 (M-1)。

【1372】

スキーム-314

【化332】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル酢酸(314f)の調製

ステップ-1: 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルベンズアルデヒド(314b)の調製

化合物 314b は、スキーム-152 のステップ-2 に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン (152a) (2.13 g、7.34 mmol) から、DMF (10 mL) 中の 2-ヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (314a) (1 g、7.34 mmol)、 K_2CO_3 (3.05 g、22.03 mmol) を使用し、室温で 12 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中 EtOAc による溶出) によって精製することで、2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ-6-メチルベンズアルデヒド (314b) (収量 1.06 g、収率 42%) を白色固体として得た。MS (ES+): 367.0, 369.0 (M+Na).

[1373]

ステップ-2: 7-ブロモ-5-(3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (314c) の調製

化合物 314c は、スキーム-266 のステップ-3 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ-6-メチルベンズアルデヒド (314b) (1.0 g、2.90 mmol) から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (0.576 g、4.64 mmol)、Triton-B (40% メタノール溶液) (0.658 mL、1.448 mmol) を使用し、還流下で 12 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中 EtOAc による溶出) によって精製することで、7-ブロモ-5-(3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (314c) (収量 579 mg、収率 44%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS (ES+): 451.00, 452.90 (M+1).

[1374]

ステップ-3: 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル)酢酸エチル (314d) の調製

化合物 314d は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (40 mL) 中の 7-ブロモ-5-(3-メチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (314c) (550 mg、1.218 mmol) から、HCl (1, 4-ジオキサン中 4M、1.218 mL、4.87 mmol) を使用し、還流下で 12 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル)酢酸エチル (314d) (収量 350 mg、収率 71%) を油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1375]

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル)酢酸エチル (314e) の調製

化合物 314e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-

10

20

30

40

50

メチルフェニル) 酢酸エチル (314d) (340mg、0.843mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル) ボロン酸塩酸塩 (6c) (253mg、1.349mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (89mg、0.126mmol) 及び水 (3mL) 中の K_2CO_3 (350mg、2.53mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル) 酢酸エチル (314e) (収量197mg、収率54%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 430.2 (M+1).

10

【1376】

20

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル) 酢酸 (314f) の調製

化合物 314f は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (5mL)、THF (5mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル) 酢酸エチル (314e) (190mg、0.442mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム (42mg、1.769mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-メチルフェニル) 酢酸 (314f) (収量120mg、収率68%) の塩酸塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (dt, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS (ES+): 402.10 (M+1), (ES-): 400.10 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 66.52; H, 5.69; Cl, 7.85; N, 3.10; 実測値 C, 66.68; H, 5.99; Cl, 7.73; N, 3.17.

30

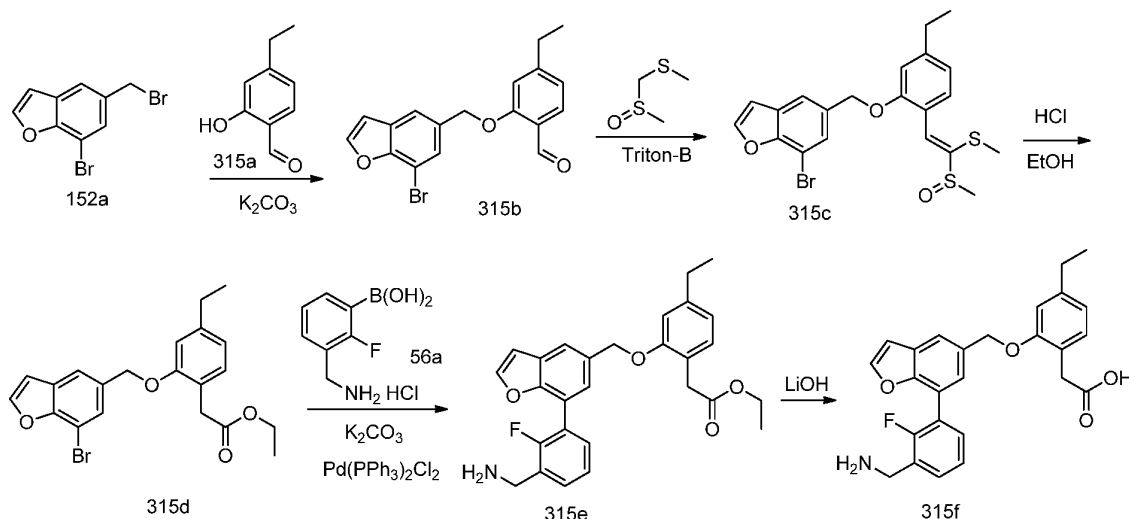
40

【1377】

スキーム-315

50

【化 3 3 3】



2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル 酢酸 (315f) の調製

ステップ-1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルベンズアルデヒド (315b) の調製

化合物 315b は、スキーム-152 のステップ-2 に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(メトキシ)ベンゾフラン (152a) (819mg、2.82mmol) から、DMF (20mL) 中の 4-エチル-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (314a) (424mg、2.82mmol; CAS # 161876-64-8)、K₂CO₃ (1171mg、8.47mmol) を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40g、ヘキサン中 0~7% EtOAc による溶出) によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルベンズアルデヒド (315b) (収量 615mg、収率 61%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.67 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.9, 7.3 Hz, 3H); MS (ES+): 381/383 (M+Na).

【1378】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((5-エチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (315c) の調製

化合物 315c は、スキーム-266 のステップ-3 に報告する手順に従って、THF (20mL) 中の 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルベンズアルデヒド (315b) (608mg、1.693mmol) から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (336mg、2.71mmol)、Triton-B (40% メタノール溶液) (0.382mL、0.846mmol) を使用し、還流下で 16 時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、7-ブロモ-5-((5-エチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (315c) (880mg) を淡緑色の油として得た。MS (ES+): 465/467 (M+1).

【1379】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315d)の調製

化合物315dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の7-ブromo-5-((5-エチル-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(315c)(880mg; 上記ステップ-2から)から、HCl(1, 4-ジオキサン中4M, 2.116mL, 8.46mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~5%酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315d)(収量460mg、収率65%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72(t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63-7.59(m, 1H), 7.15-7.07(m, 2H), 6.97-6.93(m, 1H), 6.76(dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.00(q, J = 7.1, 0.7 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 2.59(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18(t, 3H), 1.07(t, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H); MS(ES+): 417/419(M+1).

【1380】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315e)の調製

化合物315eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)及び水(1mL)中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315d)(257mg、0.616mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(190mg、0.924mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(43mg、0.062mmol)及び3.3M K₂CO₃水溶液(0.560mL、1.848mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中メタノールを0~3%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315e)(159mg)を無色の油として得た。MS(ES+): 462(M+1).

【1381】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(315f)の調製

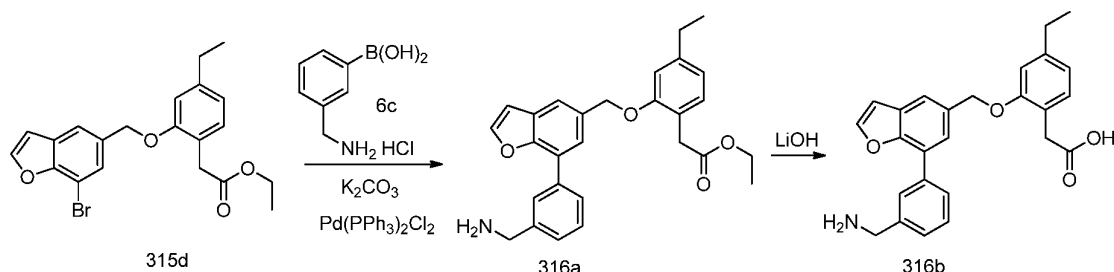
化合物315fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315e)(159mg、上記ステップ-4から)から、2.5M LiOH水溶液(0.985mL、2.463mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(315f)(収量113mg、収率42%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.60(m, 2H), 7.44(dd, J = 13.9, 6.3 Hz, 2H), 7.17-7.02(m, 2H), 6.97

(d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 – 6.71 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H); MS (ES+): 434 ($M+1$), (ES-): 432 ($M-1$); 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.20; H, 5.47; Cl, 7.40; N, 2.92; 実測値: C, 65.21; H, 5.43; Cl, 7.18; N, 2.91.

【1382】

スキーム-316

【化334】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(316b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(316a)の調製

化合物316aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)及び水(1mL)中の2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315d)(200mg、0.479mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(117mg、0.623mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(34mg、0.048mmol)及び2M K_2CO_3 水溶液(0.719mL、1.438mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中メタノールを0~5%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(316a)(165mg)を無色透明の油として得た。MS (ES+): 444 ($M+1$).

【1383】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(316b)の調製

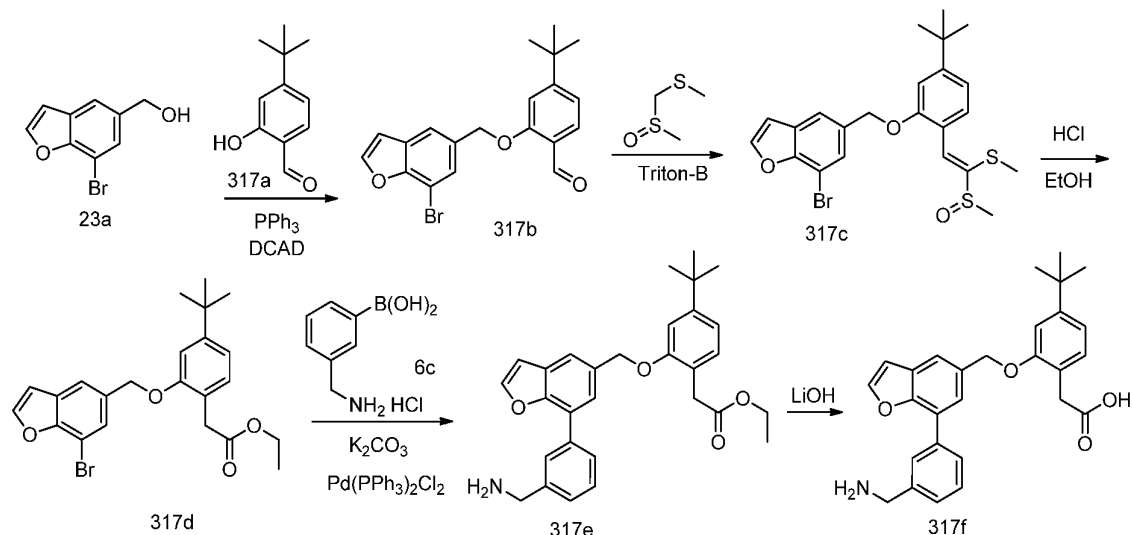
化合物316bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(316a)(165mg、上記ステップ-1から)から、2.5M LiOH水溶液(0.767mL、1.917mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(316b)(収量120mg、収率60%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (t, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dt, $J = 7.5, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J = 5.6, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J = 5.7, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7

. 63 – 7.51 (m, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30 – 1.13 (m, 3H); MS (ES+): 416 ($M+1$), 414 ($M-1$); 分析計算値 $C_{26}H_{25}NO_4 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$: C, 67.09; H, 5.96; Cl, 7.62; N, 3.01; 実測値: C, 67.20; H, 5.92; Cl, 7.58; N, 3.03.

【1384】

スキーム-317

【化335】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル酢酸(317f)の調製

ステップ1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)ベンズアルデヒド(317b)の調製

化合物317bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(1.09g、4.80mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.637g、6.24mmol)、4-(tert-ブチル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(317a)(0.898g、5.04mmol; CAS#66232-34-6)及びDCM(15mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.292g、6.24mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~5%で用いる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)ベンズアルデヒド(317b)(収量554mg、収率30%)を油として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 10.36(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.14(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.76(d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.65(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.19 – 7.08(m, 2H), 5.42(s, 2H), 1.30(s, 9H); MS(ES+): 409/411($M+Na$).

【1385】

ステップ2: 7-ブロモ-5-((5-(tert-ブチル)-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(31

10

20

30

40

50

7 c) の調製

化合物 317c は、スキーム-266 のステップ-3 に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)ベンズアルデヒド (317b) (554 mg、1.431 mmol) から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (284 mg、2.289 mmol)、Triton-B (40%メタノール溶液) (0.323 mL、0.715 mmol) を使用し、還流下で 16 時間加熱して、調製した。これをワークアップすることで、7-ブロモ-5-((5-(tert-ブチル)-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (317c) を淡緑色の油として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+) 493/495 (M+1)。

10

【1386】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)酢酸エチル (317d) の調製

化合物 317d は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (20 mL) 中の 7-ブロモ-5-((5-(tert-ブチル)-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (317c) (上記ステップ-2 からの粗製物) から、HCl (1,4-ジオキサン中 4 M、1.431 mL、5.72 mmol) を使用し、還流下で 16 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、0~5% 酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)酢酸エチル (317d) (収量 440 mg、収率 69%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.08 (td, J = 7.2, 1.3 Hz, 3H); MS (ES+) 445/447 (M+1)。

20

【1387】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)酢酸エチル (317e) の調製

化合物 317e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)酢酸エチル (317d) (166 mg、0.373 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩 (6c) (91 mg、0.485 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (26 mg、0.037 mmol) 及び 2 M K₂CO₃ 水溶液 (0.559 mL、1.118 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100 °C で 16 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中メタノールを 0~5% で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)酢酸エチル (317e) (124 mg) を無色透明の油として得た。MS (ES+): 472 (M+1)。

30

40

【1388】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(tert-ブチル)フェニル)酢酸 (317f) の調製

化合物 317f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-

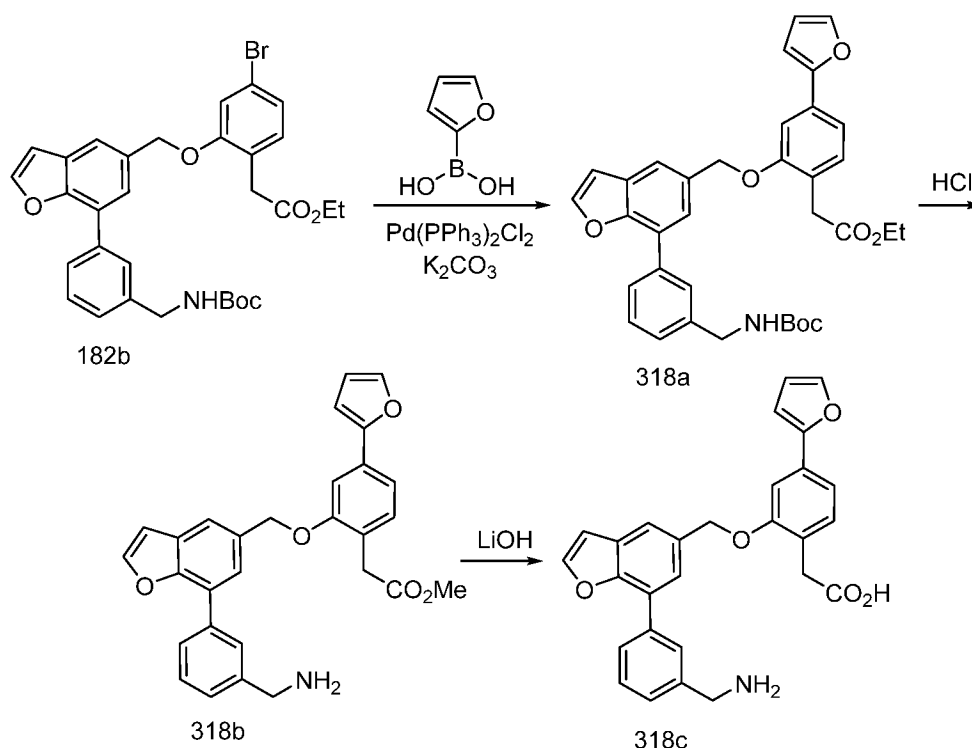
50

イル)メトキシ) - 4 - (tert-ブチル)フェニル)酢酸エチル (317e) (上記ステップ-4から) から、2.5 M LiOH水溶液 (0.596 mL、1.491 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4 - (tert-ブチル)フェニル)酢酸 (317f) (収量80 mg、収率48%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.27 (s, 9H); MS (ES⁺): 444 (M+1), 442 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₉NO₄ · HCl · H₂O: C, 67.53; H, 6.48; Cl, 7.12; N, 2.81; 実測値: C, 67.55; H, 6.43; Cl, 6.97; N, 2.89.

【1389】

スキーム-318

【化336】



2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4 - (フラン-2-イル)フェニル)酢酸 (318c) の調製

ステップ-1: 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4 - (フラン-2-イル)フェニル)酢酸エチル (318a) の調製

化合物318aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL)、水 (1 mL) 中の2 - (4-ブromo-2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)

フェニル) 酢酸エチル (182b) (304mg、0.511mmol) から、フラン-2-イルボロン酸 (86mg、0.767mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36mg、0.051mmol) 及び 2M K₂CO₃ 水溶液 (0.767mL、1.534mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸エチル (318a) (230mg) を無色透明の油として得た。MS (ES+) : 604 (M+Na) .

【1390】

ステップ-2 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸メチル (318b) の調製

化合物318bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール (5mL) 中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸エチル (318a) (230mg、ステップ-1から) から、HCl (1, 4-ジオキサン中4M、0.767mL、3.07mmol) を使用し、16時間、室温で攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸メチル及びエチルエステルの混合物 (318b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 468 (メチル) 及び482 (エチル) (M+1) .

【1391】

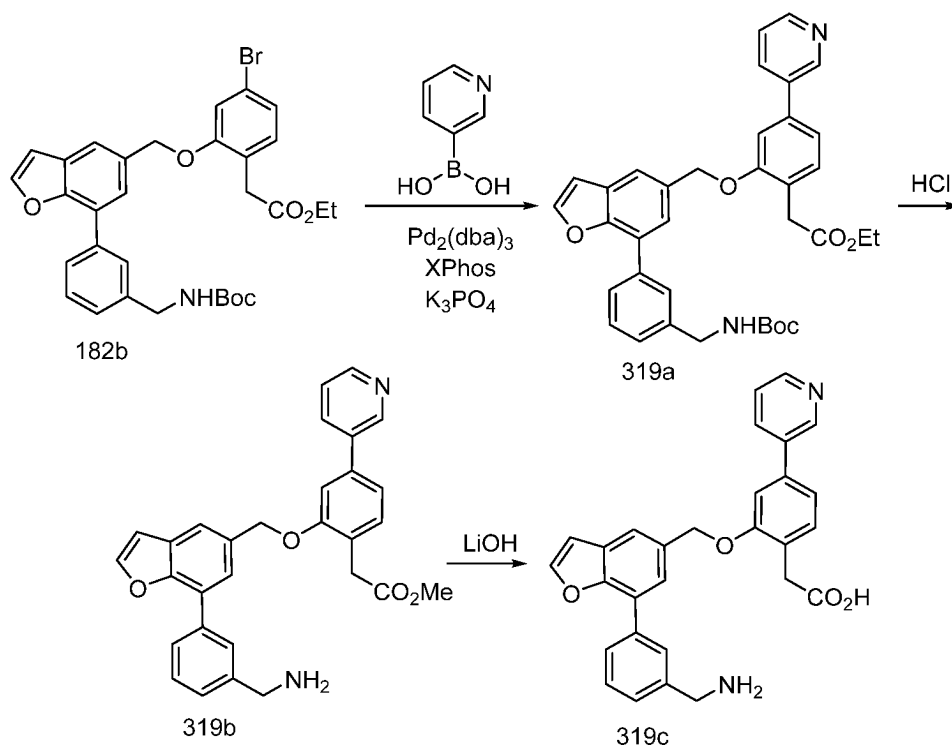
ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸 (318c) の調製

化合物318cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (3mL)、水 (1mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸メチル及びエチル混合物 (318b) (上記ステップ-2から) から、2.5M LiOH水溶液 (1.023mL、2.56mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-(フラン-2-イル) フェニル) 酢酸 (318c) (収量107mg、収率46%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 454 (M+1), 452 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₃NO₅ · HCl · H₂O : C, 66.21; H, 5.16; Cl, 6.98; N, 2.76; 実測値 : C, 66.50; H, 5.00; Cl, 6.57; N, 2.69.

【1392】

スキーム-319

【化 3 3 7】



10

20

2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)acetic acid ethyl ester) (319a) の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)acetic acid ethyl ester) (319a) の調製

シンチレーションバイアル中の $n\text{-BuOH}$ (4 mL) 中の 2-((4-bromo-2-((7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (182b) (240 mg, 0.404 mmol)、3-pyridylboronic acid (74.4 mg, 0.606 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37.0 mg, 0.040 mmol)、XPhos (38.5 mg, 0.081 mmol)、及び 1.27 M K_3PO_4 水溶液 (0.636 mL, 0.807 mmol) の溶液を 100°C で窒素下 16 時間加熱した。得られた濃赤色の混合物を濾過し、固体を EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮乾固して、 $n\text{-BuOH}$ を除去した。残渣を EtOAc (50 mL) 中に取り、 H_2O (2×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中 0~40% EtOAc による溶出) によって精製して、2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)acetic acid ethyl ester) (319a) (90 mg) を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 593 (M+1)。

30

40

【1393】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)acetic acid methyl ester) (319b) の調製

化合物 319b は、スキーム 257 のステップ 10 に報告する手順に従って、メタノール (5 mL) 中の 2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonylamino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)acetic acid methyl ester) (319b) の調製

50

－イル) フェニル) 酢酸エチル (319a) (90mg、ステップ－1から) から、HCl (1, 4－ジオキサン中4M、0.505mL、2.019mmol) を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ) －4－(ピリジン－3－イル) フェニル) 酢酸メチル及びエチルエステルの混合物 (319b) を得た。MS (ES+) : 479 (メチル, M+1), 493 (エチル, M+1)。

【1394】

ステップ－3 : 2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ) －4－(ピリジン－3－イル) フェニル) 酢酸 (319c) の調製
化合物319cは、スキーム－1のステップ－6に報告する手順に従って、MeOH (3mL) 中の2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ) －4－(ピリジン－3－イル) フェニル) 酢酸メチル及びエチルエステルの混合物 (319b) (上記ステップ－2から) から、2.5M LiOH水溶液 (0.646mL、1.615mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0～60%で用いる溶出] によって精製することで、2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ) －4－(ピリジン－3－イル) フェニル) 酢酸 (319c) (収量55mg、収率29%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.15 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H); MS (ES+) : 465 (M+1); 分析計算値 C₂₉H₂₄N₂O₄ · 2HCl · 3.75H₂O : C, 57.57; H, 5.58; Cl, 11.72; N, 4.63; 実測値 : C, 57.68; H, 5.33; Cl, 11.01; N, 4.72。

【1395】

スキーム－320

10

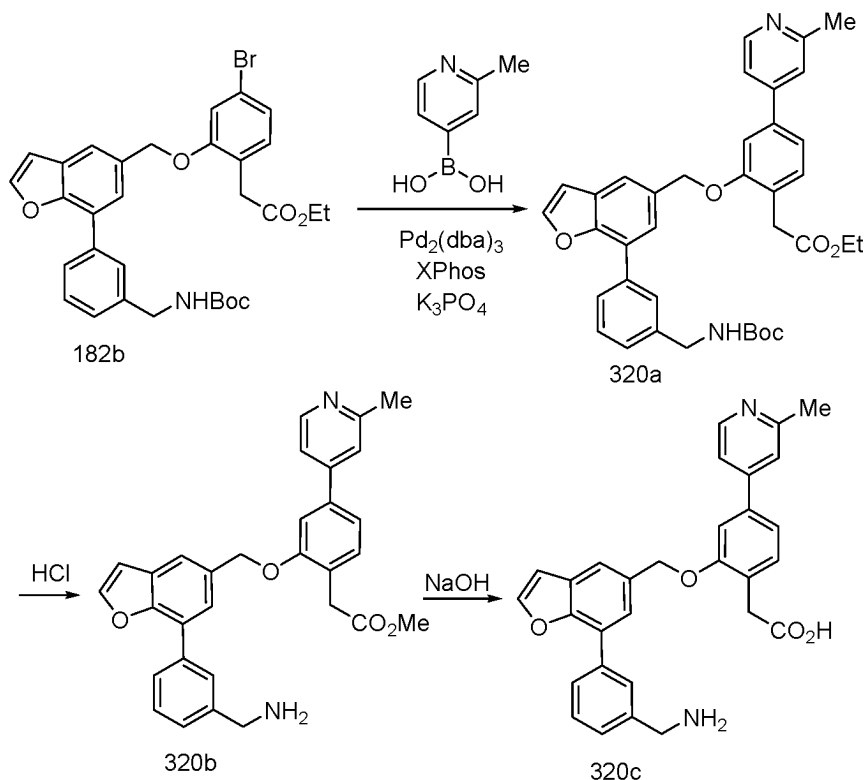
20

30

40

50

【化 3 3 8】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)酢酸(320c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)酢酸エチル(320a)の調製

化合物320aは、スキーム-319のステップ-1に報告する手順に従って、2-((4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(290mg、0.488mmol)から、シンチレーションバイアル中のn-BuOH(4mL)中の(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸(100mg、0.732mmol)、Pd₂(dba)₃(45mg、0.049mmol)、XPhos(47mg、0.098mmol)、及び1.27M K₃PO₄水溶液(0.768mL、0.976mmol)を使用し、100℃で窒素下16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)酢酸エチル(320a)(126mg)を淡黄色の油として得た。MS(ES⁺): 607(M+1)。

30

40

【1396】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)酢酸メチル(320b)の調製

化合物320bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)酢酸エチル(320a)(126mg、ステップ-1から

50

から、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M、0.610 mL、2.439 mmol) を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル酢酸メチル及びエチルエステルの混合物 (320b) を得た。MS (ES+) : 493 (メチル, M+1), 507 (エチル, M+1)。

【1397】

ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル酢酸 (320c) の調製

化合物 320c は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 及び水 (1 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル酢酸メチル及びエチルエステルの混合物 (320b) (上記ステップ-2 から) から、NaOH (58.5 mg、1.463 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル酢酸 (320c) (収量 90 mg、収率 39%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.74 - 8.48 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.31 - 8.20 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 3H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.14 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.79 (s, 3H); MS (ES+) : 479 (M+1); 分析計算値 C₃₀H₂₆N₂O₄ · 2HCl · 3H₂O : C, 59.51; H, 5.66; Cl, 11.71; N, 4.63; 実測値 : C, 59.25; H, 5.73; Cl, 11.94; N, 4.66。

【1398】

スキーム-321

10

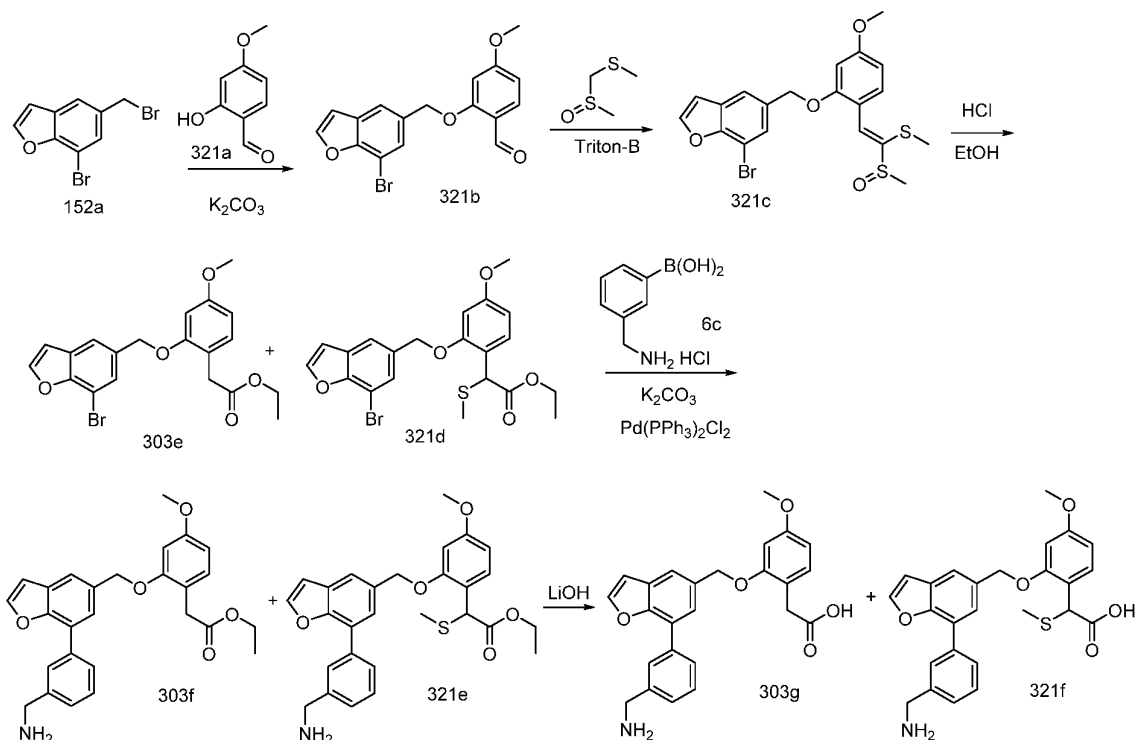
20

30

40

50

【化 3 3 9】



10

20

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸(321f)の調製

ステップ1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド(321b)の調製

化合物321bは、スキーム152のステップ2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(プロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.5g、5.17mmol)から、DMF(15mL)中の2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(321a)(0.866g、5.69mmol)、 K_2CO_3 (2.145g、15.52mmol)を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド(321b)(収量1.739g、収率93%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 8.7, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

30

40

【1399】

ステップ2: 7-ブロモ-5-((5-メトキシ-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(321c)の調製

化合物321cは、スキーム266のステップ3に報告する手順に従って、THF(25mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド(321b)(1.73g、4.79mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(1.19g、9.58mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液)(1.088mL、2.395mmol)を使用し、還流下で10時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中酢酸エチルによる溶出)によって精製すること

50

で、7-ブロモ-5-((5-メトキシ-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(321c)(収量1.92g、収率86%)を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

【1400】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303e)及び2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸エチル(321d)の調製

化合物303e及び321dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(50mL)中の7-ブロモ-5-((5-メトキシ-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(321c)(1.9g、4.07mmol)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、4.07mL、16.26mmol)を使用し、還流下で10時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303e)及び2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸エチル(321d)(収量1.002g、収率59%)を分離不可能な混合物として得、これをそのまま次のステップに使用した。

【1401】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303f)及び2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸エチル(321e)の調製

化合物303f及び321eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)及び水(1mL)中の上記ステップ-3から得られた2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303e)及び2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸エチル(321d)の混合物(1.00g、2.385mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(0.671g、3.58mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(0.251g、0.358mmol)及び水(3mL)中のK₂CO₃(0.989g、7.16mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で11時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303f)及び2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸エチル(321e)の分離不可能な混合物(収量800mg、収率75%)を茶色の油として得た。MS (ES⁺): 492.1 (M+1), (ES⁻): 490.1 (M-1).

【1402】

ステップ-5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-2-(メチルチオ)酢酸(321f)

の調製

化合物 321f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) THF (10 mL) 水 (4 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (303f) 及び 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) -2- (メチルチオ) 酢酸エチル (321e) を含有する混合物 (883 mg、1.796 mmol; 上記ステップ-4 から) から、水酸化リチウム-水和物 (129 mg、5.39 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (250 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸 (303g) (収量 50 mg、0.120 mmol、収率 7%) 及び 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) -2- (メチルチオ) 酢酸 (321f) (収量 190 mg、収率 23%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), 8.32 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); MS (ES⁺): 464.20 (M+1), (ES⁻): 462.10 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₅NO₅S·HCl·1.5H₂O: C, 59.25; H, 5.55; Cl, 6.73; N, 2.66; 実測値: C, 59.38; H, 5.18; Cl, 7.06; N, 2.76.

【1403】

スキーム-322

10

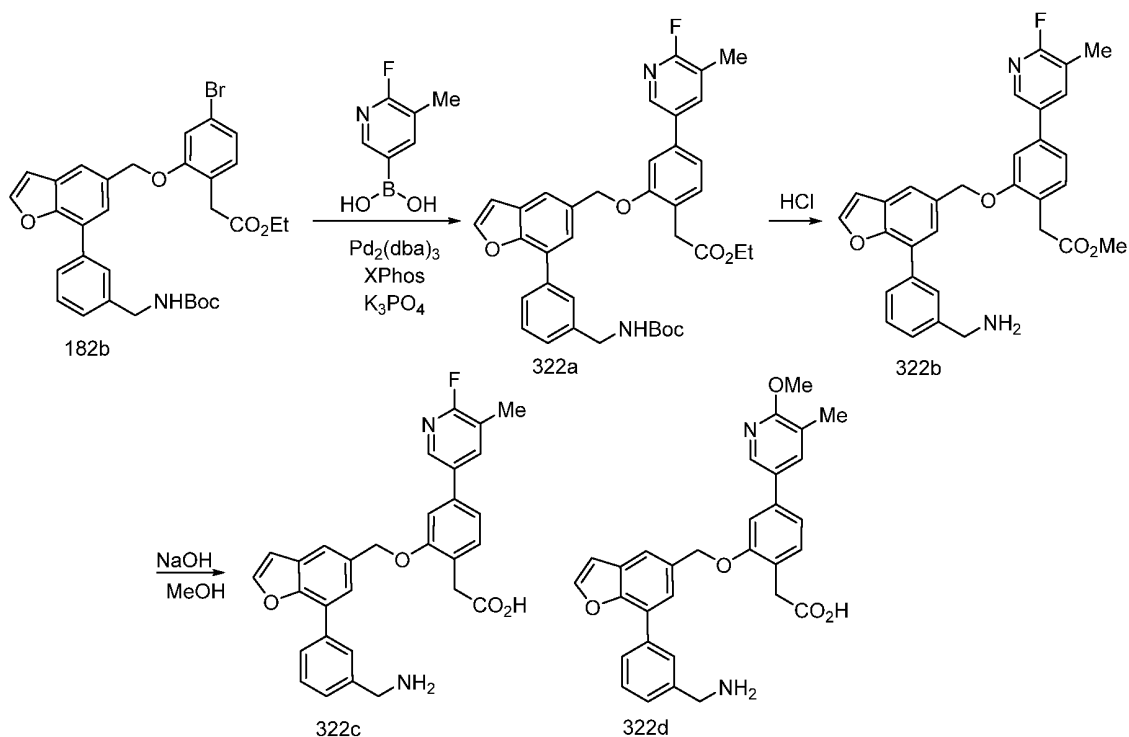
20

30

40

50

【化 3 4 0】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸(322c)及び2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸(322d)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(322a)の調製

30

化合物322aは、スキーム-319のステップ1に報告する手順に従って、2-((4-ブロモ-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(290mg、0.488mmol)から、シンチレーションバイアル中のn-BuOH(4mL)中の6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イルボロン酸(113mg、0.732mmol)、Pd₂(dba)₃(45mg、0.049mmol)、XPhos(47mg、0.098mmol)、及び1.27M K₃PO₄水溶液(0.768mL、0.976mmol)を使用し、100℃で窒素下16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~20%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(322a)(159mg)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.40(t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19(ddd, J = 9.6, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73(dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 3H), 7.59(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.37-7.28(m, 2H), 7.26(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 4.23(d,

40

50

$J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.92 (q , $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.67 (s , 2H), 2.31 (s , 3H), 1.39 (s , 9H), 0.97 (t , $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

【1404】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸メチル(322b)の調製

化合物322bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(322a)(159mg、ステップ-1から)から、HCl(1, 4-ジオキサン中4M、0.610mL、2.439mmol)を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステルの混合物(322b)を得た。MS(ES+): 511(メチル, $M+1$), 525(エチル, $M+1$).

【1405】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸(322c)及び2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸(322d)の調製

化合物322c及び322dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)及び水(1mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステルの混合物(322b)(上記ステップ-2から)から、NaOH(58.5mg、1.463mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1%HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸(322c)(収量55mg、収率23%)のHCl塩を白色固体として; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.42 (m , 3H), 8.39 (d , $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (dd , $J = 9.6, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d , $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (s , 1H), 7.94 (dt , $J = 5.5, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 - 7.75 (m , 1H), 7.75 - 7.68 (m , 1H), 7.59 (d , $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.51 - 7.41 (m , 1H), 7.34 (d , $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (dd , $J = 7.6, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d , $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (s , 2H), 4.14 (q , $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.65 (s , 2H), 2.32 (s , 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ -75.59; MS(ES+): 497($M+1$), (ES-): 495($M-1$)及び2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(6-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)酢酸(322d)(収量16mg、収率7%)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s , 3H), 8.33 (d , $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d , $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s , 1H), 7.93 (dt , $J = 5.7, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d , $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1

10

20

30

40

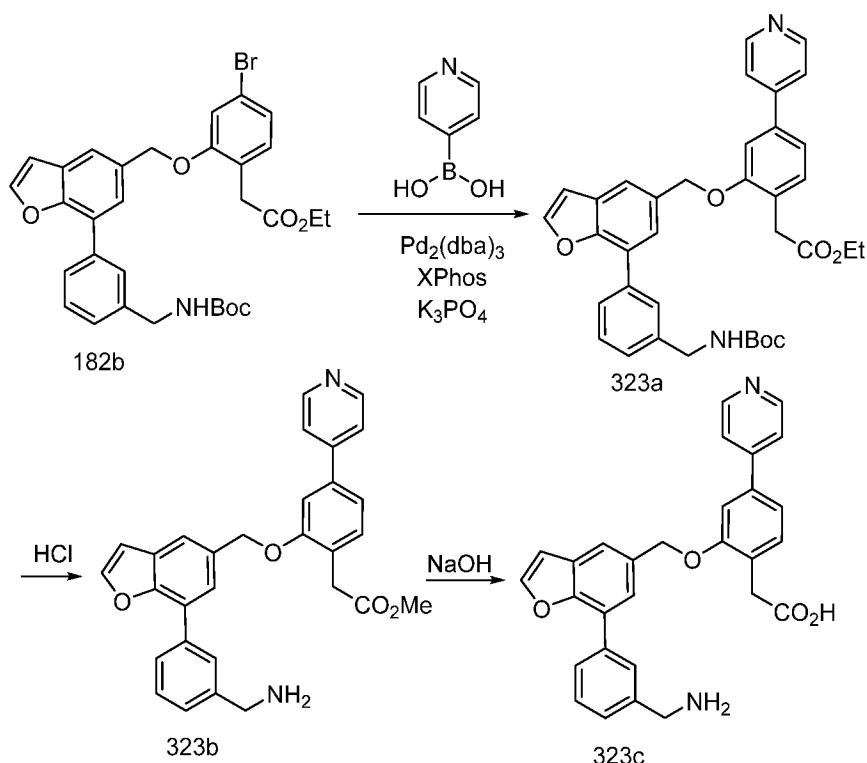
50

H), 7.70 (dd, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ES+): 509 (M+1), (ES-): 507 (M-1).

【1406】

スキーム-323

【化341】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸(323c)の調製

ステップ1: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸エチル(323a)の調製

化合物323aは、スキーム-319のステップ-1に報告する手順に従って、2-(4-ブロモ-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(323mg、0.543mmol)から、シンチレーションバイアル中のn-BuOH(4mL)中のピリジン-4-イルボロン酸(100mg、0.815mmol)、Pd₂(dba)₃(50mg、0.054mmol)、XPhos(52mg、0.109mmol)、及び1.27M K₃PO₄水溶液(0.856mL、1.087mmol)を使用し、100℃で窒素下16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~60%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸エチル(323a)(137mg)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 593(M+1)。

【1407】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸メチル(323b)の調製

化合物323bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸エチル(323a)(137mg、ステップ-1から)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、0.679mL、2.72mmol)を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステルの混合物(323b)を得た。MS(ES+): 479(メチル, M+1), 493(エチル, M+1)。

10

【1408】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸(323c)の調製

化合物323cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)及び水(1mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステルの混合物(323b)(上記ステップ-2から)から、NaOH(87mg、2.173mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)酢酸(323c)(収量55mg、収率22%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92(d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.52(s, 3H), 8.36(d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.93(dt, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72(dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 7.67-7.54(m, 3H), 7.48(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.46(s, 2H), 4.14(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.71(s, 2H); MS(ES+): 465(M+1); 分析計算値 C₂₉H₂₄N₂O₄ · 2.25HCl · 2.5H₂O: C, 58.88; H, 5.32; Cl, 13.48; N, 4.74; 実測値: C, 58.90; H, 5.13; Cl, 13.64; N, 4.75。

20

30

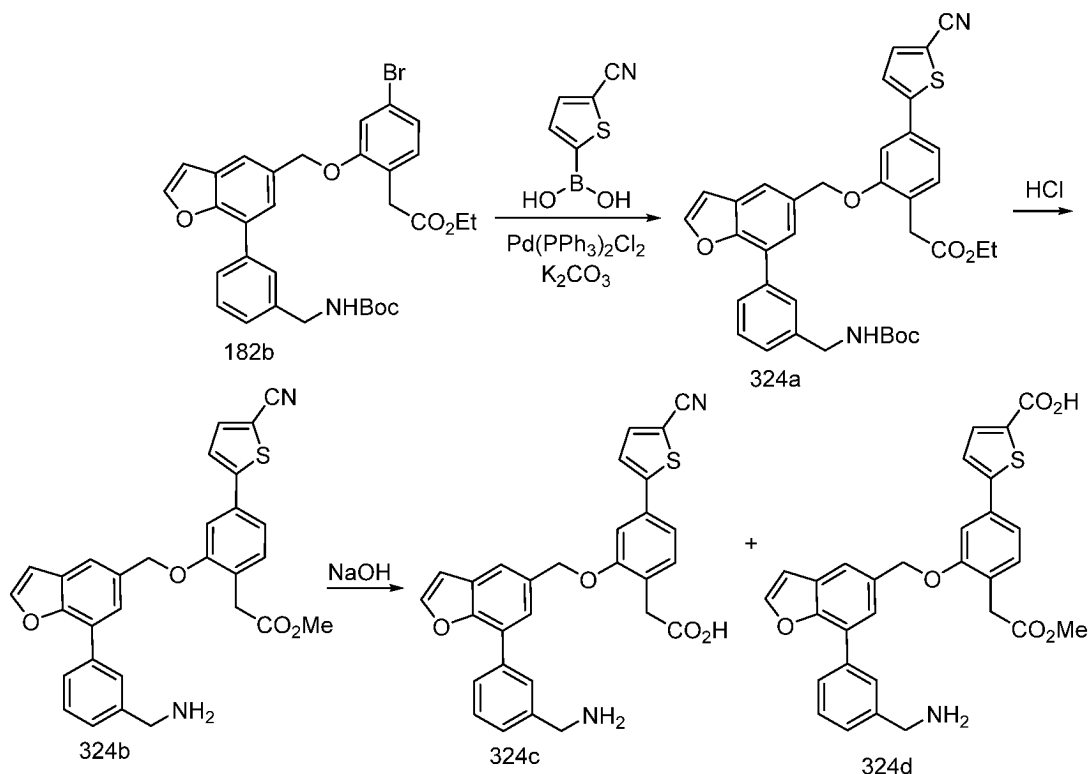
【1409】

スキーム-324

40

50

【化 3 4 2】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル酢酸(324c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル酢酸エチル(324a)の調製

化合物324aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル酢酸エチル(182b)(312mg、0.525mmol)から、(5-シアノチオフェン-2-イル)ボロン酸(88mg、0.577mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (37mg、0.052mmol)及び2M K_2CO_3 水溶液(0.787mL、1.574mmol)を窒素雰囲気下で使用して、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~25% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル酢酸エチル(324a)(148mg)を無色透明の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 4H), 7.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【1410】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-

5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)酢酸メチル(324b)の調製

化合物324bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)酢酸エチル(324a)(148mg、ステップ-1)から、HCl(1, 4-ジオキサン中4M、0.656mL、2.62mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)酢酸メチル(324b)を得た。MS(ES+): 509(M+1), (ES-): 507(M-1).

10

[1411]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)酢酸(324c)の調製

化合物324cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)及び水(1mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)酢酸メチル(324b)(上記ステップ-2から)から、NaOH(105mg、2.62mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1%HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル)酢酸(324c)(収量20mg、収率8%)のHCl塩を白色固体として;¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.94(dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.80(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.47(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.26(m, 2H), 7.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.64(s, 2H); MS(ES+): 495(M+1)及び5-(3-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸(324d)(収量65mg、収率24%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94(dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 2H), 7.69(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.59(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.31(d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.63(s, 2H); MS(ES+): 528(M+1).

20

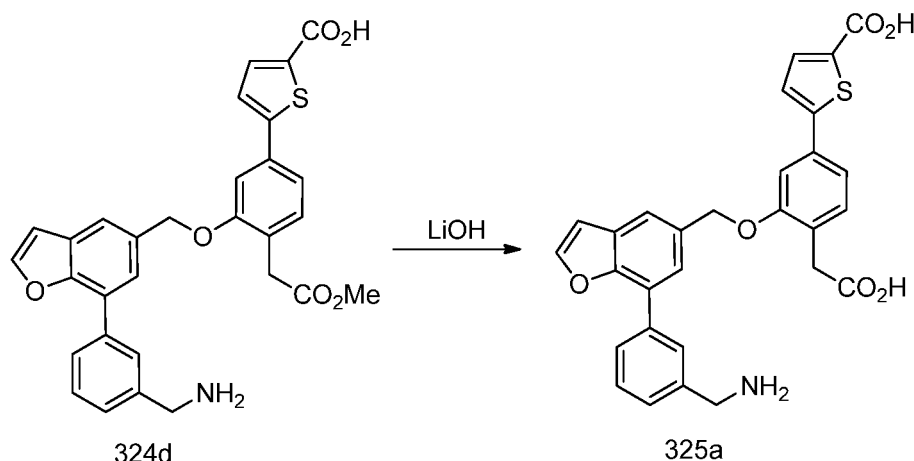
30

40

[1412]

スキーム-325

【化 3 4 3】



10

5-((3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(カルボキシメチル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸 (325a) の調製

化合物 325a は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 5-((3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸 (324d) (60 mg、0.114 mmol) から、2.5 M LiOH 水溶液 (0.455 mL、1.137 mmol) を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、5-((3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(カルボキシメチル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸 (325a) (収量 38 mg、収率 65%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.63 (s, 2H); MS (ES⁺): 514 (M+1), (ES⁻): 512 (M-1)。

20

30

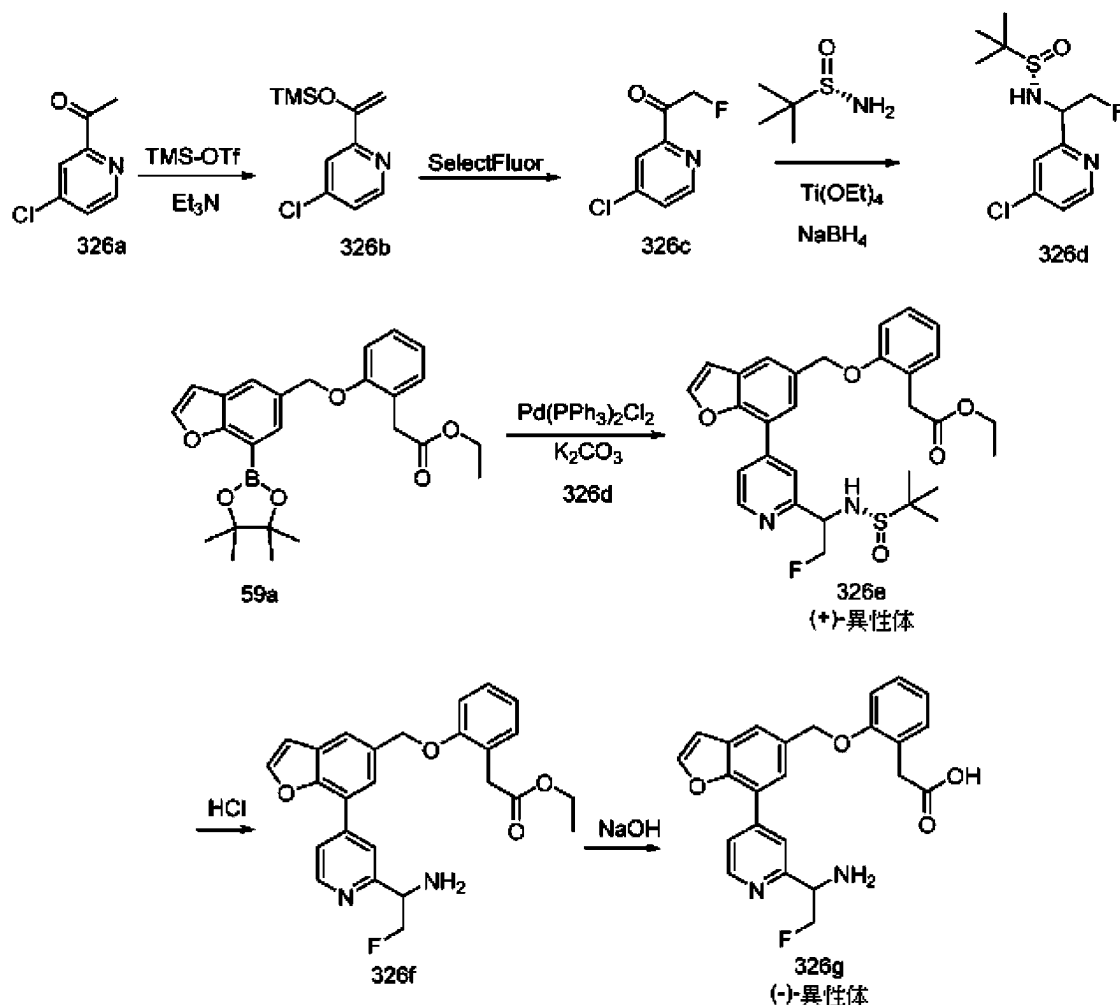
【1413】

スキーム-326

40

50

【化 3 4 4】



(-) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (326g) の調製

ステップ - 1 : 4 - クロロ - 2 - (1 - ((トリメチルシリル) オキシ) ビニル) ピリジン (326b) の調製

0℃のDCM (15 mL) 中の1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) エタノン (326a) (5.0 g、32.1 mmol; CAS # 60159-37-7) 及び Et₃N (9.76 g、96 mmol) の溶液に、DCM (2 mL) 中の TMS-OTf (14.29 g、64.3 mmol) を、窒素雰囲気下で滴加し、0℃で2時間攪拌した。溶液を H₂O (25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4 - クロロ - 2 - (1 - ((トリメチルシリル) オキシ) ビニル) ピリジン (326b) をオレンジ色の油として得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 228 / 230 (M+1)。

【1414】

ステップ - 2 : 1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロエタノン (326c) の調製

MeCN (20 mL) 中の4 - クロロ - 2 - (1 - ((トリメチルシリル) オキシ) ビニル) ピリジン (326b) (上記ステップ - 1 から) の溶液に、SelectFluor (14.80 g、41.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (30 mL) 及び H₂O (30 mL) で希釈し、15分間攪拌し続けた。有機層を分離し、EtOAc (2 × 25) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL)

L)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80g、ヘキサン中0~2%EtOAcによる溶出)によって精製して、1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロエタノン(326c)(収量1.80g、10.37mmol、収率32.3%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.3, 2.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.85 (s, 1H). ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -235.43; MS(ES+): 174/176 (M+1).

【1415】

ステップ-3: (S)-N-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(326d)の調製

1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロエタノン(326c)(600mg、3.46mmol)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(838mg、6.91mmol)の溶液に、THF(20mL)中のTi(OEt)₄(2366mg、10.37mmol)の溶液を加え、窒素下、65℃で16時間加熱した。得られた濃赤色の溶液を-48℃まで冷却し、-48℃のTHF(5mL)中のNaBH₄(436mg、11.52mmol)の溶液に滴加し、-48℃で16時間攪拌した。反応混合物をMeOHで慎重にクエンチし、ブライン(20mL)中に注ぎ入れ、30分間激しく攪拌した。固体の残渣を濾過によって除去し、ケーキをEtOAc(50mL)で洗浄し、有機層を分離した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~40%EtOAcによる溶出)によって精製して、(S)-N-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(326d)(収量127mg、収率13%)をオレンジ色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.3, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.92 - 4.48 (m, 3H), 1.15 (s, 9H). ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -222.53; MS(ES+) 279/281 (M+1).

【1416】

ステップ-4: (+)-2-(2-(7-(2-(1-(S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(326e)の調製

化合物326eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(9mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(219mg、0.501mmol)から、(S)-N-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(326d)(127mg、0.456mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(48mg、0.068mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(189mg、1.367mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中0~50%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、(+)-2-(2-(7-(2-(1-(S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(326e)(98mg)を無色の油として得た。MS(ES+) 553 (M+1); 旋光度 [α]_D = +40.0 (c = 0.01, MeOH)

【1417】

ステップ-5: 2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(326f)の調製

化合物326fは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の(+)-2-(2-(7-(2-(1-(S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(326e)(98mg;上記ステップ-4から)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M;0.569mL、2.278mmol)を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、25g、ジクロロメタン中DMA80による溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(326f)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS(ES+): 435(M+1)。

【1418】

ステップ-6: (-)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(326g)の調製

化合物326gは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)、水(1mL)中の2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(326f)(上記ステップ-5から)から、NaOH(55mg、1.367mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(326g)(収量15mg、収率8%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95(s, 3H), 8.80(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19(dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 2H), 8.05(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.87(dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 2H), 7.25(dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 7.15-7.07(m, 2H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 5.13-4.79(m, 3H), 3.62(s, 2H)。¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -226.50; MS(ES+): 421(M+1), (ES-): 419(M-1); 旋光度[α]_D = -9.23(c = 0.13, MeOH)。

【1419】

スキーム-327

10

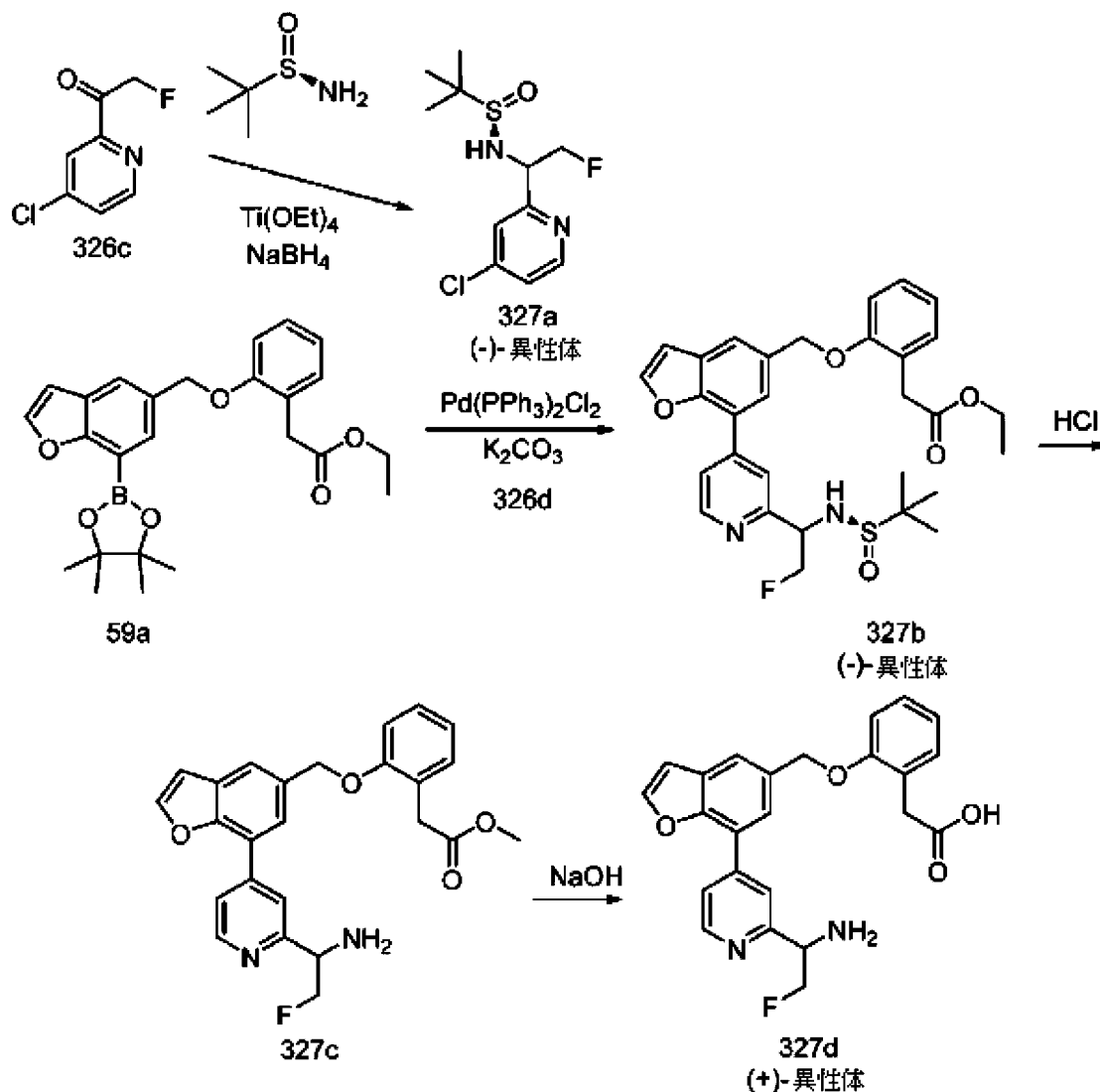
20

30

40

50

【化 3 4 5】



(+) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (327d) の調製

ステップ 1: (-) - N - (1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (327a) の調製

化合物 327a は、スキーム 326 のステップ 3 に報告する手順に従って、1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロエタノン (326c) (500mg、2.88mmol)、(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (367mg、3.02mmol) から、THF (20mL) 中の $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1314mg、5.76mmol) の溶液を使用し、65℃で16時間、窒素下で加熱し、続いて、得られたイミンの還元を THF (5mL) 中の NaBH_4 (436mg、11.52mmol) の溶液を使用し、-48℃で16時間撹拌することによって行うことで、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24g、ヘキサン中 0 ~ 40% EtOAc による溶出) によって精製することで、(-) - N - (1 - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (327a) (収量 82mg、収率 10%) をオレンジ色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.8

8 - 4.50 (m, 3H), 1.16 (s, 9H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -222.53; MS (ES+): 279/281 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = -40.00$ (c = 0.03, MeOH)

【1420】

ステップ-2: (-)-2-(2-(7-(2-(1-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(327b)の調製

化合物327bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(9mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(141mg、0.324mmol)から、(-)-N-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(327a)(82mg、0.294mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(31mg、0.044mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(122mg、0.882mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中0~50%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(2-(1-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(327b)(72mg)を無色透明の油として得た。MS (ES+): 553 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = -22.82$ (c = 0.035, MeOH)

【1421】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステル(327c)の調製

化合物327cは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の(-)-2-(2-(7-(2-(1-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(327b)(72mg; 上記ステップ-2から)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M; 0.588mL、2.353mmol)を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステルの混合物(327c)を得た。MS (ES+): 435 (メチル, M+1), 449 (エチル, M+1).

【1422】

ステップ-4: (+)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(327d)の調製

化合物327dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)、水(1mL)中の2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル及びエチルエステルの混合物(327c)(上記ステップ-3から)から、NaOH(47mg、1.177mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2-フルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(327d)(収量19mg、収率16%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 3H), 8.80 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.2,

10

20

30

40

50

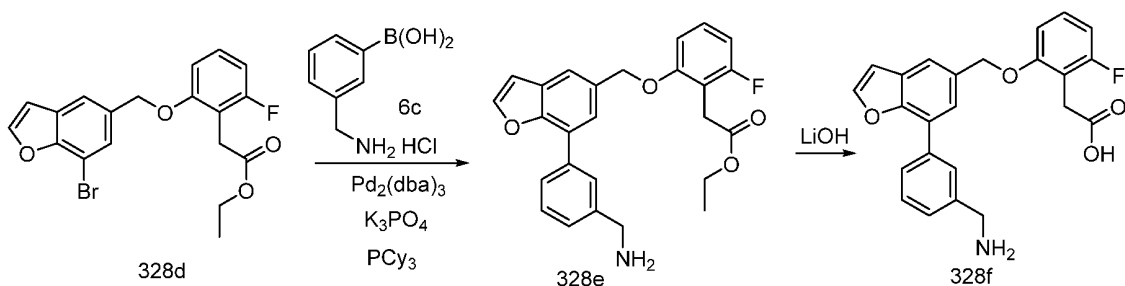
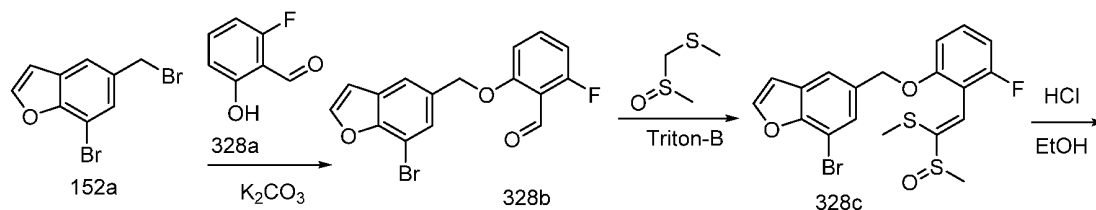
1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.08 – 4.79 (m, 3H), 3.61 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -226.26; MS (ES+): 421 (M+1), 419 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = +10.73$ ($c = 0.205$, MeOH).

【1423】

スキーム-328

【化346】

10



20

2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸(328f)の調製

ステップ-1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロベンズアルデヒド(328b)の調製

30

化合物328bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(2.069g、7.14mmol)から、DMF(10mL)中の2-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド(328a)(1g、7.14mmol)、 K_2CO_3 (2.96g、21.41mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中0~50%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロベンズアルデヒド(328b)(収量2.05g、収率82%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (dd, $J = 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.92 (ddt, $J = 10.8, 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -115.52; MS (ES+): 370.9 (M+Na).

40

【1424】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((3-フルオロ-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(328c)の調製

化合物328cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF

50

(30 mL) 中の 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロベンズアルデヒド (328b) (2 g、5.73 mmol) から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (1.139 g、9.17 mmol)、Triton-B (40%メタノール溶液、0.521 mL、2.86 mmol) を使用し、還流下で 2 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、ヘキサン中 0~100% EtOAc による溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((3-フルオロ-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (328c) (収量 795 mg、収率 31%) を無色のゲル状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -110.68.

[1425]

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸エチル (328d) の調製

化合物 328d は、スキーム-266 のステップ-4 に報告する手順に従って、エタノール (20 mL) 中の 7-ブロモ-5-((3-フルオロ-2-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン (328c) (790 mg、1.735 mmol) から、HCl (1, 4-ジオキサン中 4M、2.169 mL、8.67 mmol) を使用し、還流下で 2 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、0~100% 酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸エチル (328d) (収量 626 mg、収率 89%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 9.3, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -116.82.

[1426]

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸エチル (328e) の調製

化合物 328e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸エチル (328d) (300 mg、0.737 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (167 mg、1.105 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M、1.7 mL、2.21 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (62 mg、0.221 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (68 mg、0.074 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、125℃で 60 分間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ (12 g)、DCM 中 0~100% DMA80 で溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸エチル (328e) (収量 176 mg、収率 55%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.58

(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.96 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -116.84; MS (ES+): 434.1 (M+1).

【1427】

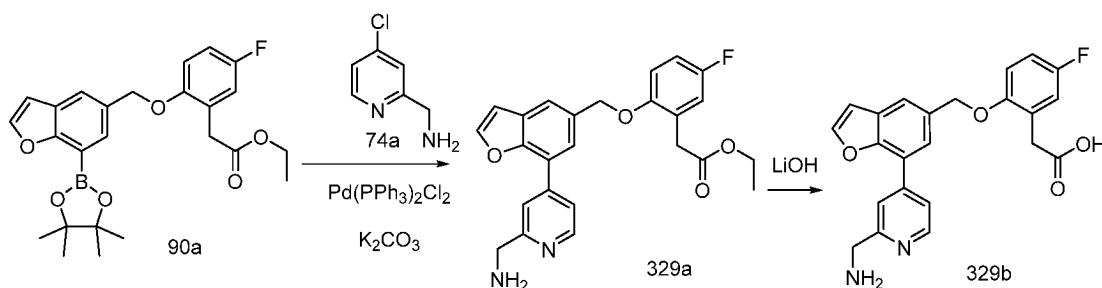
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸(328f)の調製

化合物328fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (4 mL)、THF (4 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸エチル(328e) (175 mg、0.404 mmol) から、2N水酸化リチウム (0.807 mL、1.615 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-6-フルオロフェニル)酢酸(328f) (収量57 mg、収率35%) のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 3H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.92 (dt, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -116.60; MS (ES+): 406.1 (M+1); 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: C, 62.07; H, 5.10; N, 3.02; 実測値: C, 62.26; H, 4.88; N, 3.07.

【1428】

スキーム-329

【化347】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(329b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(329a)の調製

化合物329aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソラン(4 mL)中の2-(5-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(90a) (0.21 g、0.46 mmol) から、(4-クロロピリジン

－２－イル）メタンアミン（７４ａ）（０．１０ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０５ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び水（０．５ｍＬ）中の K_2CO_3 （０．１６ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、９０℃で３時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（１２ｇ）、ＤＣＭ中メタノールを０～５０％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（３２９ａ）（収量０．１２ｇ、収率５９％）を白色固体として得た。MS（ES+）：４３５．２（M+1）；MS（ES-）：４３３．２（M-1）。

【１４２９】

ステップ－２：２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（３２９ｂ）の調製

化合物３２９ｂは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、MeOH／THF（４ｍＬ）中の２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸エチル（３２９ａ）（０．１２ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）から、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム－水和物（０．０９ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（５０ｇ）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－５－フルオロフェニル）酢酸（３２９ｂ）（収量０．０７ｇ、収率５９％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO- d_6 ） δ ８．７８（dd，J＝５．３，０．７Hz，１H），８．５２（s，３H），８．１７（d，J＝２．２Hz，１H），８．０９（t，J＝１．２Hz，１H），７．９９（dd，J＝５．３，１．７Hz，１H），７．８６（d，J＝１．６Hz，１H），７．８１（d，J＝１．６Hz，１H），７．２１－７．０１（m，４H），５．２７（s，２H），４．３１（d，J＝５．７Hz，２H），３．６２（s，２H）；¹⁹F NMR（２８２MHz，DMSO- d_6 ） δ －１２４．０５；MS（ES+）：４０７．９（M+1）；分析計算値：C₂₃H₁₉FN₂O₄・１．７５HCl・１．５H₂O：C，５５．５６；H，４．８１；Cl，１２．４８；N，５．６３；実測値：C，５５．２２；H，４．５８；Cl，１２．４８；N，５．６７。

【１４３０】

スキーム－３３０

10

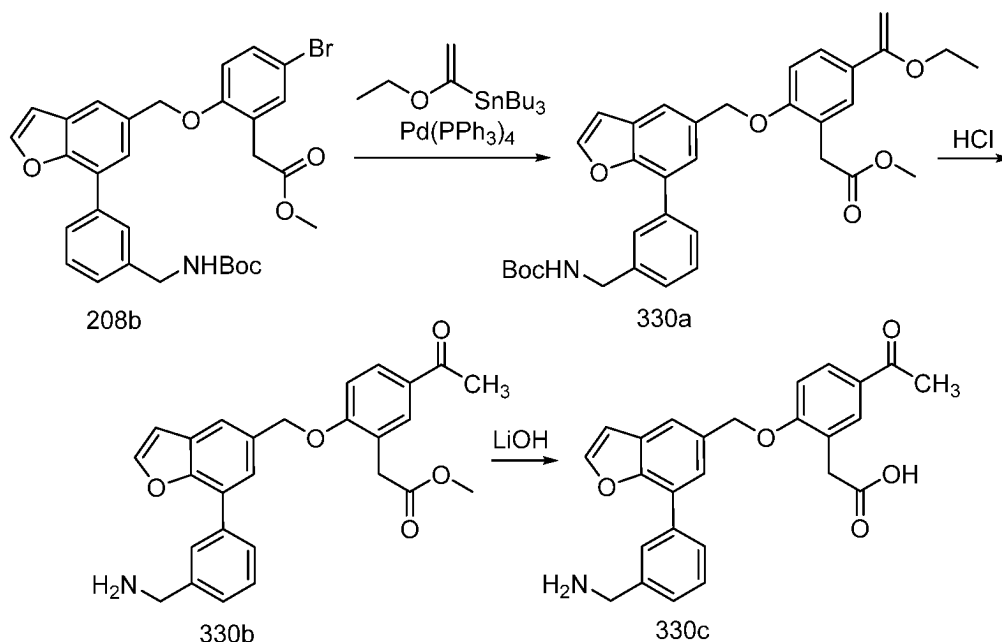
20

30

40

50

【化 3 4 8】



2-（5-アセチル-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（330c）の調製

ステップ-1：2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-5-（1-エトキシビニル）フェニル）酢酸メチル（330a）の調製

DMF（4 mL）中の2-（5-ブロモ-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（208b）（0.2 g、0.35 mmol）の溶液に、トリブチル（1-エトキシビニル）スタナン（0.153 mL、0.45 mmol）及びPd(PPh₃)₄（0.04 g、0.03 mmol）を加え、得られた混合物を、アルゴン雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc（100 mL）で希釈し、水（2×50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、12 g、ヘキサン中酢酸エチルを0～50%で用いる溶出〕によって精製して、2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-5-（1-エトキシビニル）フェニル）酢酸メチル（330a）（収量0.05 g、収率25%）を白色固体として得た。MS（ES⁺）：494.9（M-Boc+Na）。

【1431】

ステップ-2：2-（5-アセチル-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（330b）の調製

化合物330bは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、メタノール（3 mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-5-（1-エトキシビニル）フェニル）酢酸メチル（330a）（0.05 g、0.09 mmol）から、塩酸（1,4-ジオキサン中4 M、0.66 mL、2.62 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、2-（5-アセチル-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（330b）（収量0.04 g、収率100%）を黄色の固体として得た。MS（ES⁺）：440.0（M+1）。

【1432】

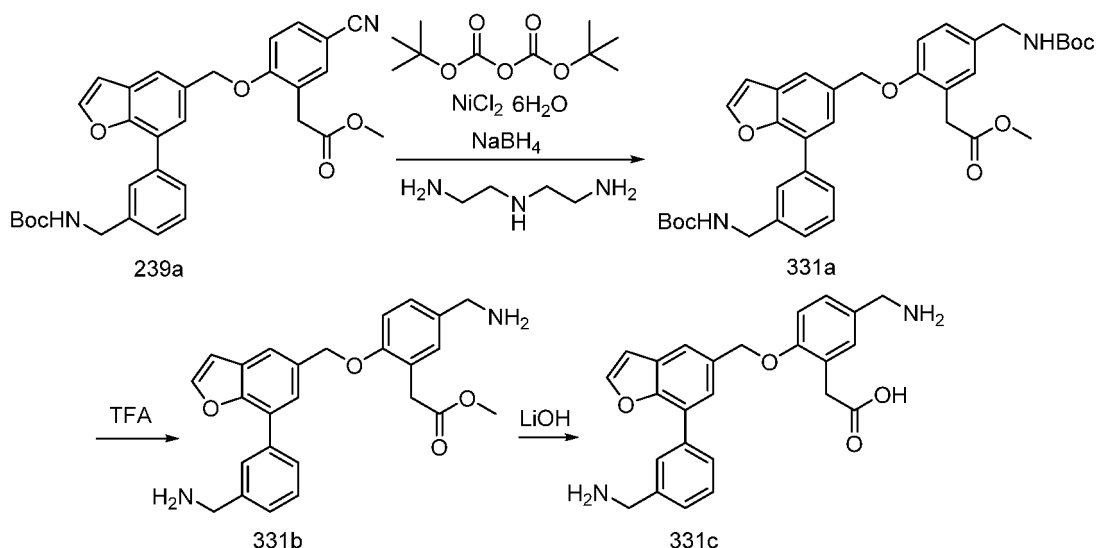
ステップ-3：2-（5-アセチル-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（330c）の調製

化合物330cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF（4 mL）及びメタノール（4 mL）中の2-（5-アセチル-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（330b）（0.05 g、0.11 mmol）から、水（1 mL）中の水酸化リチウム水和物（0.04 g、0.90 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、12 g、DCM中メタノールを0～50%で用いる溶出〕によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー〔C18（50 g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（5-アセチル-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（330c）（収量0.02 g、収率41%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 12.35（s, 1H）, 8.28（s, 3H）, 8.11（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.97–7.83（m, 3H）, 7.77（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.64（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.60（t, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.53（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.21（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 5.39（s, 2H）, 4.14（s, 2H）, 3.67（s, 2H）, 2.51（s, 3H）; MS（ES+）: 430.0（M+1）。

【1433】

スキーム-331

【化349】



2-（5-（アミノメチル）-2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（331c）の調製

ステップ-1：2-（5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（331a）の調製

化合物331aは、スキーム-256のステップ-2に報告する手順に従って、無水メタノール（5 mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-5シアノフェニル）酢酸メチル（239a）（0.06 g、0.11 mmol）から、塩化ニッケル（II

六水和物 (7 mg、0.03 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル [(Boc)₂O] (0.08 g、0.34 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (0.03 g、0.68 mmol) を使用し、N1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン (0.03 mL、0.23 mmol) でクエンチして、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、酢酸エチル/ヘキサンを0~60%で用いる溶出) によって精製することで、2-(5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (331a) (収量0.03 g、収率47%) を淡黄色のロウ状物質として得た。MS (ES+) : 531.0 (M-Boc+1) .

【1434】

ステップ-2 : 2-(5-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (331b) の調製
化合物331bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (3 mL) 中の2-(5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (331a) (0.03 g、0.05 mmol) から、TFA (0.08 mL、1.08 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、12 g、DCM中MeOHを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(5-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (331b) (収量0.02 g、収率100%) を透明なロウ状物質として得た。MS (ES+) : 431.1 (M+1) .

【1435】

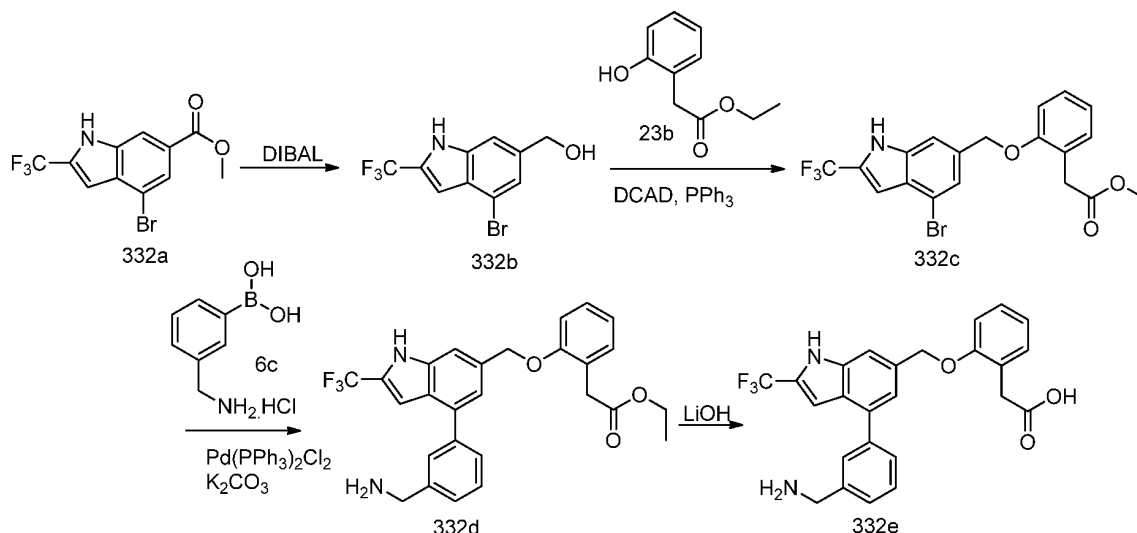
ステップ-3 : 2-(5-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (331c) の調製

化合物331cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (4 mL) 及びメタノール (4 mL) 中の2-(5-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (331b) (0.04 g、0.09 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.03 g、0.74 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18、50 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(5-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (331c) (収量0.02 g、収率47%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.45 (s, 3H), 8.26 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 417.2 (M+1); MS (ES-) : 415.1 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₄N₂O₄·3HCl·2H₂O : C, 55.25; H, 5.94; Cl, 13.05; N, 5.15; 実測値 : C, 54.92; H, 5.64; Cl, 13.41; N, 5.17.

【1436】

スキーム-332

【化 3 5 0】



10

2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸(332e)の調製

20

ステップ-1: (4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(332b)の調製

化合物332bは、スキーム-212のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(25mL)中の4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(332a)(1.29g、4.01mmol; CAS#2089041-22-3; Faming Zhuanli Shenqing, 106478500, 08 Mar 2017においてYang, Xinye et alによって報告されている手順に従って調製)から、DCM中の1M DIBAL-H(10.01mL、10.01mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、ヘキサン中0~50% EtOAcによる溶出)によって精製することで、(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(332b)(収量1.05g、収率89%)を茶色の固体として得た。MS(ES-): 293.0 & 291.9(M-1)。

30

【1437】

ステップ-2: 2-((4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(332c)の調製

化合物332cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メタノール(332b)(0.5g、1.70mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.58g、2.21mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.40g、2.21mmol)及びDCM(15mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、0.81g、2.21mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル12gカラム、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、2-((4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(332c)(収量0.15g、収率19%)を白色の油として得た。MS(ES-): 456.0 & 454.0(M-1)。

40

【1438】

ステップ-3: 2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(トリフ

50

ルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (332d) の調製

化合物332dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4mL) 中の2-(2-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (332c) (0.15g、0.33mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.09g、0.49mmol)、水 (2mL) 中の K_2CO_3 (0.46g、0.99mmol) の溶液、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.04g、0.05mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、90℃で2時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM中MeOHを0~30%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (332d) (収量0.1g、収率63%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 483.2 (M+1) .

【1439】

ステップ-4 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (332e) の調製

化合物332eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (4mL) 及びMeOH (4mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (332d) (0.1g、0.21mmol) から、水 (1mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.04g、0.83mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (332e) (収量3mg、収率3%) のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 8.23 (s, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -58.73; MS (ES+) : 455.1 (M+1); MS (ES-) : 453.1 (M-1) .

【1440】

スキーム-333

10

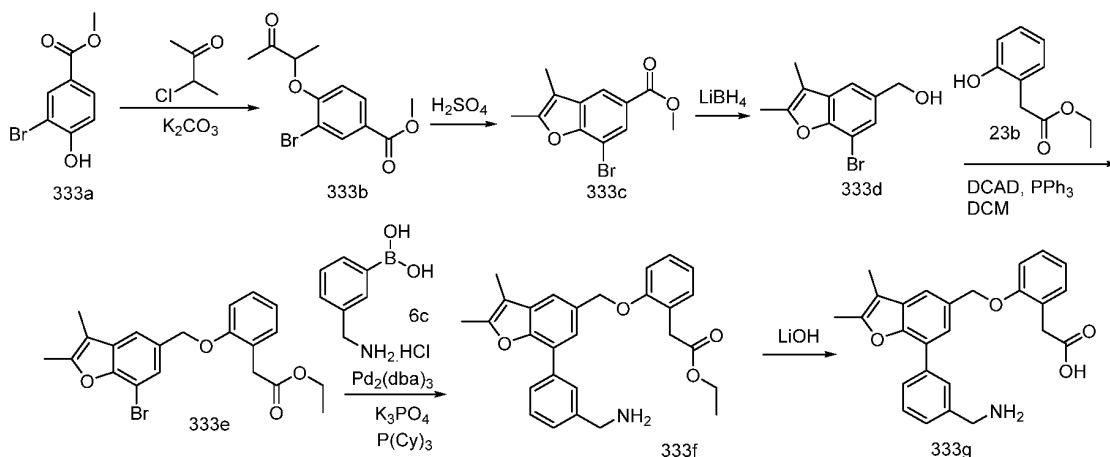
20

30

40

50

【化 3 5 1】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(333g)の調製

ステップ-1: 3-ブロモ-4-((3-オキソブタン-2-イル)オキシ)安息香酸メチル(333b)の調製

無水アセトン(240 mL)中の3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(333a)(50 g、216 mmol)及び3-クロロブタン-2-オン(21.86 mL、216 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (90 g、649 mmol)を加え、還流下で24時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、得られた固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮して、得られた残渣をアセトン-ヘキサン混合物から再結晶させた。固体を濾過によって回収し、母液をフラッシュカラムクロマトグラフィー〔(シリカゲル、320 g、酢酸エチル/ヘキサンを0~30%で用いる溶出)〕によって精製して、3-ブロモ-4-((3-オキソブタン-2-イル)オキシ)安息香酸メチル(333b)(収量56.1 g、収率86%)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20(q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.50(d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1441】

ステップ-2: 7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(333c)の調製

3-ブロモ-4-((3-オキソブタン-2-イル)オキシ)安息香酸メチル(333b)(56 g、186 mmol)に、硫酸(41.7 mL、744 mmol)を氷冷温度で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、50℃で1時間加熱した。混合物をEtOHから再結晶させて、7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(333c)(収量29.5 g、収率56%)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98(d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.45(d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.19(d, J = 1.0 Hz, 3H)。

【1442】

ステップ-3: (7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(333d)の調製

化合物333dは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(150 mL)中の7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(333c)(10 g、35.3 mmol)から、 $LiBH_4$ (17.66 mL、70.6

mmol) 及び MeOH (2.86 mL、70.6 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (80 g)、ヘキサン中酢酸エチルを 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、(7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル) メタノール (333d) (収量 7.05 g、収率 78%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 – 7.35 (m, 2H), 5.29 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 5.8, 0.7 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.13 (d, J = 0.9 Hz, 3H).

【1443】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (333e) の調製

化合物 333e は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の (7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル) メタノール (333d) (1 g、3.92 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.131 g、4.31 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (0.777 g、4.31 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1.583 g、4.31 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中酢酸エチルを 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (333e) (収量 704 mg、収率 43%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.42 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.14 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1444】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (333f) の調製

化合物 333f は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (333e) (300 mg、0.719 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (163 mg、1.078 mmol)、リン酸三カリウム (1.3 M、1.7 mL、2.2 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (61 mg、0.216 mmol) 及び Pd₂(dba)₃ (66 mg、0.072 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、125℃で60分間、マイクロ波で加熱し、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、24 g、DCM/DMA 80 による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (333f) (収量 164 mg、収率 51%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.41 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 444.2 (M+1).

10

20

30

40

50

【1445】

ステップ-6：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2，3-ジメチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（333g）の調製

化合物333gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF（それぞれ5mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2，3-ジメチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（333f）（160mg、0.361mmol）から、1N水酸化リチウム水溶液（1.082mL、1.082mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18（50g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2，3-ジメチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（333g）（収量120mg、収率80%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 8.00 - 7.87（m，2H），7.64 - 7.47（m，4H），7.30 - 7.18（m，2H），7.09（d，J = 8.0 Hz，1H），6.90（td，J = 7.4，1.1 Hz，1H），5.25（s，2H），4.13（s，2H），3.60（s，2H），2.42（s，3H），2.18（s，3H）；MS（ES+）：416.2（M+1）；（ES-）：414.0（M-1）；分析計算値C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0.75H₂O：C，67.09；H，5.96；Cl，7.62；N，3.01；実測値：C，67.03；H，5.89；Cl，7.53；N，3.04。

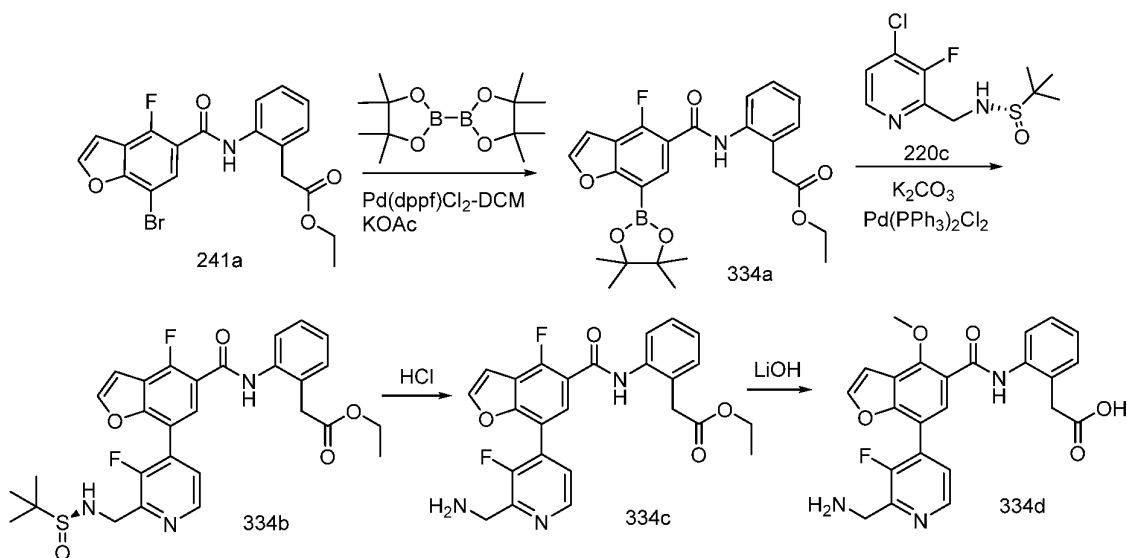
10

20

【1446】

スキーム-334

【化352】



30

40

2-（2-（7-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）-4-メトキシベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸（334d）の調製

ステップ-1：2-（2-（4-フルオロ-7-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（334a）の調製

化合物334aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-（2-（7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド）フェニル）酢酸エチル（241a）（193mg、0.459mmol）から、無水ジオキサン（6mL）中のビス（ピナコラト）ジボロン（178mg、0.701mmol）、酢酸カリウム（165mg、1.681mmol）及びPd（dppf）Cl₂-DCM（66mg、0.

50

0.81 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334a) (収量 128 mg、収率 60%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 468.0 (M+1)。

【1447】

ステップ-2 : 2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334b) の調製

化合物 334b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(4-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334a) (128 mg、0.274 mmol) から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (82 mg、0.310 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (45 mg、0.064 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (134 mg、0.970 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA/DCM を 0~80% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334b) (収量 156 mg、収率 100%) を黄色の油として得た。MS (ES+) : 570.1 (M+1)。

【1448】

ステップ-3 : 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334c) の調製

化合物 334c は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、メタノール (8 mL) 中の 2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334b) (156 mg、0.274 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M ; 0.3 mL、1.200 mmol) を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA 80/DCM を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334c) (収量 31 mg、収率 25%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 452.1 (M+1)。

【1449】

ステップ-4 : 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-メトキシベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸 (334d) の調製

化合物 334d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (6 mL)、THF (6 mL) 中の 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-カルボキサミド) フェニル) 酢酸エチル (334c) (31 mg、0.069 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (46 mg、1.10 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワーク

10

20

30

40

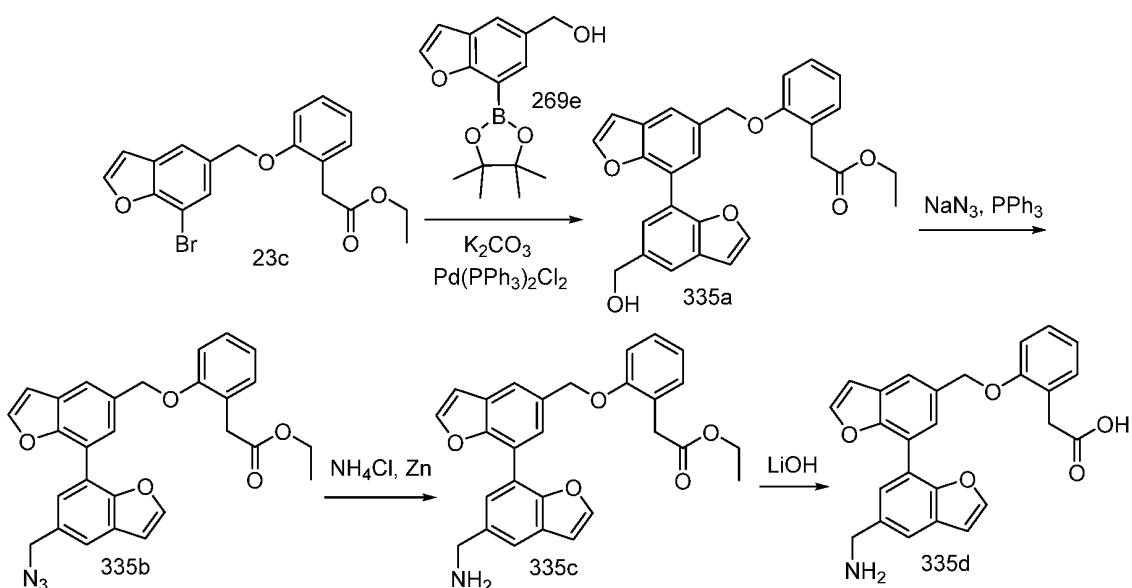
50

アップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-メトキシベンゾフラン-5-カルボキサミド)フェニル)酢酸 (334d) (収量 11 mg、収率 36%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 3H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 1H), 4.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.66 (s, 2H); MS (ES⁺): 450.1 (M+1); MS (ES⁻): 448.1 (M-1).

【1450】

スキーム-335

【化353】



2-(2-(5'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (335d) の調製

ステップ-1: 2-(2-(5'-(ヒドロキシメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (335a) の調製

化合物 335a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (23c) (464 mg、1.192 mmol) から、(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (269e) (329 mg、1.200 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (111 mg、0.158 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (530 mg、3.83 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中酢酸エチルを 10~80% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(5'-(ヒドロキシメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (335a) (収量 357 mg、収率 66%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 2.2

Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 4.66 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1451]

ステップ-2: 2-(2-((5'-(アジドメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(335b)の調製

CCl₄ (8 mL) DMF (2 mL) 中の2-(2-((5'-(ヒドロキシメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(335a) (352 mg、0.771 mmol) の溶液に、NaN₃ (82 mg、1.261 mmol) 及びPPh₃ (486 mg、1.853 mmol) を加え、90℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水(10 mL)でクエンチし、10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DMA/DCMを0~50%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-((5'-(アジドメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(335b) (収量253 mg、収率68%)を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.87 – 7.67 (m, 4H), 7.34 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.83 (q, J = 7.1, 1.9 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.90 (t, J = 7.1, 2.6 Hz, 3H).

[1452]

ステップ-3: 2-(2-((5'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(335c)の調製

EtOH (8 mL)、水(3 mL)中の2-(2-((5'-(アジドメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(335b) (195 mg、0.405 mmol) の溶液に、塩化アンモニウム(113 mg、2.112 mmol)、亜鉛(90 mg、1.376 mmol)を加え、還流下で90分間加熱した。反応物を室温で攪拌し、真空下で濃縮して、エタノールを除去した。残渣を酢酸エチル中に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-((5'-(アミノメチル)-[7,7'-ビベンゾフラン]-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(335c) (収量72 mg、収率39.0%)を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 2H), 6.91 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 456.2 (M+1).

[1453]

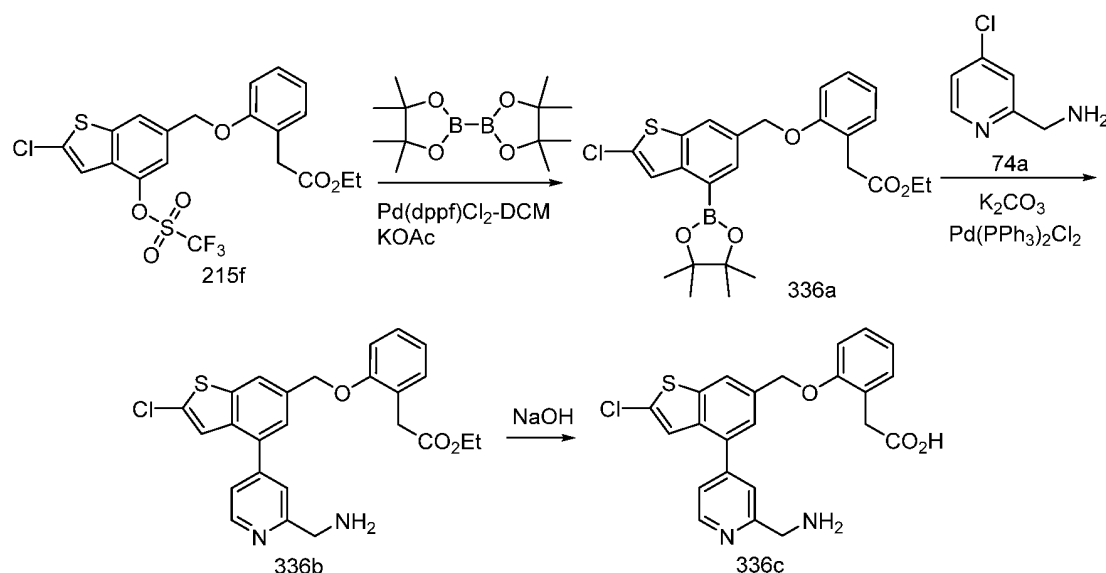
ステップ４：２－（２－（（５’－（アミノメチル）－〔７，７’－ビベンゾフラン〕－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３５ｄ）の調製

化合物３３５ｄは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、MeOH（６ｍＬ）、THF（６ｍＬ）中の２－（２－（（５’－（アミノメチル）－〔７，７’－ビベンゾフラン〕－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３５ｃ）（７０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（６８ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔Ｃ１８（５０ｇ）、水（０．１％ＨＣｌ含有）中ＡＣＮを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（５’－（アミノメチル）－〔７，７’－ビベンゾフラン〕－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３５ｄ）（収量５１ｍｇ、収率７８％）のＨＣｌ塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆） δ ８．５０（*s*，２Ｈ），８．０２（*dd*，*J*＝７．３，２．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（*d*，*J*＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（*d*，*J*＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（*d*，*J*＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（*d*，*J*＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１０（*m*，２Ｈ），７．１０－６．９７（*m*，３Ｈ），６．８４（*td*，*J*＝７．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（*s*，２Ｈ），４．１３（*s*，２Ｈ），３．５４（*s*，２Ｈ）；MS（ES⁺）：４２８．２（*M*＋１）；MS（ES[−]）：４２６．１（*M*−１）；分析計算値C₂₆H₂₁NO₅・HCl・H₂O：C，６４．８０；H，５．０２；Cl，７．３６；N，２．９１；実測値：C，６４．５４；H，４．８４；Cl，７．５９；N，２．８９。

【１４５４】

スキーム－３３６

【化３５４】



２－（２－（（４－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）－２－クロロベンゾ〔*b*〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３６ｃ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ〔*b*〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３６ａ）の調製

化合物３３６ａは、スキーム－５９のステップ－１に報告する手順に従って、２－（２－（（２－クロロ－４－（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ベンゾ〔*b*〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（２１５ｆ）（２００ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）から、無水ジオキサン（５ｍＬ）中のビス（ピナコラト）ジボロン（１５０ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１１６ｍｇ、１．１７９ｍｍｏｌ）

及びPd(dppf)Cl₂-DCM(32mg、0.039mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中0~4%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(336a)(収量117mg、収率61%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90(dq, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.83(dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 2H), 7.25-7.20(m, 2H), 6.99-6.89(m, 2H), 5.17(s, 2H), 4.12(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 1.40(s, 12H), 1.19(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1455】

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(336b)の調製

化合物336bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(2-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(336a)(154mg、0.316mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(50mg、0.348mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(22mg、0.032mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(131mg、0.949mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中0~4%MeOHによる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(336b)(23mg)を淡黄色の油として得た(23mg)。MS(ES⁺): 467/469(M+1).

【1456】

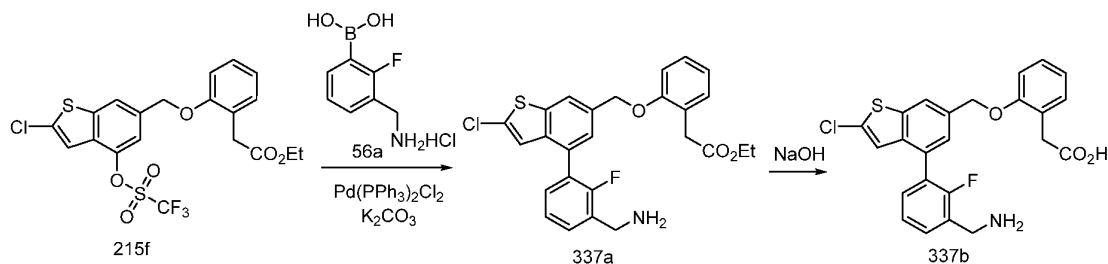
ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(336c)の調製

化合物336cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(336b)(23mg、上記ステップ-2から)から、水(1mL)中のNaOH(63.3mg、1.582mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCN)によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(336c)(収量14mg、収率10%)のHCl塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.46(s, 3H), 8.15(dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.77(dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.62(t, J = 1.3 Hz, 2H), 7.32-7.17(m, 2H), 7.14-7.01(m, 1H), 6.92(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.32(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61(s, 2H). HPLC純度: 100%; MS(ES⁺): 439/441(M+1), (ES⁻): 437/439(M-1).

【1457】

スキーム-337

【化355】



10

2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(337b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(337a)の調製

化合物337aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((2-((2-クロロ-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(215f)(143mg、0.281mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(64mg、0.309mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(20mg、0.028mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(117mg、0.843mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中0~4%MeOHによる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(337a)(62mg)を透明な淡黄色の油として得た(62mg)。MS(ES⁺): 484/486(M+1)。

20

30

【1458】

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(337b)の調製

化合物337bは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(337a)(62mg、上記ステップ-1から)から、水(1mL)中のNaOH(23mg、0.562mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1%HCl含有H₂O中0~60%MeCN)によって精製することで、2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(337b)(収量45mg、収率35%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.66(td, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.55(td, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30(dd, J = 3.3, 0.7 Hz, 1H), 7.23(t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11-7.03(m, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.29(s, 2H),

40

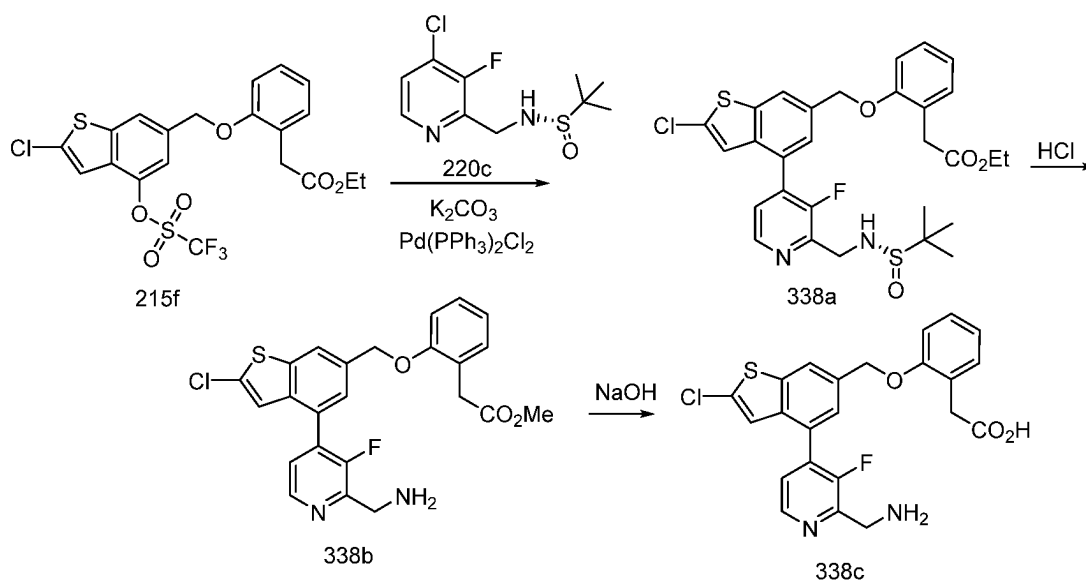
50

4.16 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 456 / 458 (M+1); (ES-): 454 / 456 (M-1).

【1459】

スキーム-338

【化356】



10

20

2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(338c)の調製

ステップ-1: (+)-(S)-2-(2-(2-クロロ-4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(338a)の調製

化合物338aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(2-クロロ-4-(2-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(215f)(117mg、0.240mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(70.0mg、0.264mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(17mg、0.024mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(100mg、0.721mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中0~2%MeOHによる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(2-クロロ-4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(338a)(145mg)を淡黄色の油として得た(145mg)。MS (ES+) 589 / 591; 旋光度 [α]_D = +20.0 (c = 0.03, MeOH) 【1460】

30

40

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-クロロベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(338b)の調製

化合物338bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の(+)-(S)-2-(2-(2-クロロ-4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(338a)(145

50

mg、上記ステップー１から）から、HCl（ジオキサン中４M；０．１８mL、０．７２１mmol）を使用し、６０℃で１時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（１２g）、DCM中０～６％MeOHによる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（４－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－クロロベンゾ〔b〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３３８b）（２５mg）を淡黄色の油として得た。MS（ES+）：４７１／４７３（メチルエステル，M+１）。

【１４６１】

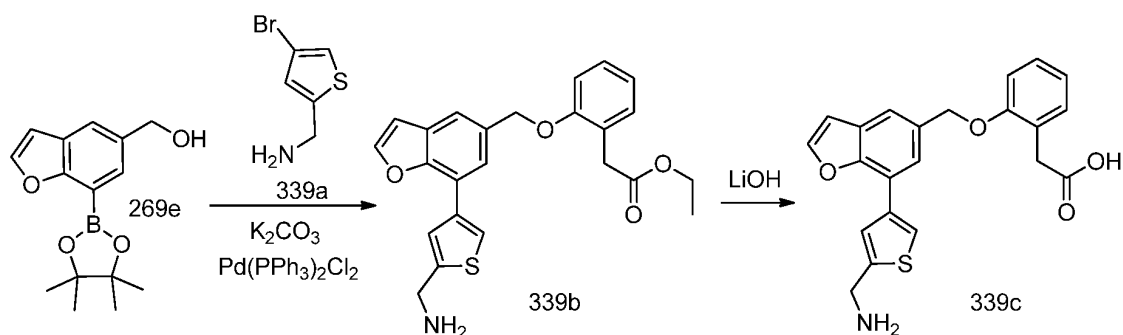
ステップー３：２－（２－（（４－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－クロロベンゾ〔b〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３８c）の調製

化合物３３８cは、スキーム－４のステップー４に報告する手順に従って、MeOH（２mL）、THF（１mL）中の２－（２－（（４－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－クロロベンゾ〔b〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸メチル（３３８b）（２５mg、上記ステップー２から）から、水（１mL）中のNaOH（２８．８mg、０．７２１mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（１００g）、水（０．１％HCl含有）中ACNを０～６０％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（４－（２－（アミノメチル）－３－フルオロピリジン－４－イル）－２－クロロベンゾ〔b〕チオフェン－６－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３８c）（収量１３mg、収率１２％）のHCl塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-d₆）δ ８．６１（d，J＝４．９Hz，１H），８．１９（d，J＝１．４Hz，１H），７．６６（t，J＝５．３Hz，１H），７．５９（d，J＝１．４Hz，１H），７．３８（d，J＝３．２Hz，１H），７．２３（d，J＝７．５Hz，２H），７．０７（d，J＝８．１Hz，１H），６．９６－６．８８（m，１H），５．３０（s，２H），４．３７（d，J＝１．８Hz，２H），３．６０（s，２H）；MS（ES+）：４５７／４５９，（ES-）：４５５／４５７。

【１４６２】

スキーム－３３９

【化３５７】



２－（２－（（７－（５－（アミノメチル）チオフェン－３－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３３９c）の調製

ステップー１：２－（２－（（７－（５－（アミノメチル）チオフェン－３－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（３３９b）の調製

化合物３３９bは、スキーム－１のステップー３に報告する手順に従って、ジオキサン（５mL）中の（４－ブロモチオフェン－２－イル）メタンアミン（３３９a）（３００mg、１．５６２mmol；CAS# 479090-38-5）から、（７－（４，４，

5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (269e) (496mg、1.137mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (127mg、0.181mmol) 及び水 (0.5mL) 中の K_2CO_3 (498mg、3.60mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、 MeOH/DCM を 0~20% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(5-(アミノメチル) チオフェン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (339b) (収量 475mg、収率 99%) を黄色の油として得た。MS (ES+) : 422.1 (M+1), MS (ES-) : 420.1 (M-1)。

10

【1463】

ステップ-2: 2-(2-(7-(5-(アミノメチル) チオフェン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (339c) の調製

化合物 339c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、 MeOH (6mL)、 THF (6mL) 中の 2-(2-(7-(5-(アミノメチル) チオフェン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (339b) (380mg、0.902mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム水和物 (152mg、3.62mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(5-(アミノメチル) チオフェン-3-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (339c) (収量 155mg、収率 44%) の HCl 塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 8.20 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 2H); MS (ES+) : 394.1 (M+1); MS (ES-) : 392.1 (M-1); 分析計算値: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{ H}_2\text{O}$: C, 58.40; H, 5.01; Cl, 7.84; N, 3.10; 実測値: C, 58.52; H, 5.07; Cl, 8.09, N, 3.20。

20

30

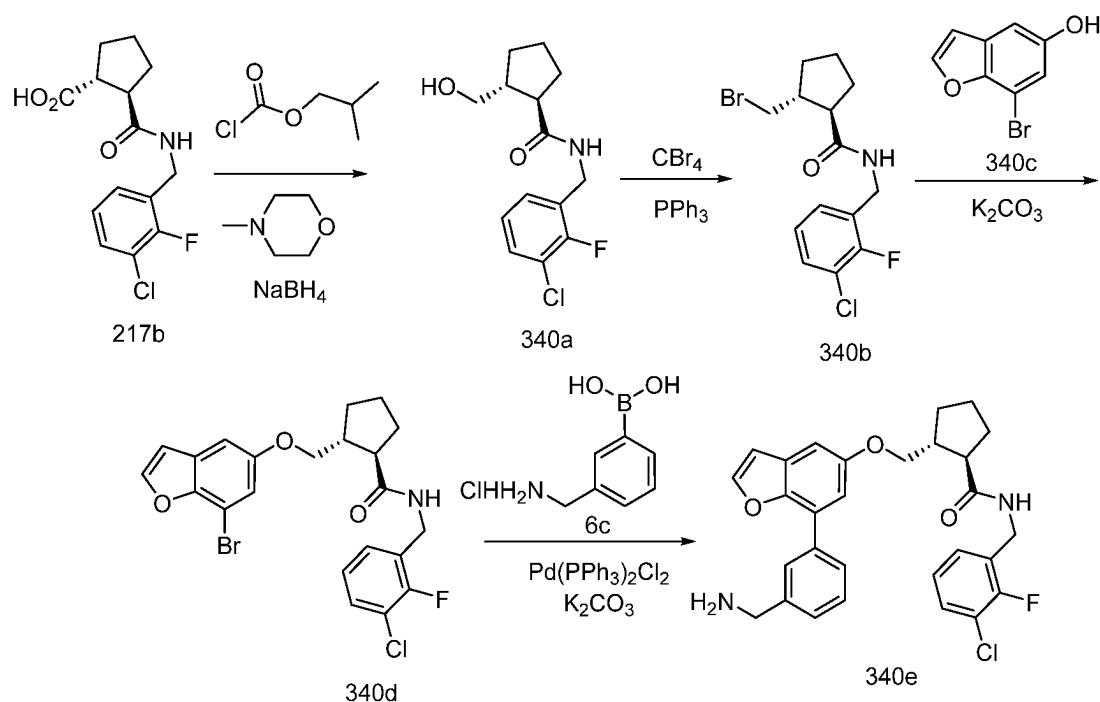
【1464】

スキーム-340

40

50

【化 3 5 8】



(trans)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)オキシ)メチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド (340e) の調製

ステップ-1: (trans)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキサミド (340a) の調製

化合物 340a は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、(trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンタンカルボン酸 (217b) (1.2 g、2.91 mmol) から、THF (15 mL) 中の N-メチルモルホリン (0.202 g、2.002 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.262 mL、2.002 mmol) 及び水 (2 mL) 中の NaBH_4 (0.189 g、5.0 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中 0~3% MeOH による溶出) によって精製することで、(trans)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキサミド (340a) (収量 0.30 g、収率 63%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 0H), 7.47 (td, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.35 - 7.08 (m, 2H), 4.42 - 4.21 (m, 2H), 3.34 (qd, $J = 10.6, 6.4$ Hz, 2H), 2.35 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.16 (h, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.93 - 1.43 (m, 4H), 1.33 (dq, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121.75; MS (ES+) : 286/288 (M+1).

【1465】

ステップ-2: (trans)-2-(ブロモメチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド (340b) の調製

化合物 340b は、スキーム-152 のステップ-1 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の (trans)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキサミド (340a) (0.30 g、1.05

0 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.303 g、1.155 mmol)、CBr₄ (0.383 g、1.155 mmol) を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘキサン中0~20% EtOAcによる溶出) によって精製することで、(trans)-2-(プロモメチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340b) (収量0.21 g、収率57%) を無色の油として得た。MS (ES⁺): 348/350 (M+1)。

【1466】

ステップ-3: (trans)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) オキシ) メチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340d) の調製

化合物340dは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、(trans)-2-(プロモメチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340b) (0.21 g、0.602 mmol) から、MeCN (10 mL) 中の7-ブロモベンゾフラン-5-オール (340c) (0.128 g、0.602 mmol; CAS#603311-31-5)、K₂CO₃ (0.250 g、1.807 mmol) を使用し、80℃で5時間加熱し、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘキサン中0~30% EtOAcによる溶出) によって精製することで、(trans)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) オキシ) メチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340d) (収量150 mg、収率52%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.1, 0.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 7.7, 6.7, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.54 (m, 4H), 1.45 (dt, J = 13.0, 7.0 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.58; MS (ES⁺): 480/482 (M+1), (ES⁻): 478/480 (M-1)。

【1467】

ステップ-4: (trans)-2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) オキシ) メチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340e) の調製

化合物340eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ (4 mL) 中の (trans)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) オキシ) メチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340d) (150 mg、0.312 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニル ボロン酸塩酸塩 (6c) (64 mg、0.343 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (22 mg、0.031 mmol) 及び水 (1 mL) 中のK₂CO₃ (129 mg、0.936 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM中メタノールによる溶出] によって精製し、続いて、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (C18、100 g、0.1% HCl 含有 H₂O 中0~60% MeCN) によって精製することで、(trans)-2-((7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) オキシ) メチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) シクロペンタンカルボキサミド (340e) (収量108 mg、収率68%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (t, J = 5.8 H

10

20

30

40

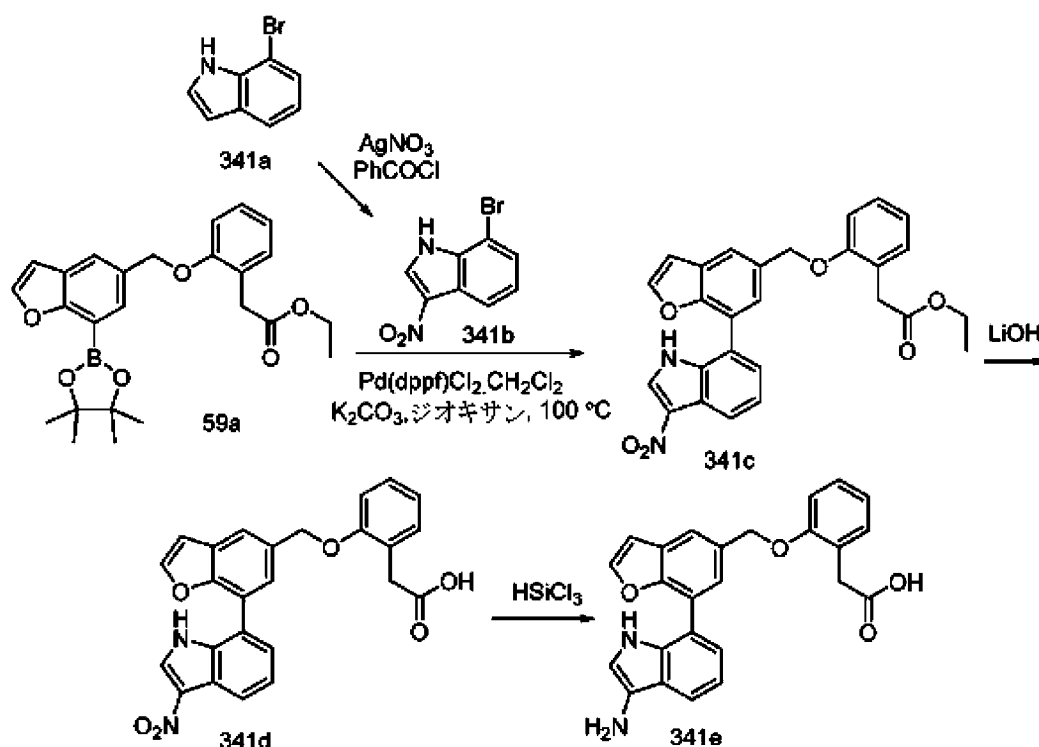
50

z, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.06 – 3.90 (m, 2H), 2.56 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 4H), 1.51 (dt, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ – 121.60; MS (ES+): 507/509 (M+1), (ES–): 505/507 (M–1).

【1468】

スキーム-341

【化359】



2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(341e)の調製

ステップ1: 7-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール(341b)の調製

0℃のアセトニトリル(16 mL)中の7-ブロモ-1H-インドール(341a)(2.0 g、10.20 mmol; CAS#: 51417-51-7) AgNO₃(1.9 g、11.18 mmol)の懸濁液に、塩化ベンゾイル(1.35 mL、11.63 mmol)を加え、0℃で45分間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃飽和水溶液、2M HCl溶液で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40 g)、ヘキサン中酢酸エチルを0~60%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(150 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、7-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール(341b)(収量547 mg、収率22%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.00 (s, 1H), 8.6

9 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

【1469】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-ニトロ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(341c)の調製

ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(377mg、0.864mmol)の脱気溶液に、7-ブロモ-3-ニトロ-1H-インドール(341b)(202mg、0.838mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂付加物(109mg、0.133mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(380mg、2.75mmol)を加えた。混合物を脱気し、アルゴンを充填し、次いで、100℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EAで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、EA/hexを0~60%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-((7-(3-ニトロ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(341c)(収量394mg、収率100%)を黄色のシロップ状物質として得た。MS(ES+): 471.1(M+1), MS(ES-): 469.1(M-1).

【1470】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-ニトロ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(341d)の調製

化合物341dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)、THF(3mL)中の2-(2-((7-(3-ニトロ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(341c)(50mg、0.106mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(15mg、0.357mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-((7-(3-ニトロ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(341d)(収量47mg、収率100%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 443.1(M+1); MS(ES-): 441.1(M-1).

【1471】

ステップ-4: 2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(341e)の調製

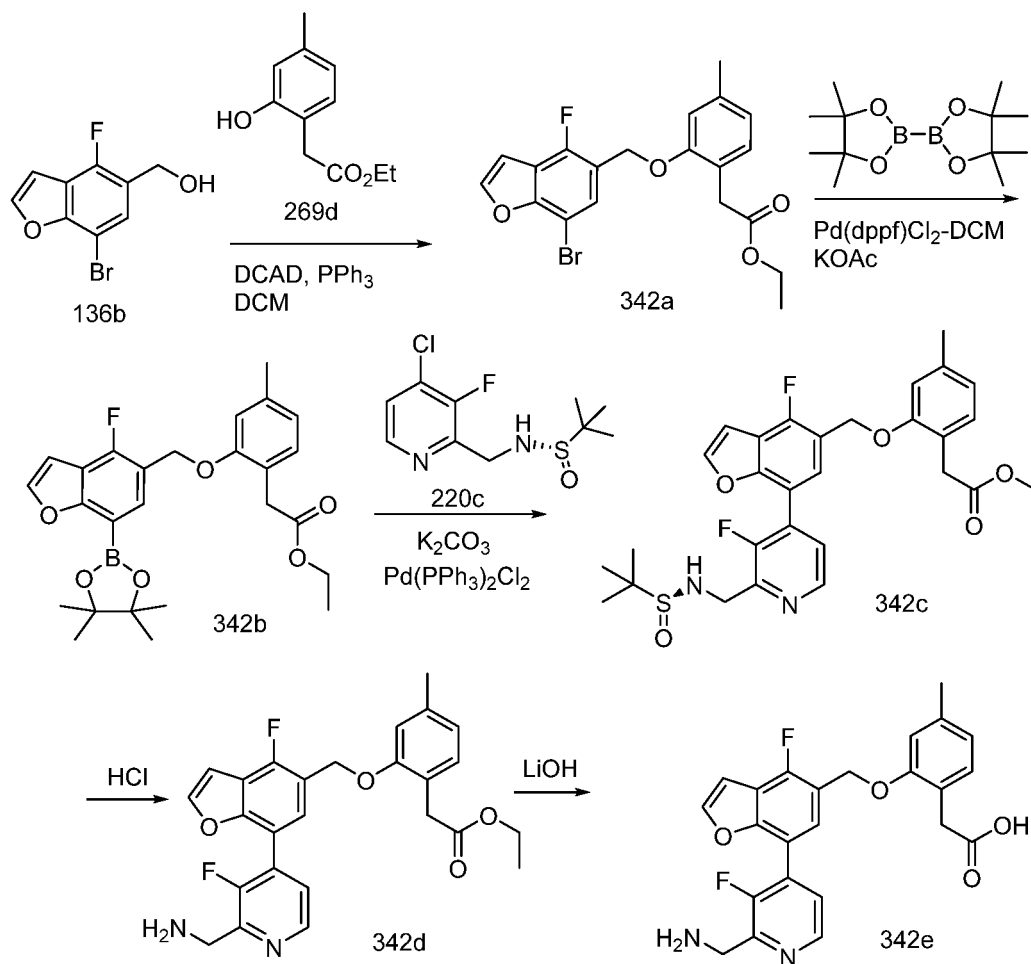
無水アセトニトリル(3mL)中の2-(2-((7-(3-ニトロ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(341d)(44mg、0.099mmol)、DIEA(0.128mL、0.735mmol)の溶液に、トリクロロシラン(0.13mL、1.267mmol)を0℃で加え、室温まで一晩温めた。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-((7-(3-アミノ-1H-インドール-7-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(341e)(収量8mg、収率20%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99(d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.22(s, 2H), 7.94(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.29(m, 2H), 7.26-7.10(m, 3H), 7.10-7.01(m, 1H), 6.99(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.83(td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 3.52(s, 2H); MS(ES+): 413.1(M+1); MS(ES-):

4 1 1 . 1 (M - 1) .

【 1 4 7 2 】

スキーム - 3 4 2

【 化 3 6 0 】



2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (3 4 2 e) の調製

ステップ - 1 : 2 - (2 - ((7 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (3 4 2 a) の調製

化合物 3 4 2 a は、スキーム - 2 3 のステップ - 2 に報告する手順に従って、DCM (4 0 m L) 中の (7 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メタノール (1 3 6 b) (1 . 0 g 、 4 . 0 8 m m o l) から、トリフェニルホスフィン (1 . 1 7 7 g 、 4 . 4 9 m m o l) 、 2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (2 6 9 d) (0 . 9 5 1 g 、 4 . 9 0 m m o l) 及び DCM (1 5 m L) 中の (E) - ジアゼン - 1 , 2 - ジカルボン酸ビス (4 - クロロベンジル) (DCAD 、 1 . 6 4 8 g 、 4 . 4 9 m m o l) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 EtOAc を 0 ~ 4 0 % で用いる溶出) によって精製することで、2 - (2 - ((7 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (3 4 2 a) (収量 9 7 2 m g 、 収率 5 7 %) を黄色の固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , DMSO - d₆) δ 8 . 2 2 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H

40

50

), 7.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.75 (ddd, $J = 7.5, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124.72.

【1473】

ステップ-2: 2-(2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342b)の調製

化合物342bは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342a)(472mg、1.120mmol)から、無水ジオキサン(10mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(427mg、1.681mmol)、酢酸カリウム(330mg、3.36mmol)及びPd(dppf) $\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (137mg、0.168mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342b)(収量466mg、収率89%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -119.10.

【1474】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342c)の調製

化合物342cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342b)(460mg、0.982mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-ルスルフィンアミド(220c)(312mg、1.179mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(103mg、0.147mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(407mg、2.95mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、MeOH/DCMを0~15%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342c)(収量561mg、収率100%)を茶色の油として得た。MS (ES+): 571.2 (M+1).

【1475】

ステップ-4: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342d)の調製

化合物 342 d は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、メタノール (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (342 c) (555 mg, 0.973 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 1 mL, 4.00 mmol) を使用し、室温で 1 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA80/DCM を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (342 d) (収量 268 mg、収率 59%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 2H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -122.08, -130.74. MS (ES+): 467.2 (M+1).

【1476】

ステップ-5: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (342 e) の調製

化合物 342 e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (6 mL)、THF (6 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (342 d) (263 mg, 0.564 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (89 mg, 2.121 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (342 e) (収量 166 mg、収率 67%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.65 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.44, -128.49; MS (ES+): 439.1 (M+1); MS (ES-): 437.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄ · 1.1 HCl · 0.25 H₂O: C, 59.68; H, 4.51; Cl, 8.07; N, 5.80; 実測値: C, 59.61; H, 4.19; Cl, 8.21; N, 5.87.

【1477】

スキーム-343

10

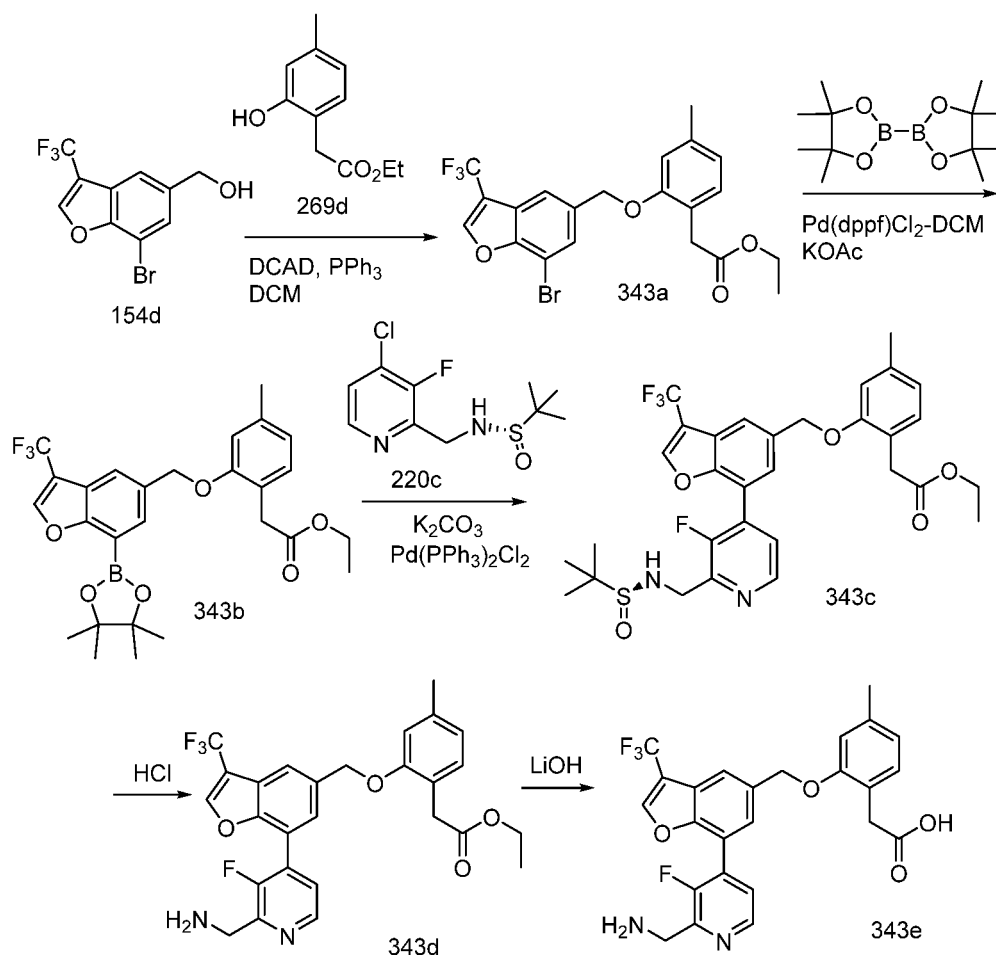
20

30

40

50

【化 3 6 1】



2-((7-((2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (343e) の調製

ステップ1: 2-((7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (343a) の調製

化合物 343a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の (7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (154d) (1.4 g、4.74 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.369 g、5.22 mmol)、2-((2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269d) (1.106 g、5.69 mmol) 及び DCM (5 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1.916 g、5.22 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、(EtOAc:MeOH 9:1) / ヘキサンを 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-((7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (343a) (収量 953 mg、収率 43%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F N

MR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.24.

【1478】

ステップ-2: 2-(4-メチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(343b)の調製

化合物343bは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-((7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343a)(493mg、1.046mmol)から、無水ジオキサン(10mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(398mg、1.569mmol)、酢酸カリウム(308mg、3.14mmol)及びPd(dppf)Cl₂-DCM(128mg、0.157mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-メチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(343b)(収量534mg、収率98%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85(q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.81-6.67(m, 1H), 5.21(s, 2H), 3.97(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 2.30(s, 3H), 1.35(s, 12H), 1.02(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.99.

【1479】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343c)の調製

化合物343cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(6mL)中の2-(4-メチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(343b)(513mg、0.990mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(314mg、1.188mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(104mg、0.148mmol)及び水(0.6mL)中のK₂CO₃(410mg、2.97mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、MeOH/DCMを0~15%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343c)(収量614mg、収率100%)を茶色の油として得た。MS(ES⁺): 621.2(M+1).

【1480】

ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343d)の調製

化合物343dは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、メタノール(10mL)中の2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィン

アミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343c)(610mg、0.983mmol)から、HCl(ジオキサン中4M;1mL、4.00mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DMA80/DCMを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343d)(収量302mg、収率60%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.55(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62(q, J = 4.9 Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.74(d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 3.96-3.85(m, 4H), 3.57(s, 2H), 2.30(s, 3H), 1.02-0.88(m, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.09, -130.71; MS(ES+): 517.2(M+1).

【1481】

ステップ-5: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(343e)の調製

化合物343eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(6mL)、THF(6mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343d)(300mg、0.581mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(97mg、2.323mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(343e)(収量165mg、収率58%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.62(d, J = 5.9 Hz, 3H), 8.01(s, 1H), 7.83(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.47-4.29(m, 2H), 3.53(s, 2H), 2.30(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.03, -128.51; MS(ES+): 489.1(M+1); MS(ES-): 487.1(M-1); 分析計算値: C₂₅H₂₀F₄N₂O₄·1.3HCl·H₂O: C, 54.22; H, 4.24; Cl, 8.32; N, 5.06; 実測値: C, 54.29; H, 4.12; Cl, 8.50, N, 5.05.

【1482】

スキーム-344

10

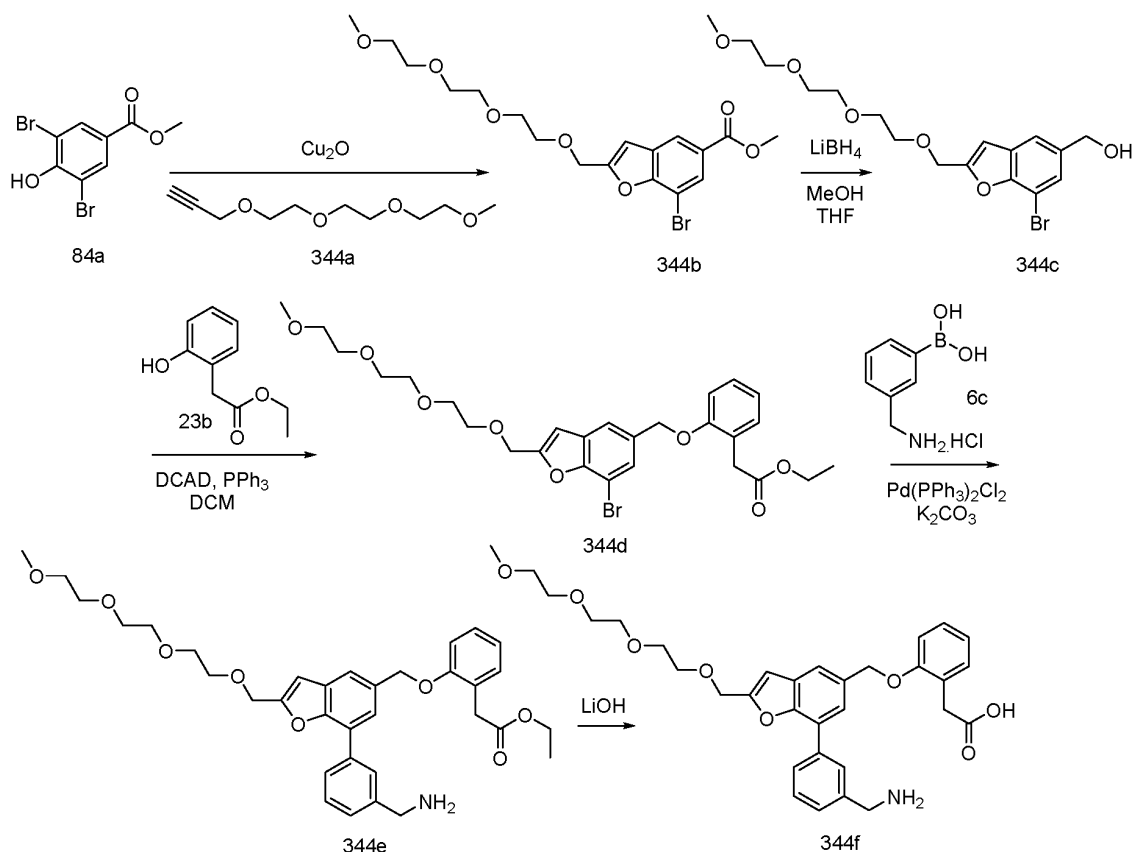
20

30

40

50

【化 3 6 2】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸(344f)の調製

ステップ-1: 7-ブロモ-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(344b)の調製

化合物344bは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(150 mL)中の3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(84a)(7.66 g、24.72 mmol)、2,5,8,11-テトラオキサテトラデカ-13-イン(344a)(5 g、24.72 mmol)、酸化銅(I)(1.769 g、12.36 mmol)から、350 mLの密閉フラスコ中、120℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(80 g)、ヘキサン中EtOAcを0~80%で用いる溶出]によって精製することで、7-ブロモ-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(344b)(収量7.5 g、収率70%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 6H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.22 (s, 3H).

【1483】

ステップ-2: (7-ブロモ-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(344c)の調製

化合物344cは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(40 mL)中の7-ブロモ-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフ

ラン-5-カルボン酸メチル (344b) (3.7 g、8.58 mmol) から、LiBH₄ (6.43 mL、25.7 mmol、THF中4M溶液) 及びMeOH (1.041 mL、25.7 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中0~60% EtOAcによる溶出] によって精製することで、(7-ブロモ-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (344c) (収量3.1 g、収率90%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.56 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 6H), 3.43 - 3.38 (m, 2H), 3.22 (s, 3H); MS (ES+): 436.2 (M+Na).

[1484]

ステップ-3: 2-(2-(7-ブロモ-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (344d) の調製

化合物344dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (50 mL) 中の(7-ブロモ-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (344c) (1.85 g、4.59 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.32 g、5.05 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.91 g、5.05 mmol) 及びDCM (20 mL) 中の(E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1.85 g、5.05 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH (9:1) を0~80%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (344d) (収量1.3 g、収率50%) を透明な油として得た。MS (ES+): 587.1 及び 589.1 (M+Na).

[1485]

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (344e) の調製

化合物344eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の2-(2-(7-ブロモ-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (344d) (500 mg、0.88 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (298 mg、1.592 mmol)、水 (3 mL) 中のK₂CO₃ (367 mg、2.65 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (93 mg、0.13 mmol) を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (344e) (収量186 mg、収率36%) を透明な油として得た。MS (ES+): 592.3 (M+1).

[1486]

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル)-2-(2, 5, 8, 11-テトラオキサドデシル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (344f) の調製

化合物344fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/

10

20

30

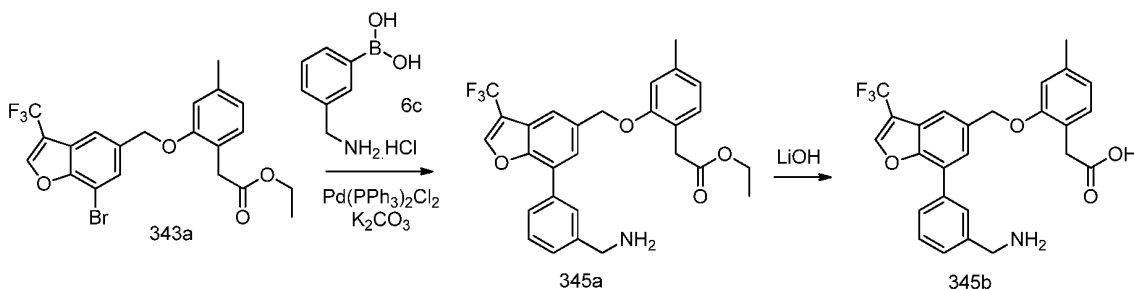
40

50

THF (それぞれ6 mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(344e)(93 mg、0.157 mmol)から、水(2 mL)中の水酸化リチウム-水和物(111 mg、2.65 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[EZ-REP、C-18カラム、30 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(2,5,8,11-テトラオキサドデシル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(344f)(収量80 mg、収率85%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25(s, 1H, D₂O交換可能), 8.50(s, 3H, D₂O交換可能), 7.97(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93(dt, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.24(dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 2H), 7.14-7.06(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.67(s, 2H), 4.13(q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66-3.58(m, 4H), 3.58-3.53(m, 2H), 3.52-3.46(m, 6H), 3.41-3.39(m, 2H), 3.20(s, 3H); MS(ES⁺): 564.3(M+1); (ES⁻): 562.2(M-1); 分析計算値C₃₂H₃₇NO₈·HCl·H₂O: C, 62.18; H, 6.52; Cl, 5.74; N, 2.27; 実測値: C, 61.84; H, 6.47; Cl, 5.89; N, 2.37. [1487]

スキーム-345

[化363]



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(345b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(345a)の調製

化合物345aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-(2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(343a)(147 mg、0.312 mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(71 mg、0.468 mmol)、水(.5 mL)中のK₂CO₃(129 mg、0.936 mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(33 mg、0.047 mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24 g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-

イル)メトキシ)－4－メチルフェニル)酢酸エチル(345a)(収量104mg、収率67%)を黒っぽい油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.66 (m, 4H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –58.08. MS (ES+): 498.1 (M+1).

【1488】

ステップ2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(345b)の調製

化合物345bは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(345a)(101mg、0.203mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(60mg、1.43mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(345b)(収量69mg、収率72%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.83 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 5.0, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.22 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –58.01; MS (ES+): 470.1 (M+1); MS (ES-): 468.1 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₂F₃NO₄·HCl·0.25H₂O: C, 61.18; H, 4.64; Cl, 6.95; N, 2.74; 実測値: C, 61.17; H, 4.48; Cl, 6.91; N, 2.72.

【1489】

スキーム346

10

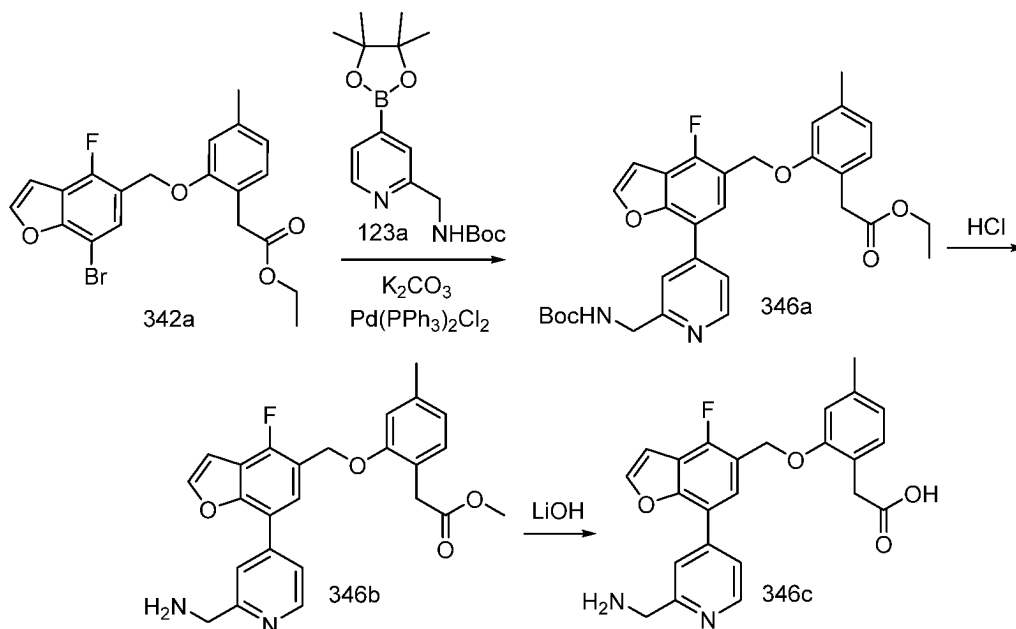
20

30

40

50

【化 3 6 4】



10

20

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(346c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(346a)の調製

化合物346aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342a)(186mg、0.442mmol)から、((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(123a)(221mg、0.662mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(47mg、0.066mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (183mg、1.325mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(346a)(収量242mg、収率100%)を黒っぽい油として得た。MS(ES+): 549.2(M+1)。

30

40

【1490】

ステップ2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸メチル(346b)の調製

化合物346bは、スキーム305のステップ3に報告する手順に従って、メタノール(6mL)中の2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(346a)(240mg、0.437mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.6mL、2.4mmol)を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シ

50

リカ (12 g)、DMA80/DCMを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸メチル (346b) (収量152mg、収率80%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.65 (m, 1H), 5.27 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -122.71. MS (ES+): 435.2 (M+1).

【1491】

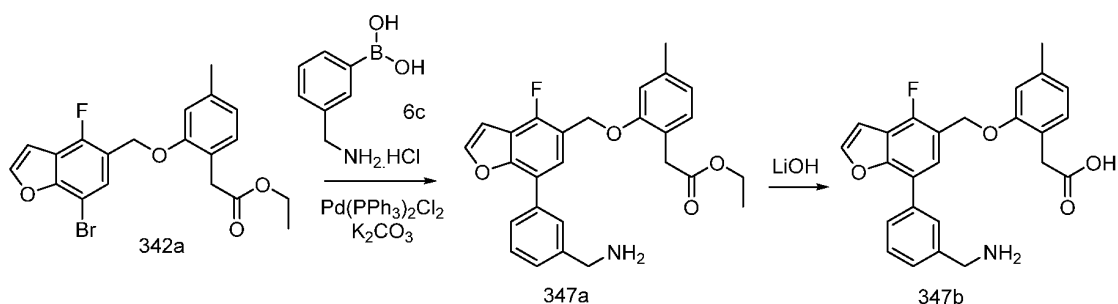
ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (346c) の調製

化合物346cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (6 mL)、THF (6 mL) 中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸メチル (346b) (150mg、0.334mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (88mg、2.097mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (346c) (収量128mg、収率91%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 3H), 8.18 (dd, J = 4.1, 2.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.99; MS (ES+): 421.1 (M+1); MS (ES-): 419.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₁FN₂O₄ · 1.9HCl · 1.25H₂O: C, 56.28; H, 5.00; Cl, 13.15; N, 5.47; 実測値: C, 56.15; H, 4.64; Cl, 13.06; N, 5.31.

【1492】

スキーム-347

【化365】



10

20

30

40

50

2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(347b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(347a)の調製

化合物347aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(342a)(147mg、0.349mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(79mg、0.523mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (145mg、1.047mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(37mg、0.052mmol)を使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(347a)(収量102mg、収率65%)を黒っぽい油として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.72-7.63(m, 2H), 7.46(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.74(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.90-3.76(m, 4H), 3.51(s, 2H), 2.32(s, 3H), 0.90(t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -125.59. MS(ES+): 448.2(M+1).

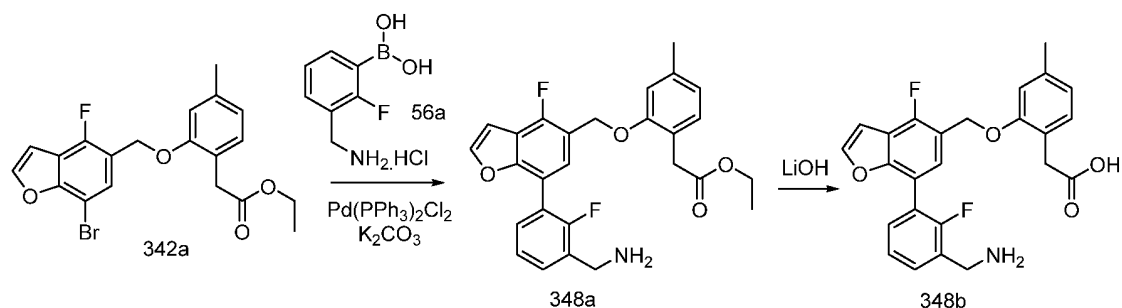
[1493]

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(347b)の調製

化合物347bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(347a)(100mg、0.223mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(52mg、1.239mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(347b)(収量76mg、収率81%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6 , D_2O 交換) δ 8.09(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88(dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64-7.45(m, 2H), 7.17(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.73(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.11(s, 2H), 3.47(s, 2H), 2.28(s, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -124.86; MS(ES+): 420.1(M+1); MS(ES-): 418.1(M-1); 分析計算値 $C_{25}H_{22}FNO_4 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$: C, 65.22; H, 5.14; Cl, 7.70; N, 3.04; 実測値: C, 65.15; H, 5.10; Cl, 7.85; N, 3.09.

[1494]

スキーム－３４８
【化３６６】



10

２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３４８ｂ）の調製

ステップ－１：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３４８ａ）の調製

化合物３４８ａは、スキーム－１のステップ－３に報告する手順に従って、ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（２－（（７－ブromo－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３４２ａ）（１５０ｍｇ、０．３５６ｍｍol）から、（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ボロン酸塩酸塩（５６ａ）（１１０ｍｇ、０．５３４ｍｍol）、水（０．５ｍＬ）中の K_2CO_3 （１４８ｍｇ、１．０６８ｍｍol）の溶液、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（３８ｍｇ、０．０５３ｍｍol）を使用し、１００℃で３時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（１２ｇ）、DCM中DMA80を０～７０％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３４８ａ）（収量１３２ｍｇ、収率８０％）を黒っぽい油として得た。MS（ES⁺）：４６６．１（M⁺）。

20

30

【１４９５】

ステップ－２：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３４８ｂ）の調製

化合物３４８ｂは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、MeOH／THF（それぞれ６ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（３４８ａ）（１２９ｍｇ、０．２７７ｍｍol）から、水（２ｍＬ）中の水酸化リチウム－水和物（７５ｍｇ、１．７８７ｍｍol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C-18カラム、５０ｇ、水中の０．１％HCl水溶液及びアセトニトリルを０～１００％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－４－フルオロベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（３４８ｂ）（収量５６ｍｇ、収率４６％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO-*d*₆，D₂O交換）δ ８．０９（d，J＝２．３Hz，１H），７．６７（qd，J＝７．８，１．８Hz，２H），７．５８（d，J＝６．７Hz，１H），７．４５（t，J＝７．７Hz，１H），７．２１（d，J＝２．３Hz，１H），７．０８（d，J＝７．５Hz，１H），７．０３（d，J＝１．６Hz，１H），６．８３－６．６７（m，１H），５．２７

40

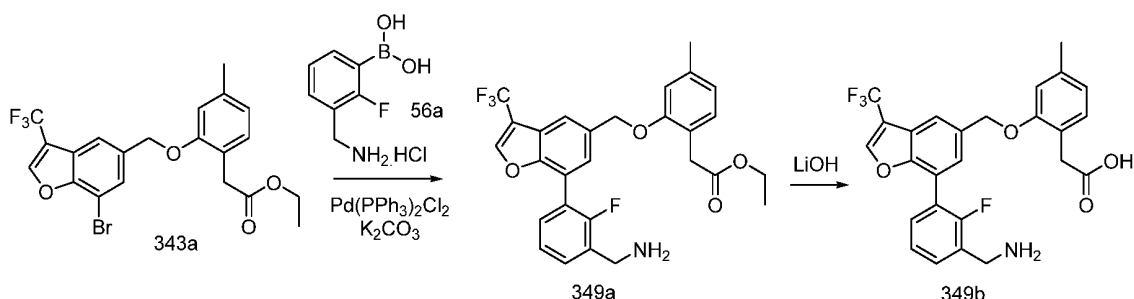
50

(s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.52, -123.72. MS (ES+): 438.1 (M+1); MS (ES-): 436.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 61.60; H, 4.86; Cl, 7.27; N, 2.87; 実測値: C, 61.59; H, 4.85; Cl, 7.40; N, 2.91.

【1496】

スキーム-349

【化367】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(349b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(349a)の調製

化合物349aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(343a)(154mg、0.327mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩(56a)(101mg、0.490mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (135mg、0.98mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(34mg、0.049mmol)を使用し、100°Cで3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(349a)(収量145mg、収率86%)を黒っぽい油として得た。MS(ES+): 516.2 (M+1)。

【1497】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(349b)の調製

化合物349bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(349a)(142mg、0.275mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム-水和物(105mg、2.502mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フル

10

20

30

40

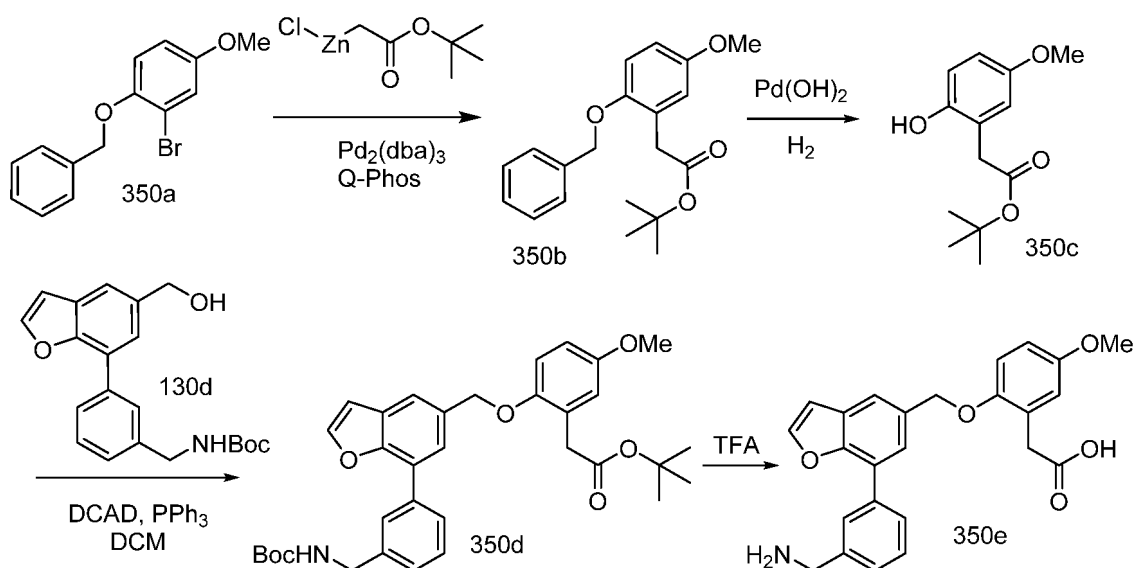
50

オロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (349b) (収量 61mg、収率 45%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O 交換) δ 8.78 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.02, -118.61. MS (ES+): 488.1 (M+1); MS (ES-): 486.1 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₁F₄NO₄·HCl·0.5H₂O: C, 58.60; H, 4.35; Cl, 6.65; N, 2.63; 実測値: C, 58.81; H, 4.37; Cl, 6.49; N, 2.64.

【1498】

スキーム - 350

【化368】



2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 5 - メトキシフェニル) 酢酸 (350e) の調製

ステップ - 1: 2 - (2 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシフェニル) 酢酸 tert - ブチル (350b) の調製

THF (10 mL) 中の 1 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモ - 4 - メトキシベンゼン (350a) (0.5 g, 1.71 mmol; CAS # 151039-11-1)、Pd₂(dba)₃ (0.16 g, 0.17 mmol) 及び Q-Phos (0.12 g, 0.17 mmol) の攪拌懸濁液に、(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) 亜鉛 (II) クロリド (エーテル中 0.5 M 溶液; 6.82 mL, 3.41 mmol) をを加え、アルゴン雰囲気下、70℃で2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) 及びブライン (5 mL) で希釈した。混合物を10分間攪拌し、Celiteの小パッドに通して濾過した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出) によって精製して、2 - (2 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシフェニル) 酢酸 tert - ブチル (350b) (収量 0.5 g、収率 89%) を油

として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49 – 7.30 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 1.33 (s, 9H). MS (ES+): 351.1 (M+Na).

【1499】

ステップ-2: 2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350c)の調製

MeOH (15 mL) 中の2-(2-(ベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350b) (0.5 g、1.52 mmol)の溶液に、水酸化パラジウム炭素(20重量%担持(乾燥基準)、炭素マトリックス、湿潤品) (0.107 g、0.152 mmol)を加え、大気圧で18時間水素化した。反応混合物をCeliteに通して濾過して触媒を除去し、真空下で濃縮して、2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350c) (収量0.25 g、収率69%)を薄赤色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 – 8.95 (m, 1H), 6.72 – 6.66 (m, 2H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). MS (ES+): 261.1 (M+Na).

【1500】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350d)の調製

化合物350dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d) (0.18 g、0.51 mmol)から、トリフェニルホスフィン (0.17 g、0.66 mmol)、2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350c) (0.16 g、0.66 mmol)及びDCM (5 mL) 中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD, 0.24 g、0.66 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中EtOAcを0~30%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350d) (収量0.1 g、収率34%)を白色の油として得た。MS (ES+) 474.2 (M-Boc+1), 596.2 (M+Na).

【1501】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メトキシフェニル)酢酸(350e)の調製

化合物350eは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (3 mL) 中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メトキシフェニル)酢酸tert-ブチル(350d) (0.1 g、0.17 mmol)から、TFA (0.27 mL、3.49 mmol)を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-5-メトキシフェニル)酢酸(350e) (収量0.03 g、収率43%)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1

10

20

30

40

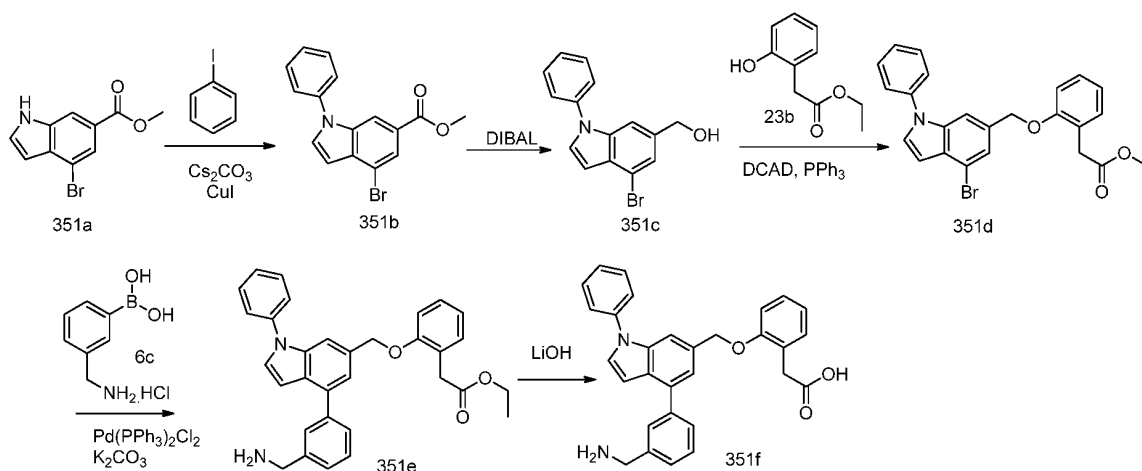
50

H), 7.67 – 7.50 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 2H); MS (ES+): 418.1 (M+1); MS (ES-): 416.1 (M-1); 分析計算値: C₂₅H₂₃NO₅·HCl·H₂O: C, 63.63; H, 5.55; Cl, 7.51; N, 2.97; 実測値: C, 63.68; H, 5.30; Cl, 7.78; N, 3.00. 【1502】

スキーム-351

【化369】

10



20

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-フェニル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(351f)の調製

ステップ1: 4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(351b)の調製

DMF(10mL)中の4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(351a)(0.8g、3.15mmol; CAS# 882679-96-1)及びヨードベンゼン(0.77g、3.78mmol)の溶液に、炭酸セシウム(1.54g、4.72mmol)及びヨウ化銅(I)(0.15g、0.79mmol)を加えた。混合物を、マイクロ波条件下、140℃で60分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出)によって精製して、4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(351b)(収量0.23g、収率23%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.75 – 7.58 (m, 4H), 7.58 – 7.47 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H); MS (ES+): 330.0 & 332.0 (M+1).

30

40

【1503】

ステップ2: (4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル)メタノール(351c)の調製

化合物351cは、スキーム-212のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(351b)(0.38g、1.15mmol)から、DCM中の1M DIBAL-H

50

(2.88 mL、2.88 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、ヘキサン中 0~50% EtOAc による溶出) によって精製することで、(4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メタノール (351c) (収量 0.3 g、収率 86%) を白色固体として得た。MS (ES+) : 303.9 (M+1) .

【1504】

ステップ-3 : 2-(2-(4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (351d) の調製

化合物 351d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の (4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メタノール (351c) (0.3 g、0.99 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.34 g、1.29 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.23 g、1.29 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、0.47 g、1.29 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 12 g、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (351d) (収量 0.21 g、収率 46%) を無色の油として得た。MS (ES+) : 487.1 (M+Na) ; MS (ES-) : 463.1 & 465.0 (M-1) .

【1505】

ステップ-4 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (351e) の調製

化合物 351e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(4-ブロモ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (351d) (0.2 g、0.43 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (0.12 g、0.65 mmol)、水 (2 mL) 中の K₂CO₃ (0.18 g、1.29 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.05 g、0.07 mmol) を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で 2 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 MeOH を 0~20% で用いる溶出] によって精製し、続いて、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (351e) (収量 0.15 g、収率 71%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (q, J = 3.2 Hz, 5H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.4, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ; MS (ES+) : 491.2 (M+1) .

【1506】

ステップ-5 : 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (351f) の調製

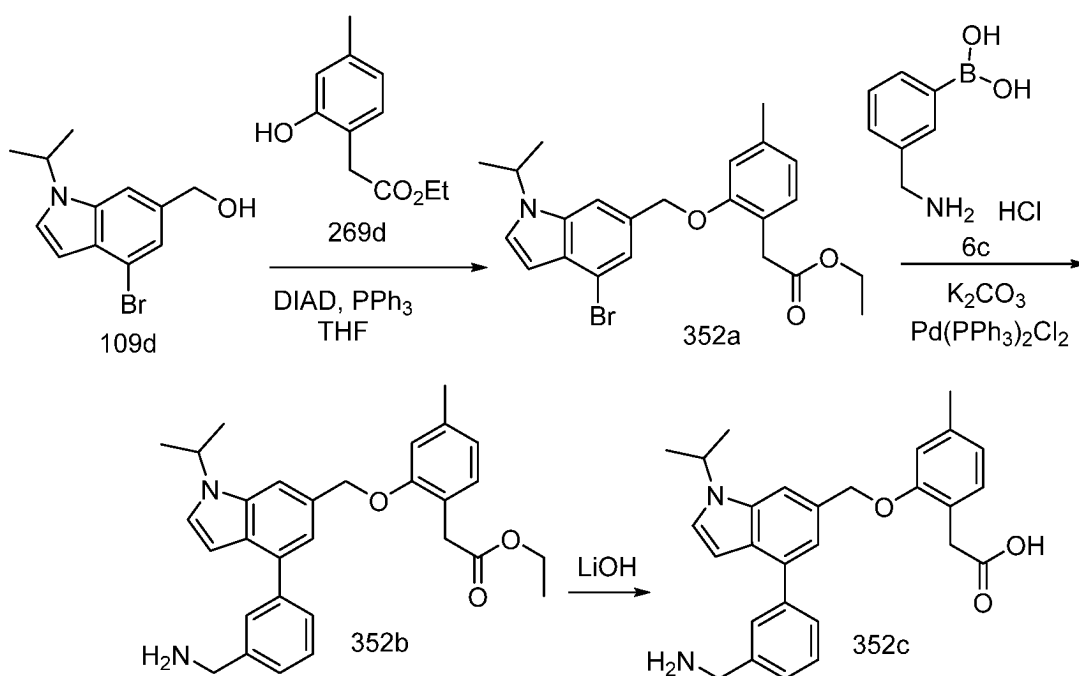
化合物 351f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (6 mL) 及び MeOH (6 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル) フェニル)-1-フェニル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (3

51e) (0.15 g、0.31 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.10 g、2.45 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-フェニル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (351f) (収量 0.04 g、収率 27%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 4H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dtd, J = 6.8, 4.9, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.9, 6.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (s, 2H); MS (ES+): 925.3 (2M+1); MS (ES-): 461.2 (M-1); 分析計算値: C₃₀H₂₆N₂O₃·HCl·1.5H₂O: C, 68.50; H, 5.75; N, 5.33; 実測値: C, 68.54; H, 5.59; N, 5.49.

【1507】

スキーム-352

【化370】



2-(2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (352c) の調製

ステップ-1: 2-(2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (352a) の調製

化合物 352a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (8 mL) 中の (4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メタノール (109d) (200 mg、0.75 mmol) から、トリフェニルホスフィン (489 mg、1.87 mmol)、2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (269d) (362 mg、1.87 mmol) 及び DIAD (0.36 mL、1.87 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグ

ラフィー [シリカゲル、ヘキサン中EtOAc／メタノール（9：1）を0～40％で用いる溶出] によって精製することで、2-（2-（（4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸エチル（352a）（収量140mg、収率42％）を薄黄色の油として得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 7.64（d，J = 3.3 Hz，2H），7.28（d，J = 1.1 Hz，1H），7.08（d，J = 7.5 Hz，1H），6.94（d，J = 1.5 Hz，1H），6.74 - 6.67（m，1H），6.43 - 6.38（m，1H），5.16（s，2H），4.76（p，J = 6.7 Hz，1H），4.01（q，J = 7.1 Hz，2H），3.56（s，2H），2.29（s，3H），1.47（d，J = 6.6 Hz，6H），1.06（t，J = 7.1 Hz，3H）；MS（ES+）：444.1 & 446.1（M+1）. 【1508】

ステップ-2：2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸エチル（352b）の調製

化合物352bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（5mL）中の2-（2-（（4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸エチル（352a）（140mg、0.32mmol）から、（3-（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（6c）（71mg、0.47mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（Pd（PPh₃）₂Cl₂）（33mg、0.05mmol）及び水（0.5mL）中のK₂CO₃（131mg、0.95mmol）の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、12g、DCM中DMA80を0～50％で用いる溶出] によって精製することで、2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸エチル（352b）（収量70mg、収率47％）を黄色のシロップ状物質として得た。δ 7.63（s，1H），7.60（s，1H），7.57（d，J = 3.3 Hz，1H），7.49（d，J = 7.4 Hz，1H），7.42（t，J = 7.4 Hz，1H），7.33（d，J = 7.2 Hz，1H），7.16（d，J = 1.3 Hz，1H），7.07（d，J = 7.5 Hz，1H），6.99（s，1H），6.71（d，J = 7.4 Hz，1H），6.58（d，J = 3.3 Hz，1H），5.22（s，2H），4.80（p，J = 6.5 Hz，1H），3.90（dt，J = 8.1，6.6 Hz，2H），3.79（s，2H），3.56（s，2H），2.29（s，3H），1.50（d，J = 6.6 Hz，6H），0.97（td，J = 7.1，1.0 Hz，3H）；MS（ES+）：471.2（M+1）.

【1509】

ステップ-3：2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸（352c）の調製

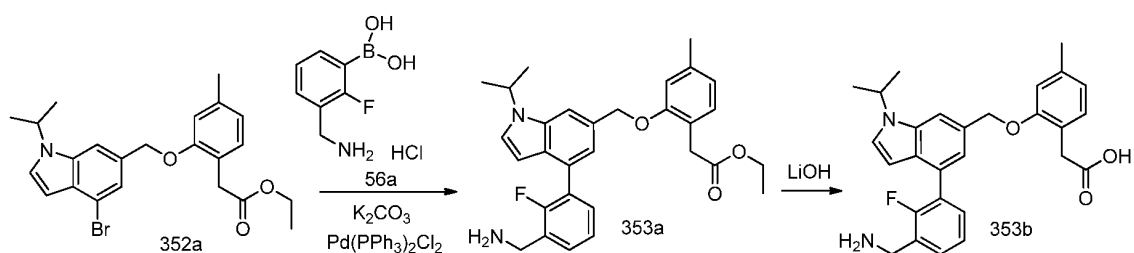
化合物352cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH（4mL）、THF（4mL）中の2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸エチル（352b）（140mg、0.30mmol）から、水（1mL）中の水酸化リチウム（100mg、2.38mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18（50g）、水（0.1％HCl含有）中ACNを0～100％で用いる溶出] によって精製することで、2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-4-メチルフェニル）酢酸（352c）（収量78mg、収率59％）のHCl塩を白色固体

として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.82 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (ES+): 885.4 (2M+1), MS (ES-): 441.2 (M-1); 分析計算値: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. C, 67.66; H, 6.69; Cl, 7.13; N, 5.64; 実測値: C, 67.90; H, 6.47; Cl, 7.29; N, 5.66.

【1510】

スキーム-353

【化371】



2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(353b)の調製

ステップ-1: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(353a)の調製

化合物353aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(352a)(200mg、0.45mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(139mg、0.68mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(47mg、0.07mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (187mg、1.35mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、12g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(353a)(収量160mg、収率73%)を黄色のシロップ状物質として得た。MS (ES+): 489.2 (M+1)。

【1511】

ステップ-2: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(353b)の調製

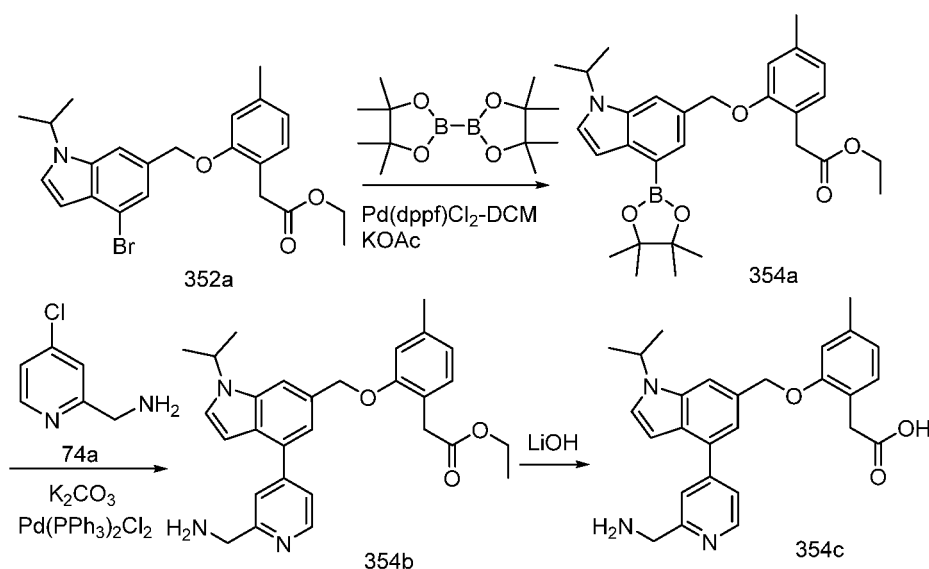
化合物353bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、THF(4mL)中の2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メ

チルフェニル) 酢酸エチル (353a) (160mg、0.33mmol) から、水 (1mL) 中の水酸化リチウム (110mg、2.62mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸 (353b) (収量 95mg、収率 63%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (td, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.38 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.82 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.93; MS (ES-): 459.2 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₉FN₂O₃·HCl·H₂O: C, 65.30; H, 6.26; Cl, 6.88; N, 5.44; 実測値: C, 65.48; H, 6.19; Cl, 6.76; N, 5.49.

[1512]

スキーム-354

[化372]



2-(2-(4-(2-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸 (354c) の調製
 ステップ-1: 2-(2-(1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (354a) の調製

化合物 354a は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (352a) (510mg、1.15mmol) から、無水ジオキサン (10mL) 中のビス(ピナコラト) ジボロン (437mg、1.72mmol)、酢酸カリウム (338mg、3.44mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (141mg、0.17mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリ

カゲル (24 g)、ヘキサン中 EtOAc / メタノール (9 : 1) を 0 ~ 10 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((1 - イソプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (354a) (収量 310 mg、収率 55 %) を黄色の固体として得た。MS (ES⁺) 514.2 (M + Na)。

【1513】

ステップ - 2 : 2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (354b) の調製

化合物 354b は、スキーム - 1 のステップ - 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2 - (2 - ((1 - イソプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (354a) (150 mg、0.31 mmol) から、(4 - クロロピリジン - 2 - イル) メタンアミン (74a) (131 mg、0.92 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd (PPH₃)₂Cl₂) (32 mg、0.05 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (127 mg、0.26 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90 °C で 2 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0 ~ 50 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (354b) (収量 30 mg、収率 21 %) を黄色のシロップ状物質として得た。MS (ES⁺) : 472.2 (M + 1)。

【1514】

ステップ - 3 : 2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (354c) の調製

化合物 354c は、スキーム - 1 のステップ - 6 に報告する手順に従って、MeOH (2 mL)、THF (2 mL) 中の 2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (354b) (30 mg、0.06 mmol) から、水 (0.5 mL) 中の水酸化リチウム (22 mg、0.51 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水中 ACN を 0 ~ 100 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (354c) (収量 7 mg、収率 25 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.84 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES⁺) : 444.2 (M + 1), MS (ES⁻) : 442.2 (M - 1)。

【1515】

スキーム - 355

10

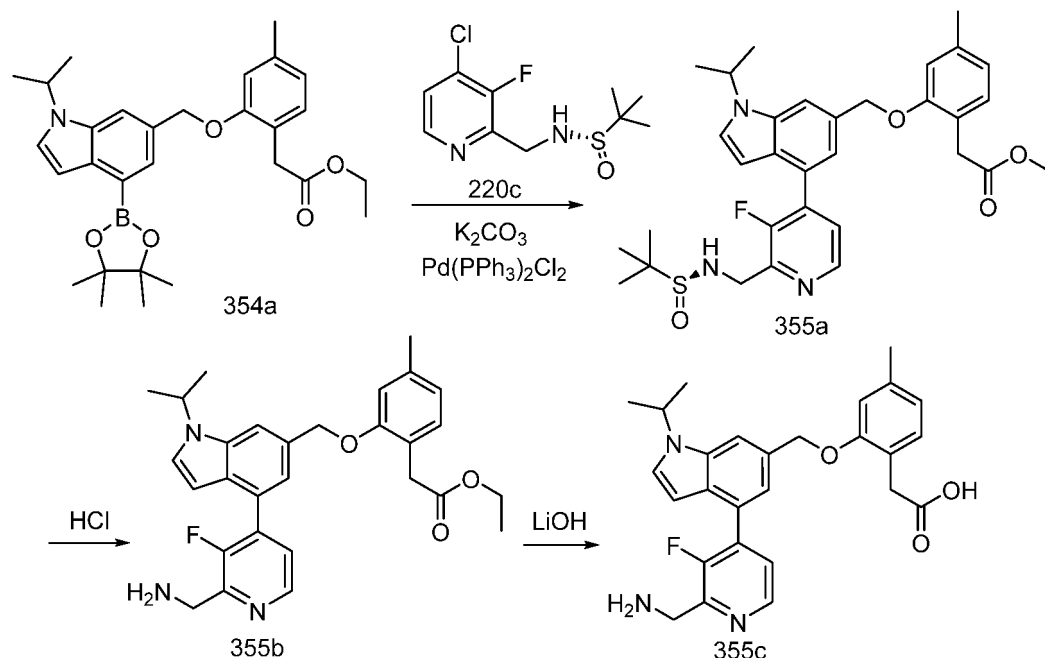
20

30

40

50

【化 3 7 3】



2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (355c) の調製

ステップ1: 2-((4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (355a) の調製

化合物 355a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2-((4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (354a) (190 mg、0.39 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (205 mg、0.77 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (41 mg、0.06 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K_2CO_3 (160 mg、1.16 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、MeOH/DCM を 0~15% で用いる溶出] によって精製することで、2-((4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (355a) (収量 100 mg、収率 44%) を黄色の油として得た。MS (ES+): 594.3 (M+1)。

【1516】

ステップ2: 2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (355b) の調製

化合物 355b は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の 2-((4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (355a) (150 mg、

0.25 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.19 mL、0.76 mmol) を使用し、室温で 1 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA80/DCM を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (355b) (収量 95 mg、収率 77%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 490.3 (M+1)。

【1517】

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (355c) の調製

化合物 355c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (4 mL)、THF (4 mL) 中の 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (355b) (90 mg、0.18 mmol) から、水 (0.5 mL) 中の水酸化リチウム (62 mg、1.47 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (355c) (収量 30 mg、収率 35%) の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.83 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -130.86; MS (ES+): 462.2 (M+1), MS (ES-): 460.2 (M-1); 分析計算値 C₂₇H₂₈FN₃O₃·H₂O. C, 67.62; H, 6.31; N, 8.76 実測値: C, 67.63; H, 6.21; N, 8.80。

【1518】

スキーム-356

10

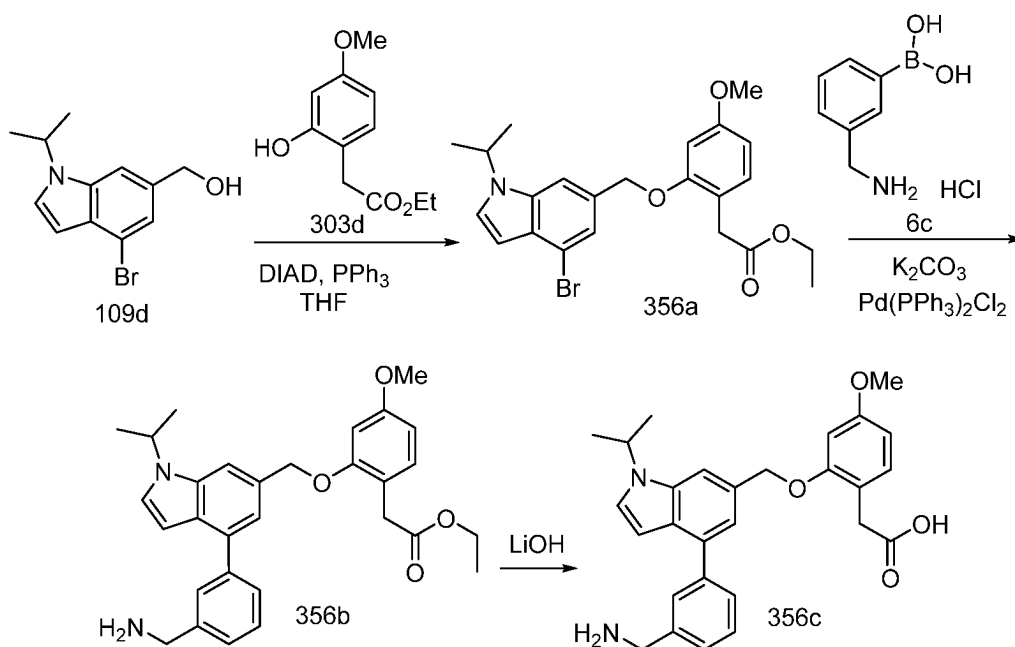
20

30

40

50

【化 3 7 4】



10

20

2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (356c) の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (356a) の調製

化合物 356a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の (4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メタノール (109d) (0.8 g、2.98 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.57 g、5.97 mmol)、2-((2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (303d) (1.25 g、5.97 mmol) 及び DIAD (1.16 mL、5.97 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中 EtOAc / メタノール (9:1) を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (356a) (収量 0.53 g、収率 39%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.29 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.74 (h, J = 6.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺) 460.1 & 462.1 (M+1); 482.1 & 484.1 (M+Na); MS (ES⁺) 458.1 & 460.1 (M-1)。

30

40

【1519】

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (356b) の調製

化合物 356b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-((2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-

50

イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (356a) (0.27g、0.59mmol) から、(3 - (アミノメチル) フェニル) ボロン酸塩酸塩 (6c) (0.13g、0.88mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0.06g、0.09mmol) 及び水 (1mL) 中の K_2CO_3 (0.24g、1.76mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用して、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (356b) (収量0.13g、収率46%) を黄色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.80 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 487.3 (M+1).

【1520】

ステップ-3: 2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (356c) の調製

化合物356cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (2mL)、THF (2mL) 中の2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (356b) (120mg、0.28mmol) から、水 (0.5mL) 中の水酸化リチウム (83mg、1.97mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (356c) (収量60mg、収率53%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.30 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.80 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (ES+): 459.2 (M+1), 917.4 (2M+1), MS (ES-): 457.2 (M-1); 分析計算値: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.5\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. C, 70.55; H, 6.61; Cl, 1.86; N, 5.88; 実測値: C, 70.78; H, 6.44; Cl, 1.76; N, 6.03.

【1521】

スキーム-357

10

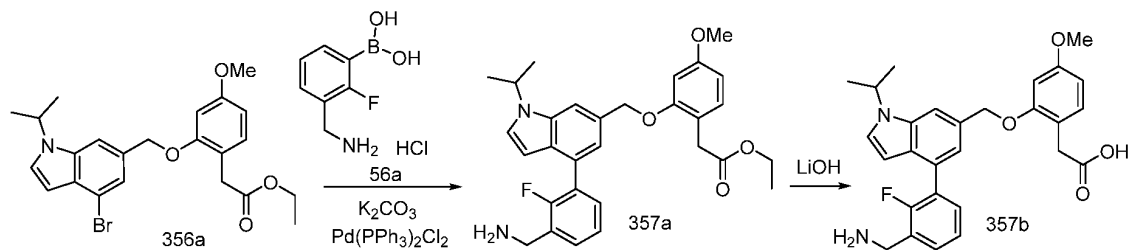
20

30

40

50

【化 3 7 5】



10

2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(357b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(357a)の調製

化合物357aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(356a)(0.27g、0.59mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩塩(56a)(0.18g、0.88mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(0.06g、0.09mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (0.24g、1.76mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、12g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(357a)(収量0.22g、収率74%)を黄色のシロップ状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63(s, 1H), 7.54(d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.37(td, $J = 7.0, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.26(t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.12-7.07(m, 2H), 6.71(d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.47(dt, $J = 8.3, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.28(t, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 5.23(s, 2H), 4.80(p, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.89(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.82(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.53(s, 2H), 1.49(d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 6H), 0.97(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); MS(ES+): 505.2(M+1); 527.2(M+Na).

20

30

【1522】

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(357b)の調製

化合物357bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(2mL)、THF(2mL)中の2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(357a)(0.22g、0.44mmol)から、水(0.5mL)中の水酸化リチウム(0.15g、3.49mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(357b)を得た。

40

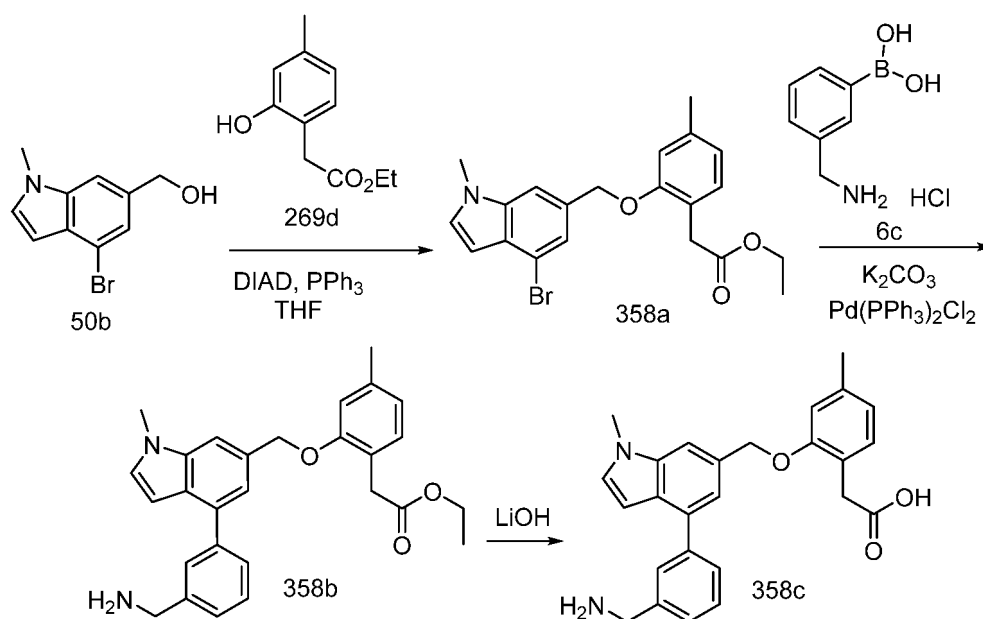
50

ル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (357b) (収量 65 mg、収率 31%) の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.80 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.69; MS (ES+): 477.2 (M+1), MS (ES-): 475.2 (M-1); 分析計算値: C₂₈H₂₉FN₂O₄ · 0.5H₂O · C, 69.26; H, 6.23; N, 5.77; 実測値: C, 69.13; H, 6.24; N, 5.67.

【1523】

スキーム - 358

【化376】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (358c) の調製

ステップ - 1: 2 - (2 - ((4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (358a) の調製

化合物 358a は、スキーム - 23 のステップ - 2 に報告する手順に従って、THF (30 mL) 中の (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル) メタノール (50b) (1.3 g、5.41 mmol) から、トリフェニルホスフィン (2.13 g、8.12 mmol)、2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (269d) (1.58 g、8.12 mmol) 及び DIAD (1.58 mL、8.12 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中 EtOAc / MeOH (9 : 1) を 0 ~ 40% で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (358a) (収量 1.4 g、収率 62%) を薄黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO

-d₆) δ 7.56 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.72 (ddd, J = 7.5, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 417.1 & 419.0 (M+1); 439.0 & 441.1 (M+Na); MS (ES-): 414.1 & 416.1 (M-1).

【1524】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(358b)の調製

化合物358bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(4-ブromo-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(358a)(250mg、0.60mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(118mg、0.78mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(63mg、0.09mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(249mg、1.80mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(358b)(収量130mg、収率49%)を黄色のシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 443.2 (M+1)

【1525】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(358c)の調製

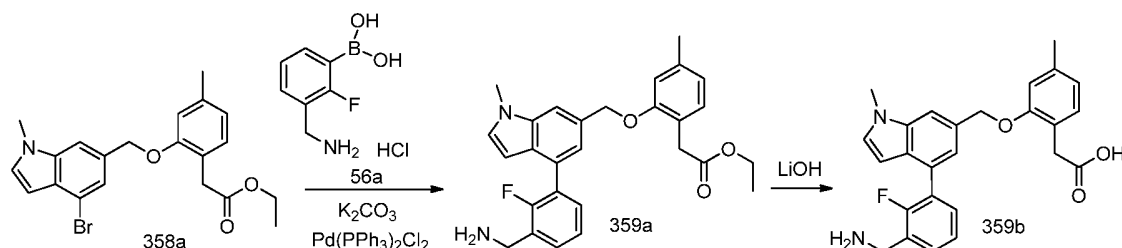
化合物358cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、THF(4mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(358b)(130mg、0.29mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム(99mg、2.35mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(358c)(収量70mg、収率58%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H),

6.62 (dd, $J = 6.9, 2.2$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); MS (ES⁻): 413.2 (M-1); 分析計算値: C₂₆H₂₆N₂O₃·H₂O. C, 72.20; H, 6.53; N, 6.48; 実測値: C, 72.19; H, 6.52; N, 6.50.

【1526】

スキーム-359

【化377】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(359b)の調製
ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(359a)の調製

化合物359aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(358a)(250mg、0.60mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(160mg、0.78mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(63mg、0.09mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(249mg、1.80mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(359a)(収量160mg、収率58%)を黄色のシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (q, $J = 2.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.13 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.71 (ddd, $J = 7.5, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.25 (ddd, $J = 3.2, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.17 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 461.2 (M+1).

【1527】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(359b)の調製

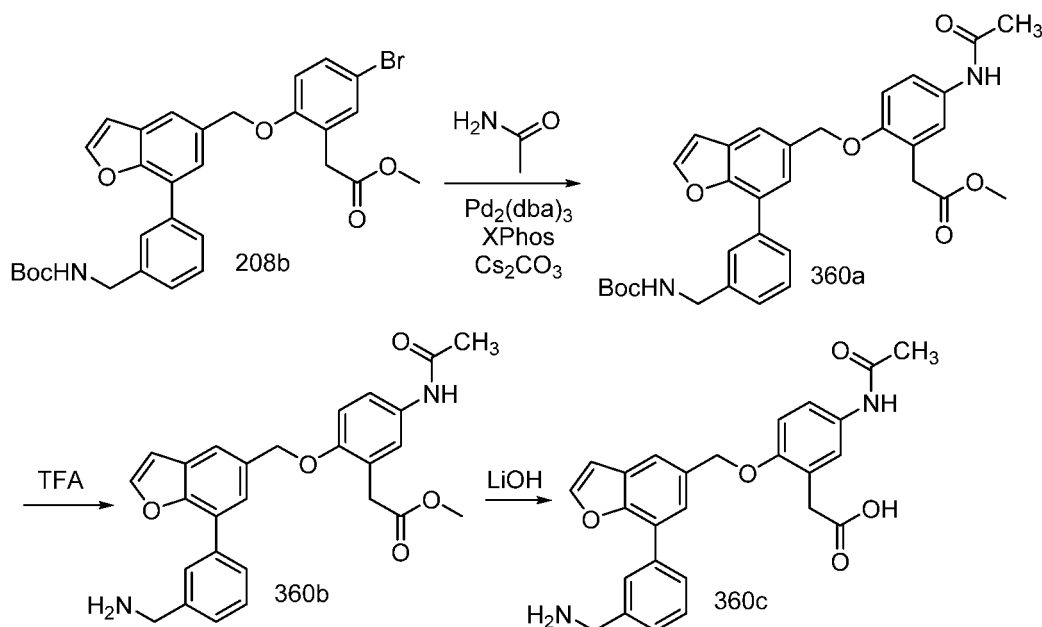
化合物359bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、THF(4mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フル

オロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (359a) (160mg、0.35mmol) から、水 (1mL) 中の水酸化リチウム (117mg、2.78mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (359b) (収量80mg、収率53%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (td, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 6.29 - 6.23 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.94; MS (ES+) : 433.2 (M-1); MS (ES-) : 431.2 (M-1); 分析計算値: C₂₆H₂₅FN₂O₃ · 1.75H₂O. C, 67.30; H, 6.19; N, 6.04; 実測値: C, 67.35; H, 5.91; N, 6.16.

【1528】

スキーム - 360

【化378】



2 - (5 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (360c) の調製

ステップ - 1 : 2 - (5 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸メチル (360a) の調製

化合物 360a は、スキーム - 224 のステップ - 1 に報告する手順に従って、無水トルエン (3mL) 中の 2 - (5 - ブロモ - 2 - ((7 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸メチル (208b) (0.3g、0.505mmol) から、アセトアミド (0.

0.5 g、0.86 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.17 g、0.517 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホスフィン (X-PHOS) (0.02 g、0.03 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02 g、0.03 mmol) を使用し、マイクロ波で120℃、90分間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、12 g、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (360a) (収量0.01 g、収率11%) をオレンジ色のシロップ状物質として得た。MS (ES+): 459.2 (M-Boc+1), 581.2 (M+Na); MS (ES-): 557.2 (M-1)。

10

【1529】

ステップ-2: 2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (360b) の調製

化合物360bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (3 mL) 中の2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (360a) (0.04 g、0.07 mmol) から、TFA (0.11 mL、1.36 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (360b) (収量0.03 g、収率100%) を白色固体として得た。MS (ES+): 459.2 (M+1); MS (ES-): 457.1 (M-1)。

20

【1530】

ステップ-3: 2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (360c) の調製

化合物360cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (4 mL) 及びメタノール (4 mL) 中の2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (360b) (0.03 g、0.07 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.02 g、0.41 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (30 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(5-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (360c) (収量0.01 g、収率43%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.32 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.99 (s, 3H); MS (ES+): 445.1 (M+1), 889.3 (2M+1); MS (ES-): 443.1 (M-1), 887.3 (2M-1)。

30

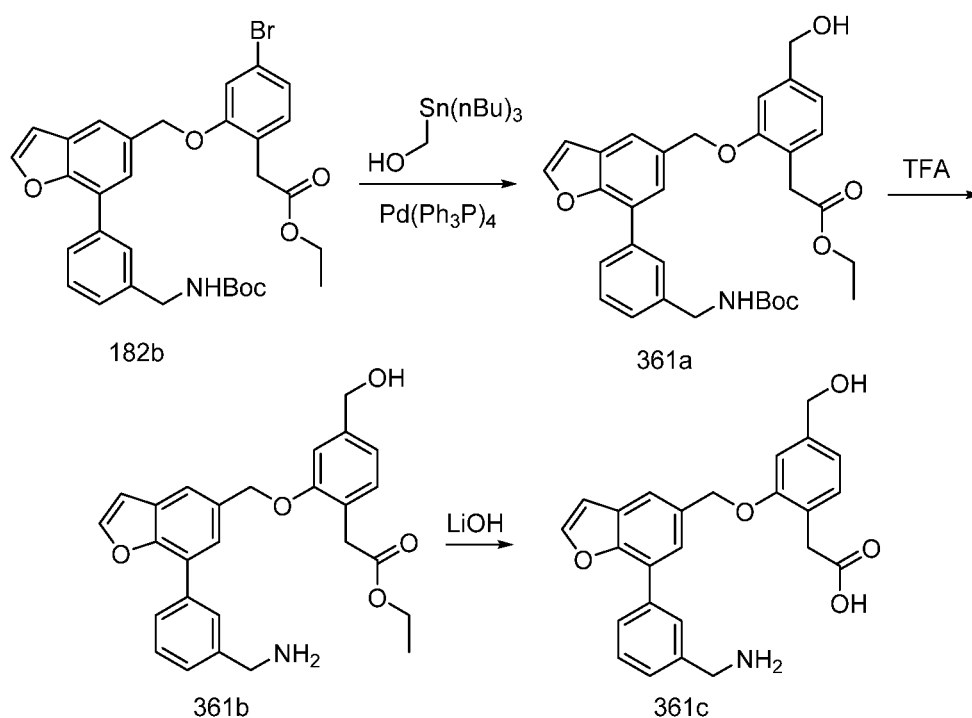
40

【1531】

スキーム-361

50

【化 3 7 9】



10

20

2-(2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸(361c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸エチル(361a)の調製

化合物361aは、スキーム-236のステップ-1に報告する手順に従って、DMF(4mL)中の2-(4-ブromo-2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(0.05g、0.084mmol)から、(トリブチルスタニル)メタノール(0.04g、0.13mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02g、0.02mmol)を使用し、120℃で1時間、マイクロ波で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中MeOHを0~60%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(4-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸エチル(361a)(収量0.03g、収率65%)を白色固体として得た。MS(ES+): 446.2(M-Boc+1), 568.2(M+Na); MS(ES-): 544.2(M-1). [1532]

30

40

ステップ-2: 2-(2-(4-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸エチル(361b)の調製

化合物361bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(3mL)中の2-(2-(4-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸エチル(361a)(0.09g、0.17mmol)から、TFA(0.25mL、3.30mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~10

50

0%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル酢酸エチル(361b)(収量0.07g、収率100%)を白色固体として得た。MS(ES+): 446.2(M+1); MS(ES-): 444.1(M-1)。

【1533】

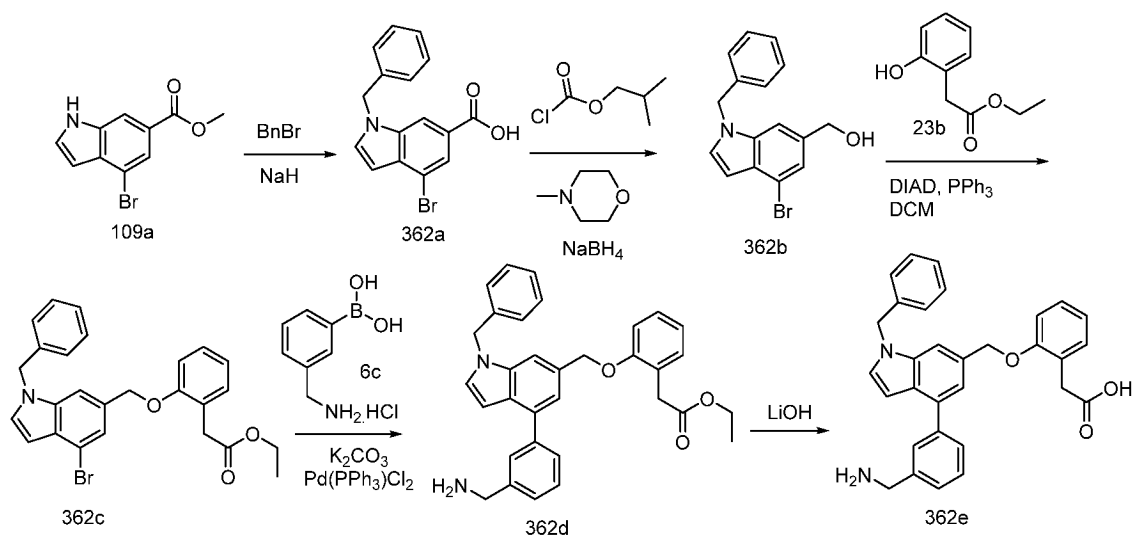
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル酢酸(361c)の調製

化合物361cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ4mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル酢酸エチル(361b)(73mg、0.16mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(83mg、1.97mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル酢酸(361c)(収量0.03g、収率42%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19(s, 1H), 8.36(s, 3H), 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94(dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.77(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54(dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.16(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86(dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 5.21(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47(d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 3.57(s, 2H); MS(ES+): 418.2(M+1), 835.3(2M+1); MS(ES-): 416.1(M-1); 分析計算値: C₂₅H₂₃NO₅·1HCl·1.25H₂O: C, 63.02; H, 5.61; Cl, 7.44; N, 2.94; 実測値: C, 63.16; H, 5.35; Cl, 7.63; N, 3.00。

【1534】

スキーム-362

【化380】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-ベンジル-1H-インドール

10

20

30

40

50

ル-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(362e)の調製

ステップ-1: 1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸(362a)の調製

化合物362aは、スキーム-40のステップ-1に報告する手順に従って、DMF(25mL)中の4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル(109a)(2g、7.87mmol)から、NaH(鉱油中60%)(0.94g、23.61mmol)及び(ブロモメチル)ベンゼン(1.40mL、11.81mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸(362a)(収量2.5g、収率96%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.94(s, 1H), 8.10(t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.78(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.38-7.22(m, 3H), 7.22-7.13(m, 2H), 6.56(dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.58(s, 2H); MS(ES⁺): 331.0 & 333.0 (M+1); MS(ES⁻): 329.0 & 331.0 (M-1).

【1535】

ステップ-2: (1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-イル)メタノール(362b)の調製

化合物362bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸(362a)(2g、6.06mmol)から、THF(50mL)中のN-メチルモルホリン(0.80mL、7.27mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.955mL、7.27mmol)及び水(0.8mL)中のNaBH₄(0.69g、18.17mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-イル)メタノール(362b)(収量1.58g、収率82%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.44-7.41(m, 1H), 7.35-7.21(m, 4H), 7.19-7.12(m, 2H), 6.43(dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 5.44(s, 2H), 5.24(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54(d, J = 5.7 Hz, 2H). MS(ES⁺): 339.1 & 341.0 (M+Na); MS(ES⁻): 314.0 & 316.1 (M-1).

【1536】

ステップ-3: 2-(2-((1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(362c)の調製

化合物362cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の(1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-イル)メタノール(362b)(1g、3.16mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.08g、4.11mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.74g、4.11mmol)及びDCM(20mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD, 1.51g、4.11mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(362c)(収量0.28g、収率18%)を白色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.62(t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.1

6 (m, 8H), 7.03 (dd, $J = 8.8$, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4$, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 3.2$, 0.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ES+): 478.1 & 480.0 (M+1).

【1537】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-ベンジル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(362d)の調製

化合物362dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(1-ベンジル-4-ブロモ-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(362c)(0.27g、0.56mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(0.16g、0.85mmol)、水(2mL)中の K_2CO_3 (0.23g、1.69mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.06g、0.09mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴中で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中MeOHを0~20%で用いる溶出]によって精製し、続いて、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって2回精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-ベンジル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(362d)(収量0.17g、収率58%)のHCl塩を白色固体として得た。MS (ES+) 505.2 (M+1); 527.2 (M+Na).

【1538】

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-ベンジル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(362e)の調製

化合物362eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ6mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-ベンジル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(362d)(0.16g、0.32mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(0.11g、2.54mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-ベンジル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(362e)(収量0.04g、収率25%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (dddd, $J = 12.2$, 7.7, 2.4 Hz, 3H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.36-7.15 (m, 8H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 953.4 (2M+1); MS (ES-): 475.2 (M-1); 分析計算値: $C_{31}H_{28}N_2O_3 \cdot 1.25HCl \cdot 1.25H_2O$. C, 68.36; H, 5.88; N, 5.14; 実測値: C, 68.57; H, 6.00; N, 5.22.

【1539】

スキーム-363

10

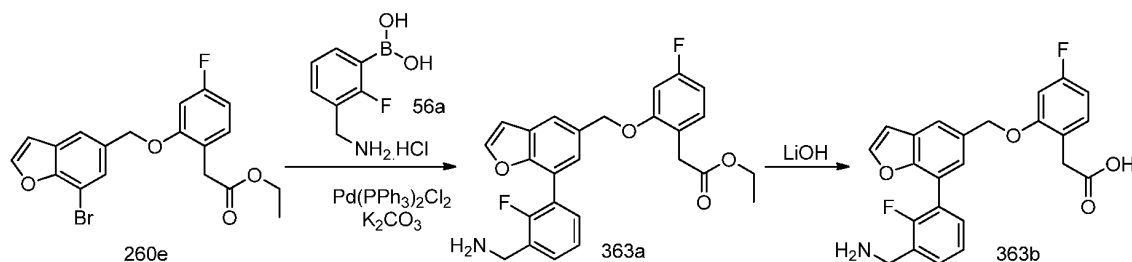
20

30

40

50

【化 3 8 1】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(363b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(363a)の調製

化合物363aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(260e)(200mg、0.491mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(125mg、0.610mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(52mg、0.074mmol)、水(0.5mL)中の炭酸カリウム(204mg、1.473mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中DMA-80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(363a)(収量179mg、収率81%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.75(d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.66-7.55(m, 1H), 7.51-7.18(m, 4H), 7.13-6.97(m, 2H), 6.74(td, $J = 8.5, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 5.24(s, 2H), 3.90(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.84(s, 2H), 3.59(s, 2H), 0.97(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -112.63, -121.77. MS(ES+): 452.1(M+1).

20

30

【1540】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(363b)の調製

化合物363bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(5.5mL)、THF(5.5mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(363a)(175mg、0.388mmol)から、1N水酸化リチウム(1.163mL、1.163mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(363b)(収量120mg、収率73%)の塩酸塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.68(t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.50-7.39(m, 2H), 7.24(dd, $J = 8.4, 6$

40

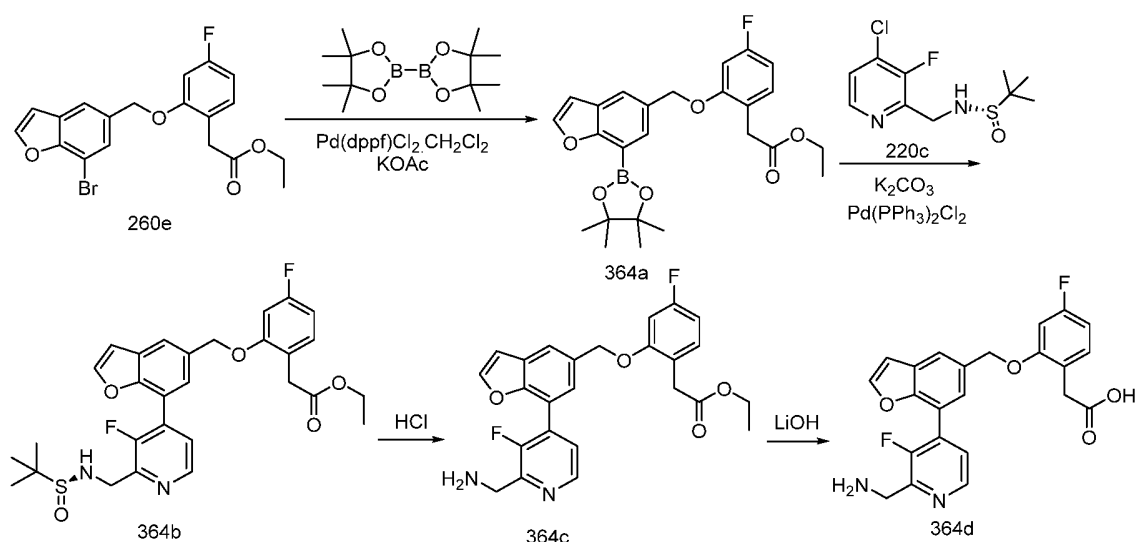
50

. 9 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.55 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -112.98, -118.38. MS (ES+): 424.1 (M+1); (ES-): 422.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 61.48; H, 4.51; Cl, 7.56; N, 2.99; 実測値: C, 61.67; H, 4.54; Cl, 7.38; N, 2.98.

【1541】

スキーム-364

【化382】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(364d)の調製

ステップ-1: 2-(4-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(364a)の調製

化合物364aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(260e)(1.5g、3.68mmol)から、無水ジオキサン(50mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(1.403g、5.53mmol)、酢酸カリウム(1.084g、11.05mmol)及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.301g、0.368mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(364a)(収量1.44g、収率86%)を透明な油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 1.34

(s, 12H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.67.

【1542】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(364b)の調製

化合物364bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(4-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(364a)(300mg、0.660mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(175mg、0.660mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(70mg、0.099mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (274mg、1.981mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(364b)(収量355mg、収率97%)を茶色の油として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.93 - 5.75 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.59, -128.04. MS (ES+): 557.2 (M+1).

【1543】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(364c)の調製

化合物364cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、メタノール(10mL)中の2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(364b)(355mg、0.638mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.478mL、1.913mmol)を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(364c)(収量270mg、収率94%)を黄色の油として得、これを更に精製することなく、次の反応に使用した。MS (ES+): 453.1 (M+1).

【1544】

ステップ-4: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(364d)の調製

化合物364dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(

10 mL)、THF (10 mL) 中の 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (364c) (270 mg、0.597 mmol) から、1 N 水酸化リチウム (3.58 mL、3.58 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水中の 0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (364d) (収量 94 mg、0.221 mmol、収率 37.1%) の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 3.56 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -112.95, -128.35. MS (ES+) : 425.1 (M+1); (ES-) : 423.1 (M-1); 分析計算値 C₂₃H₁₈F₂N₂O₄·HCl·0.5H₂O : C, 58.79; H, 4.29; Cl, 7.55; N, 5.96; 実測値 : C, 58.94; H, 4.24; Cl, 7.91; N 6.17.

【1545】

スキーム-365

10

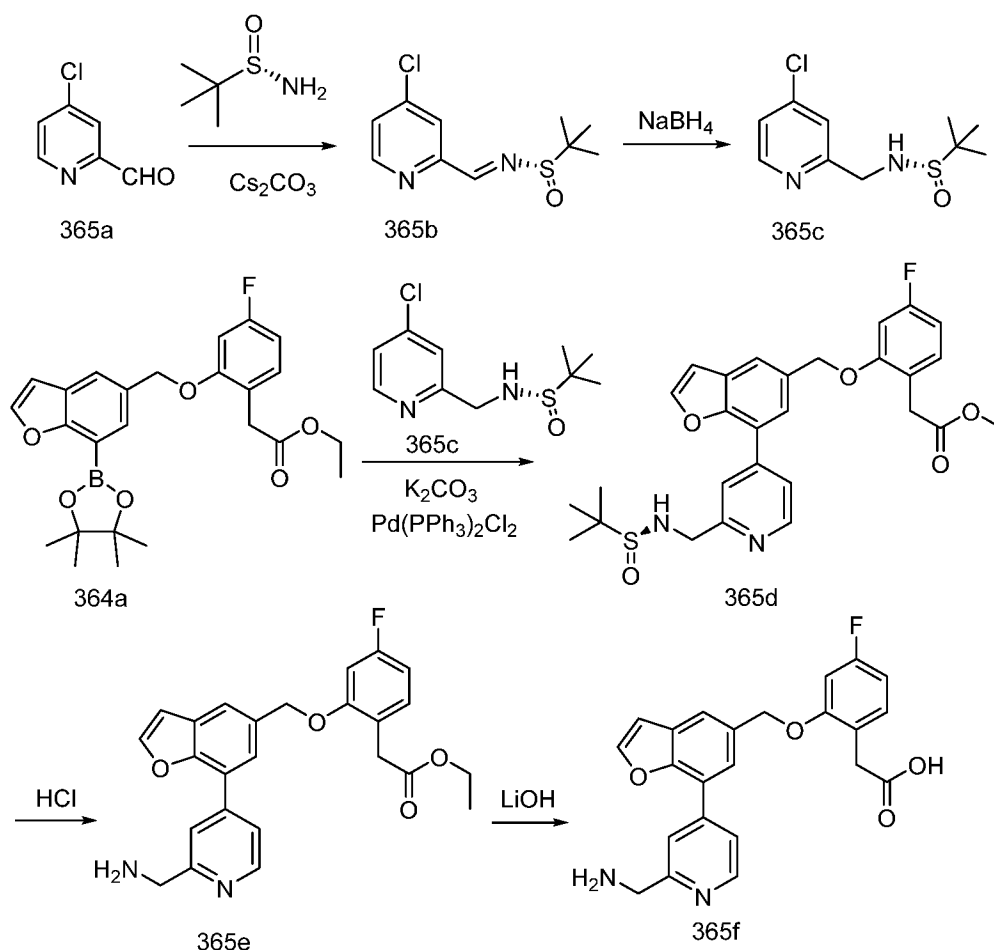
20

30

40

50

【化 3 8 3】



2-((7-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(365f)の調製

ステップ1: N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365b)の調製

化合物365bは、スキーム220のステップ1に報告する手順に従って、DCM(100mL)中の4-クロロピコリンアルデヒド(365a)(15g、106mmol)から、 Cs_2CO_3 (51.8g、159mmol)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(14.77g、122mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365b)(収量25.9g、106mmol、収率100%)を得、これをそのまま次のステップに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (dd, $J = 5.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 2.1, 0.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 5.3, 2.1$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H)。

【1546】

ステップ2: (+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365c)の調製

化合物365cは、スキーム220のステップ2に報告する手順に従って、メタノール(300mL)中のN-((4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365b)(18.5g、76mmol)から、N

a B H₄ (2.86 g、76 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (120 g)、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物による溶出] によって精製することで、(+)- (S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド (365c) (15.7 g、84%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (dd, J = 5.3, 0.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 2H), 1.16 (s, 9H); 旋光度 [α]_D = +45.4 (0.81, MeOH) [1547]

10

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (365d) の調製

化合物 365d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(4-フルオロ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (364a) (300 mg、0.660 mmol) から、(+)- (S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド (365c) (163 mg、0.660 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (70 mg、0.099 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (274 mg、1.981 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、DCM 中 DMA80 を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (365d) (収量 355 mg、収率 100%) を茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.62. MS (ES+): 539.2 (M+1).

20

30

[1548]

ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (365e) の調製

40

化合物 365e は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、メタノール (10 mL) 中の 2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (365d) (355 mg、0.659 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.494 mL、1.977 mmol) を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。これをワークアップすることで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (365e) (収量 270 mg、収率 94%) を黄色の油として得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+):

50

435.1 (M+1).

【1549】

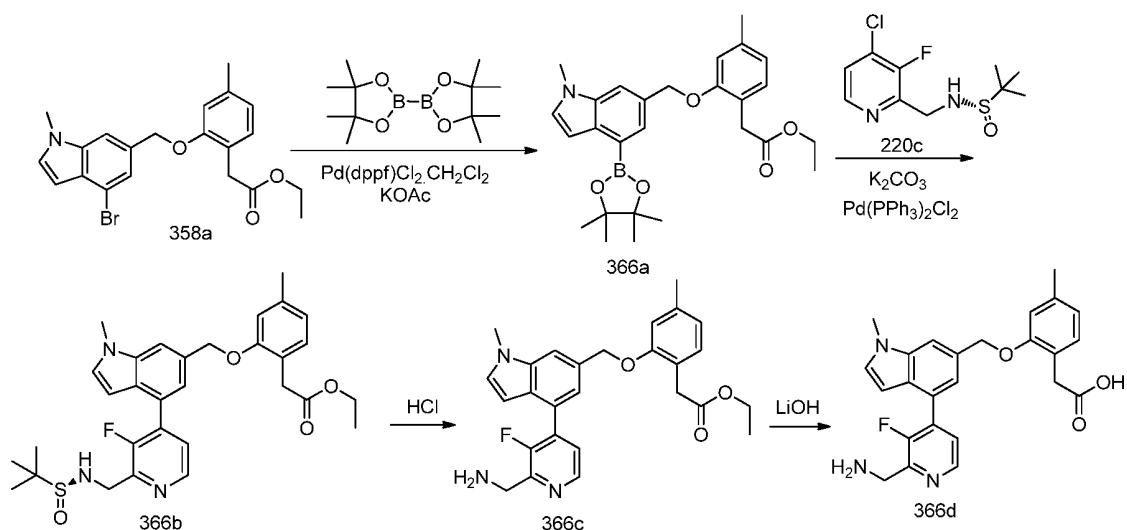
ステップ5: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(365f)の調製

化合物365fは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH(12mL)、THF(12mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(365e)(270mg、0.621mmol)から、1N水酸化リチウム(2.486mL、2.486mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(365f)(収量162mg、収率64%)の塩酸塩を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78(dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.41(s, 3H, D₂O交換可能), 8.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.87(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.74(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 4.32(d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.92; MS(ES⁺): 407.1(M+1); (ES⁻): 405.1(M-1); 分析計算値C₂₃H₁₉FN₂O₄·1.35HCl·1.25H₂O: C, 57.77; H, 4.82; Cl, 10.01; N, 5.86; 実測値: C, 57.46; H, 4.74; Cl, 10.18; N, 5.81.

【1550】

スキーム-366

【化384】



2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(366d)の調製

ステップ1: 2-(4-メチル-2-(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)

メトキシ)フェニル)酢酸エチル(366a)の調製

化合物366aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(4-ブromo-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(358a)(1.05g、2.52mmol)から、無水ジオキサン(15mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.96g、3.78mmol)、酢酸カリウム(0.74g、7.57mmol)及びPd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(0.309g、0.378mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH(9:1)を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-メチル-2-(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(366a)(収量450mg、収率39%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.37(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.07(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.73(d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.59(d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.99(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.47(s, 2H), 1.29(s, 3H), 1.17(s, 12H), 1.03(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 464.3(M+1); MS(ES+): 486.2(M+N a).

【1551】

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(366b)の調製

化合物366bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(4-メチル-2-(1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(366a)(200mg、0.432mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(137mg、0.518mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(45mg、0.065mmol)及び水(1.0mL)中のK₂CO₃(179mg、1.295mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(366b)(収量240mg、収率98%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63(dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.46(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.08(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.72(d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35(t, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.44-4.37(m, 2H), 4.10(q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.93(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.57(s, 9H), 2.30(s, 3H), 0.96(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 566.3(M+1).

【1552】

10

20

30

40

50

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(366c)の調製

化合物366cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(366b)(240mg、0.42mmol)から、HCl(ジオキサン中4M;0.32mL、1.27mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DMA80/DCMを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(366c)(収量40mg、収率20%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 462.2(M+1)。

【1553】

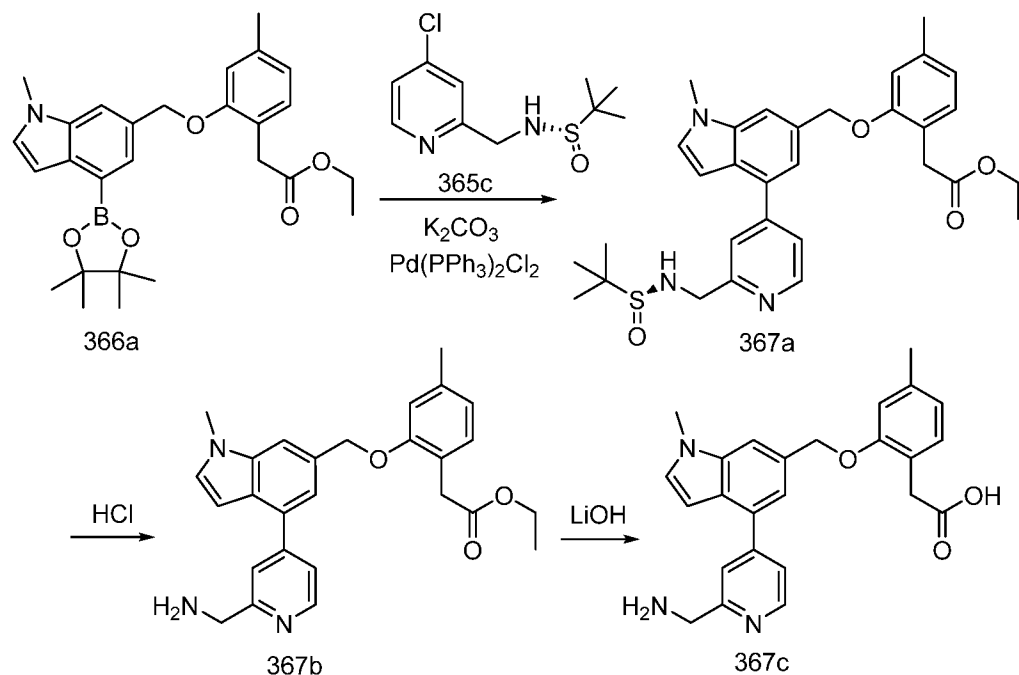
ステップ-4: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(366d)の調製

化合物366dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、THF(4mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(366c)(40mg、0.09mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(29mg、0.69mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、アセトニトリル中水を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(366d)(収量23mg、収率61%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.50(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.44(d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.28(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.34(t, J = 2.8 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.96(d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.60(s, 2H), 2.28(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -130.86; MS(ES+): 434.2(M+1); MS(ES-): 432.1(M-1); 分析計算値: C₂₅H₂₄FN₃O₃·1.75H₂O. C, 64.57; H, 5.96; N, 9.04; 実測値: C, 64.56; H, 5.62; N, 9.09。

【1554】

スキーム-367

【化 3 8 5】



10

20

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(367c)の調製

ステップ1: 2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(367a)の調製

化合物367aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((4-メチル-2-((1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(366a)(230mg、0.50mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365c)(147mg、0.60mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(52mg、0.07mmol)及び水(1.0mL)中のK₂CO₃(206mg、1.49mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(367a)(収量266mg、収率98%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.53(m, 1H), 8.48(dd, J=5.3, 0.6Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58(dd, J=2.1, 0.6Hz, 2H), 7.49(d, J=3.2Hz, 1H), 7.44(dd, J=5.4, 2.1Hz, 1H), 7.30(d, J=1.3Hz, 1H), 7.08(d, J=7.5Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 5.24(s, 2H), 4.36(q, J=5.1Hz, 2H), 3.95-3.87(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.57(s, 2H), 2.30(s, 3H), 1.16(s, 9H), 0.95(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES⁺): 548.3(M+1).

30

40

50

【1555】

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(367b)の調製

化合物367bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(367a)(266mg、0.49mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.36mL、1.46mmol)を使用し、室温で2時間攪拌した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DMA80/DCMを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(367b)(収量40mg、収率19%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 444.2(M+1)。

10

【1556】

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(367c)の調製

化合物367cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、THF(4mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(367b)(40mg、0.09mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(30mg、0.72mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、アセトニトリル中水を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(367c)(収量26mg、収率69%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.73(dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.58(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.00(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70(d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.67-6.61(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.39(s, 2H), 2.25(s, 3H); MS(ES+): 416.2(M+1); MS(ES-): 414.1(M-1); 分析計算値: C₂₅H₂₅N₃O₃·2H₂O. C, 66.50; H, 6.47; N, 9.31; 実測値: C, 66.95; H, 6.10; N, 9.21。

20

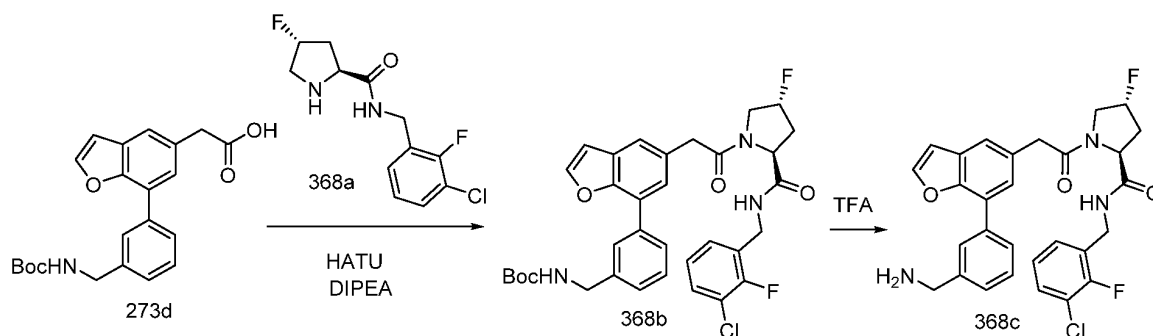
30

【1557】

スキーム-368

40

【化 3 8 6】



10

(2S, 4R)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (368c) の調製

ステップ-1: 3-(5-(2-(2S, 4R)-2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (368b) の調製

化合物368bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (1 mL) 中の2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (273d) (50 mg、0.13 mmol) から、(2S, 4R)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (368a) (43.2 mg、0.16 mmol; PCT国際出願第2012093101号 (2012年7月12日) においてAltman, Eva et al.によって報告されている手順に従って調製)、DIPEA (0.09 mL、0.52 mmol) 及びHATU (74.8 mg、0.20 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、0~50% DMA80/DCMによる溶出] によって精製することで、3-(5-(2-(2S, 4R)-2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (368b) (収量60 mg、収率72%) を白色固体として得た。MS (ES+): 538.1 & 540.1 (M-Boc+1), 660.3 (M+Na); MS (ES-): 636.2 & 638.3 (M-1)。

20

30

【1558】

ステップ-2: (2S, 4R)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (368c) の調製

化合物368cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の3-(5-(2-(2S, 4R)-2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (368b) (60 mg、0.09 mmol) から、TFA (0.15 mL、1.88 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、(2S, 4R)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド (368c) (収量35 mg、収率69%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18及び8.72 (2t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.06 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H)

40

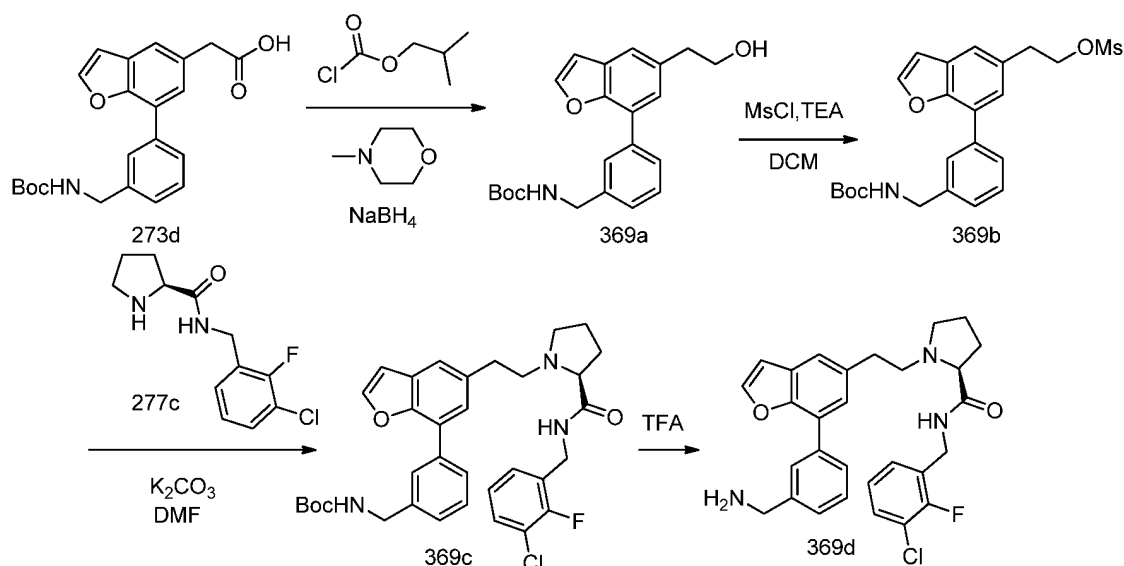
50

, 7.87 (td, $J = 6.3, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.27 (m, 3H), 7.19 – 6.96 (m, 2H), 5.53 – 5.15 (m, 1H), 4.52 – 4.24 (m, 3H), 4.24 – 3.94 (m, 3H), 3.93 – 3.63 (m, 3H), 2.75 – 2.53 (m, 1H), 2.46 – 1.85 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.47; MS (ES+): 538.2 (M+1); 分析計算値: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$. C, 57.91; H, 5.03; Cl, 11.79; N, 6.99; 実測値: C, 57.74; H, 5.08; Cl, 11.94; N, 7.07.

【1559】

スキーム-369

【化387】



(S)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)エチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド (369d) の調製

ステップ1: 3-(5-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (369a) の調製

化合物 369a は、スキーム-23 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)酢酸 (273d) (0.2 g, 0.52 mmol) から、THF (8 mL) 中の N-メチルモルホリン (0.07 mL, 0.63 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.08 mL, 0.63 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の NaBH_4 (0.06 g, 1.57 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH = 9:1 を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、3-(5-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (369a) (収量 0.12 g、収率 62%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.27 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.67 (td, $J = 7.0, 5.1$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.

40 (s, 9H); MS (ES+): 390.2 (M+Na).

【1560】

ステップ-2: 2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)エチルメタンスルホン酸(369b)の調製

DCM(3mL)中の3-(5-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(369a)(110mg、0.30mmol)の攪拌溶液に、0℃でメタンスルホニルクロリド(0.03mL、0.33mmol)、トリエチルアミン(0.063mL、0.449mmol)を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAc/MeOH=9:1を0~100%で用いる溶出]によって精製して、メタンスルホン酸2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)エチル(369b)(収量116mg、収率87%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.77-7.69(m, 2H), 7.58(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.52-7.41(m, 3H), 7.32-7.24(m, 1H), 7.02(d, J=2.2 Hz, 1H), 4.49(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.22(d, J=6.2 Hz, 2H), 3.18-3.14(m, 2H), 3.13(s, 3H), 1.40(s, 9H); MS(ES+): 468.10 (M+Na)

【1561】

ステップ-3: (S)-3-(5-(2-(2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)エチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(369c)の調製

化合物369cは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、メタンスルホン酸2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)エチル(369b)(110mg、0.29mmol)から、DMF(2mL)中の(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(277c)(146mg、0.57mmol)、K₂CO₃(118mg、0.86mmol)を使用し、65℃で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、(S)-3-(5-(2-(2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)エチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(369c)(収量35mg、収率20%)を白色固体として得た。MS(ES+): 606.3 & 608.3 (M+1); MS(ES-): 640.3 & 642.2 (M+Cl).

【1562】

ステップ-4: (S)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)エチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(369d)の調製

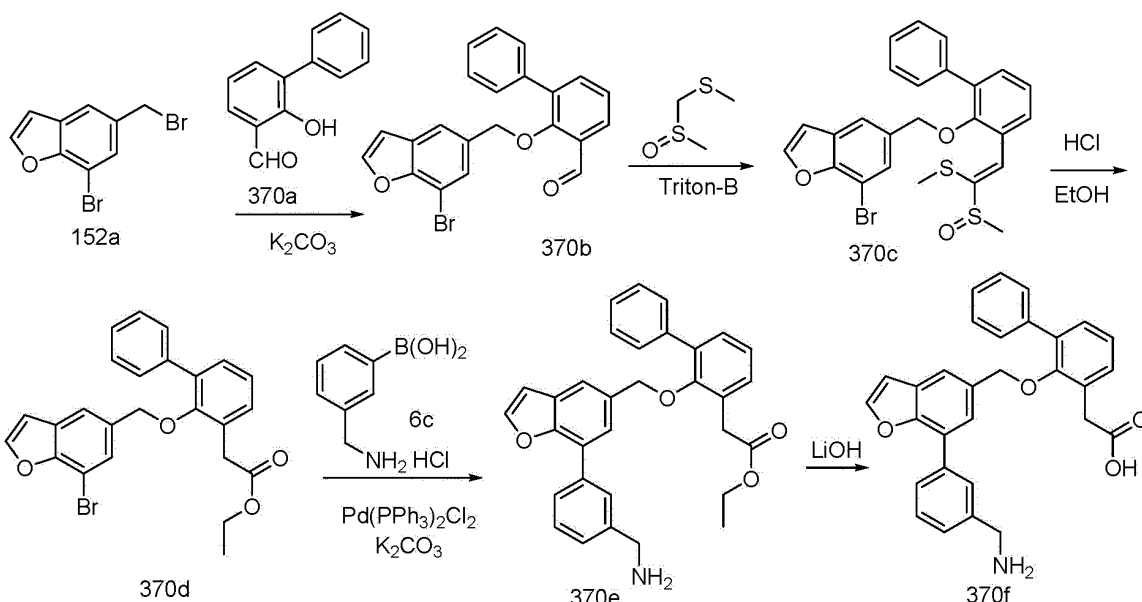
化合物369dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の(S)-3-(5-(2-(2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)エチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(369c)(30mg、0.05mmol)から、TFA(0.08mL、0.99mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-1-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)エチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(369d)(収量9mg、収率36%) HCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ

9.76 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.48 (s, 3H), 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.45 (m, 5H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.41 – 4.25 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 1H), 3.62 – 3.43 (m, 2H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.80 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.07; MS (ES+): 506.2, 508.2 (M+1).

【1563】

スキーム-370

【化388】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸(370f)の調製

ステップ1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(370b)の調製

化合物370bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(1.053g、3.63mmol)から、DMF(20mL)中の2-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(370a)(0.72g、3.63mmol; CAS#14562-10-8)、 K_2CO_3 (1.506g、10.90mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~5%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(370b)(収量1.38g、収率93%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (ddt, $J = 9.4, 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.55 – 7.38 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 4

. 70 (s, 2H); MS (ES+): 429/431 (M+Na).

【1564】

ステップ2: 7-ブロモ-5-((3-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン(370c)の調製

化合物370cは、スキーム-266のステップ3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(370b)(2g、5.01mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(0.674g、5.42mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液、0.765mL、1.694mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~40%EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((3-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン(370c)(収量1.06g、収率61%)を不透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 7.7, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.36 (td, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.39 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS (ES+): 513/515 (M+1).

【1565】

ステップ3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸エチル(370d)の調製

化合物370dは、スキーム-266のステップ4に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の7-ブロモ-5-((3-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン(370c)(1.06g、2.064mmol)から、HCl(1,4-ジオキサン中4M、2.58mL、10.32mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、0~5%酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸エチル(370d)(収量0.59g、収率61%)を不透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.12 (t, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H); MS (ES+): 465/467 (M+1).

【1566】

ステップ4: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸エチル(370e)の調製

化合物370eは、スキーム-1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)水(1mL)中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸エチル(370d)(100mg、0.215mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(60mg、0.322mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリ

ド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (15.08 mg、0.021 mmol)、3.3 M K_2CO_3 水溶液 (0.195 mL、0.645 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、 100°C で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM中0~5% MeOHによる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸エチル (370e) (収量74 mg、収率70%) を無色透明の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (dt, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 3H), 7.49 (ddd, $J = 10.8, 6.6, 3.1$ Hz, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.33 (ddd, $J = 6.0, 4.3, 2.4$ Hz, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.15 - 0.97 (m, 3H); MS (ES+): 492 (M+1). [1567]

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸 (370f) の調製
化合物370fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸エチル (370e) (74 mg、0.151 mmol) から、水酸化リチウムの2 M水溶液 (0.376 mL、0.753 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸 (370f) (収量57 mg、収率82%) のHCl塩を凍結乾燥後に白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 4H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.70 (s, 2H). HPLC純度: 99.4%; MS (ES+): 464 (M+1), (ES-): 462 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: C, 68.96; H, 5.50; Cl, 6.79; N, 2.68; 実測値: C, 69.01; H, 5.56; Cl, 6.94; N, 2.82.

[1568]

スキーム-371

10

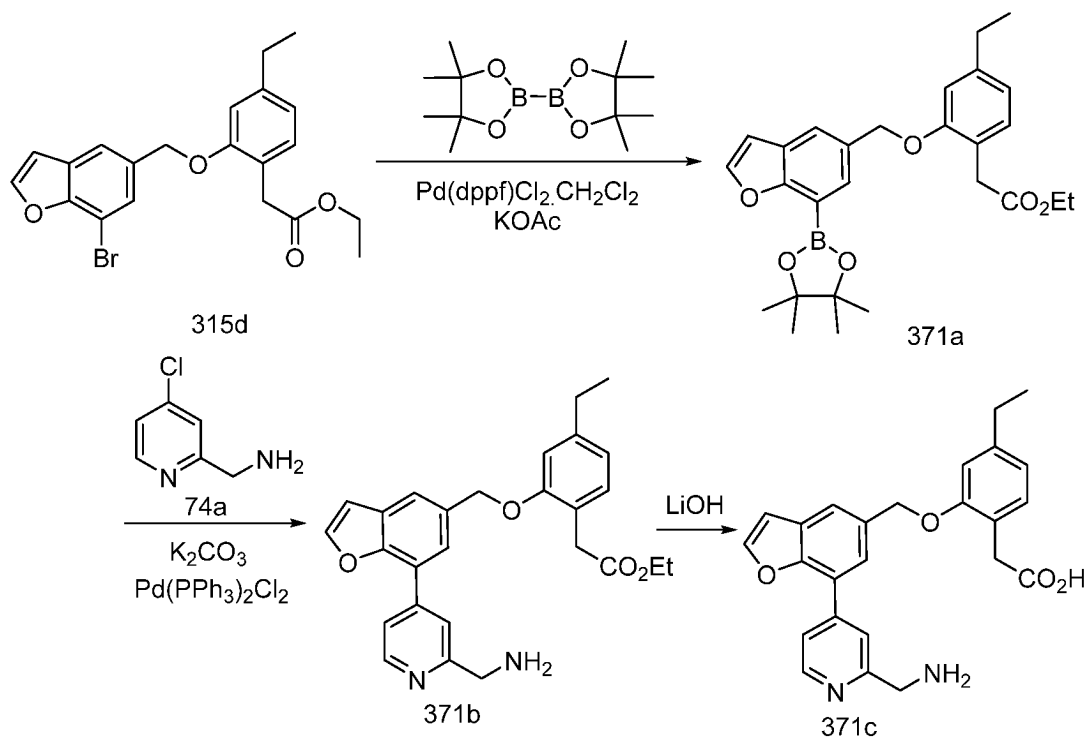
20

30

40

50

【化 3 8 9】



2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(371c)の調製

ステップ-1: 2-(4-エチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(371a)の調製

化合物371aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(315d)(0.51g、1.222mmol)から、無水ジオキサン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.466g、1.833mmol)、酢酸カリウム(0.360g、3.67mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.1g、0.122mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(371a)(収量0.45g、収率79%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97(dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 6.75(dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 3.99(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 2.58(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.34(s, 12H), 1.19(t, 3H), 1.05(t, 3H); MS(E⁺): 487(M+Na).

【1569】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(371b)の調製

化合物 371b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2- (4-エチル-2- ((7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (371a) (209 mg, 0.45 mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル) メタンアミン (74a) (96 mg, 0.675 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (31.6 mg, 0.045 mmol) 及び水 (1.0 mL) 中の K_2CO_3 (0.409 mL, 1.35 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中 0~8% MeOH による溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (371b) (38 mg) を淡黄色の油として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 445 (M+1) .

【1570】

ステップ 3 : 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸 (371c) の調製

化合物 371c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL)、THF (4 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (371b) (38 mg, 0.085 mmol) から、2.0 M LiOH 水溶液 (0.214 mL, 0.427 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、アセトニトリル中水を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸 (371c) (収量 14 mg、収率 39%) の HCl 塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.62 - 8.34 (m, 3H), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 5.7, 5.3$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.59 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES+) : 417 (M+1), (ES-) : 415 (M-1) .

【1571】

スキーム 372

10

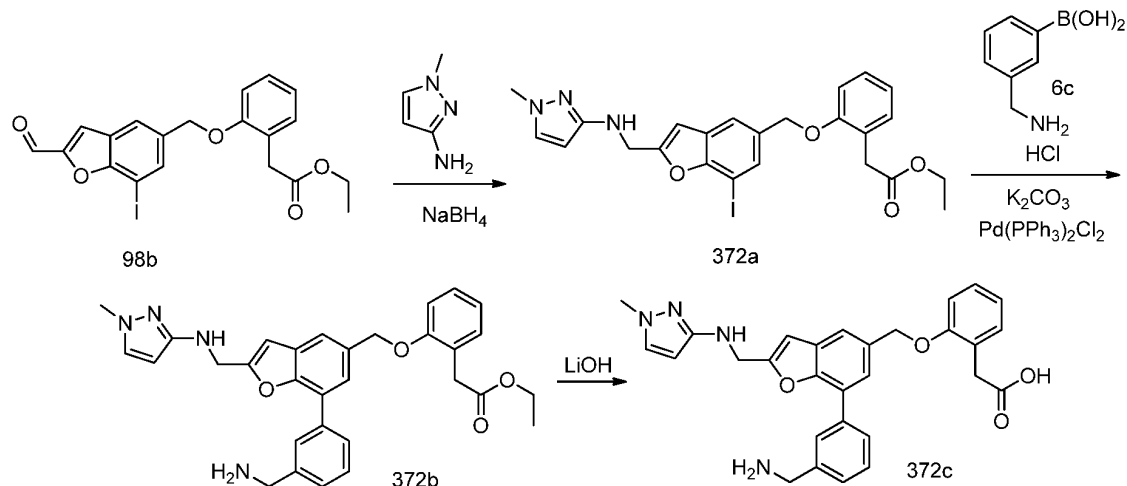
20

30

40

50

【化 3 9 0】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (372c) の調製

20

ステップ-1: 2-((2-((7-ヨード-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (372a) の調製

化合物 372a は、スキーム-279 のステップ-1 に報告する手順に従って、エタノール (5 mL) 中の 2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (98b) (200 mg、0.431 mmol) から、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (46.0 mg、0.474 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (32.6 mg、0.862 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、DCM 中 DMA 80 による溶出) によって精製することで、2-((2-((7-ヨード-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (372a) (収量 165 mg、収率 70%) を茶色の固体として得た。MS (ES+) : 546.1 (M+1)。

30

【1572】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (372b) の調製

化合物 372b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2-((2-((7-ヨード-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (372a) (160 mg、0.293 mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (88 mg、0.469 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (31 mg、0.044 mmol) 及び水 (3 mL) 中の K_2CO_3 (122 mg、0.880 mmol) の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM 中 DMA 80 を 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (372b) (収量 45 mg、収率 29%) を無色のゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 M

40

50

Hz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.72 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.78 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 525.2 (M+1).

【1573】

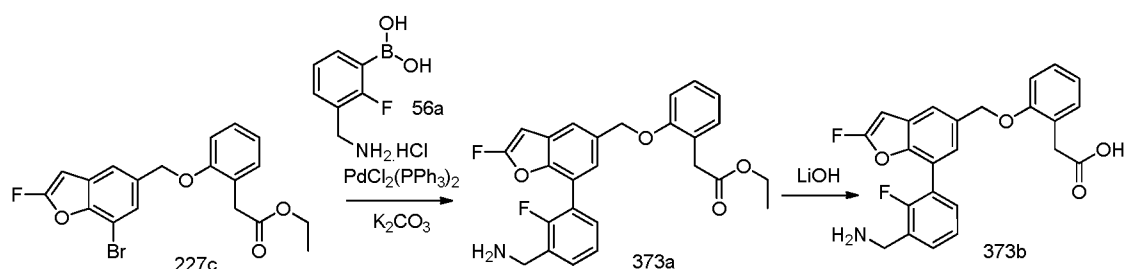
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(372c)の調製

化合物372cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ2.5mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(372b)(45mg、0.086mmol)から、水(0.5mL)中の水酸化リチウム水和物(7mg、0.257mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、50g、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(372c)(収量30mg、収率70%)の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (tt, $J = 4.9, 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (q, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+): 497.2 (M+1), (ES-): 495.2 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C, 59.70; H, 5.36; Cl, 12.15; N, 7.20; 実測値 C, 59.62; H, 5.25; Cl, 11.96; N, 7.15.

【1574】

スキーム-373

【化391】



10

20

30

40

50

2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (373b) の調製

ステップ-1: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (373a) の調製

化合物373aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (10mL) 中の2- (2- ((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (227c) (420mg、1.031mmol) から、 (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ボロン酸塩酸塩 (56a) (244mg、1.186mmol)、水 (2mL) 中の K_2CO_3 (428mg、3.09mmol) の溶液、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (109mg、0.155mmol) を使用し、100℃で7時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、DCM中DMA80を0~90%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (373a) (収量342mg、収率74%) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111.69, -121.98; MS (ES+): 452.2 (M+1).

[1575]

ステップ-2: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (373b) の調製

化合物373bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ2/10mL) 中の2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (373a) (330mg、0.731mmol) から、水 (2mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (70.0mg、2.92mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (150g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (373b) (収量210mg、収率68%) の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111.58, -118.50; MS (ES+) 420.10 (M+1), (ES-) 418.10 (M-1); MS (ES+): 424.10 (M+1), (ES-): 422.10 (M-1); 分析計算値 $C_{24}H_{19}F_2NO_4 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$: C, 60.89; H, 4.58; Cl, 7.49; N, 2.96; 実測値; C, 60.82; H, 4.55; Cl, 7.19; N, 2.98.

[1576]

10

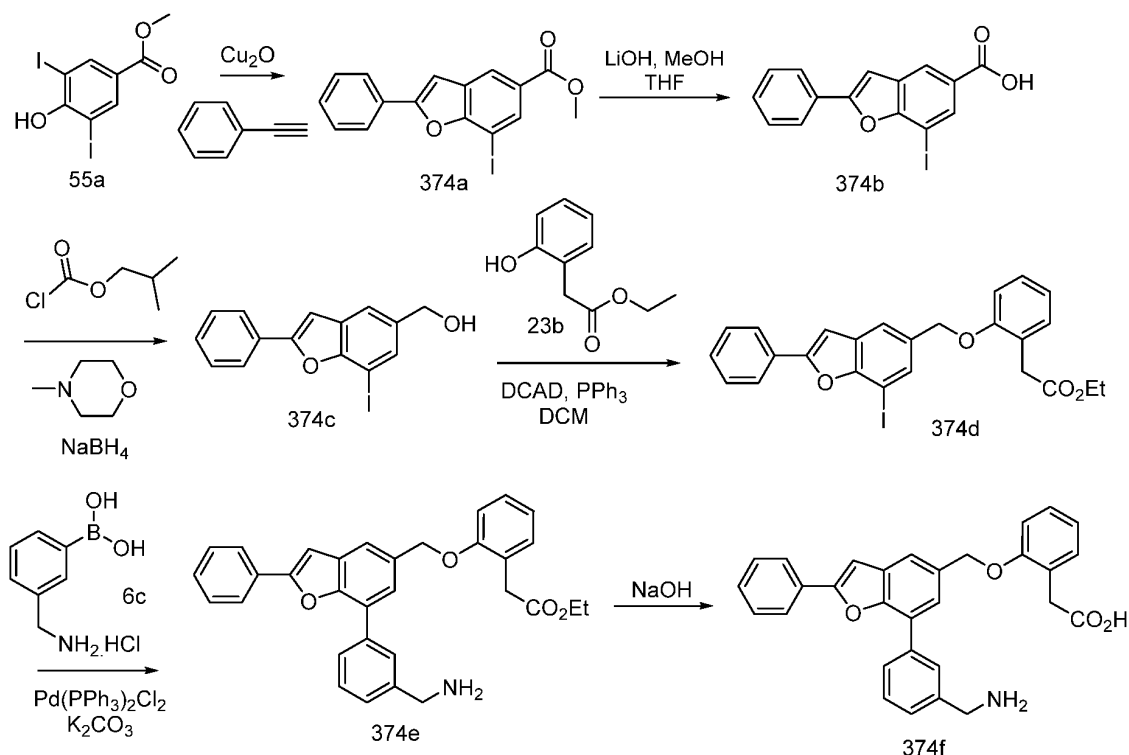
20

30

40

50

スキーム－３７４
【化３９２】



２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－フェニルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（３７４ｆ）の調製

ステップ－１：７－ヨード－２－フェニルベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３７４ａ）の調製

化合物 374 a は、スキーム－５５のステップ－１に報告する手順に従って、ピリジン（２０ｍＬ）中の４－ヒドロキシ－３，５－ジヨード安息香酸メチル（５５ a）（６ g、１４．８５ mmol）から、エチニルベンゼン（１．５２ g、１４．８５ mmol）及び酸化銅（Ⅰ）（１．０６ g、７．４３ mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２０ g、ヘキサン中 0 ～ 10 % EtOAc による溶出）によって精製することで、７－ヨード－２－フェニルベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３７４ a）（１．６ g、５７ %）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ 8．２９（d，J = 1．６ Hz，１H），８．２３（d，J = 1．６ Hz，１H），７．９７－７．９１（m，２H），７．７０（s，１H），７．６１－７．４１（m，３H），３．８９（s，３H）。

【１５７７】

ステップ－２：７－ヨード－２－フェニルベンゾフラン－５－カルボン酸（３７４ b）の調製

化合物 374 b は、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、THF（１０ mL）MeOH（１０ mL）中の７－ヨード－２－フェニルベンゾフラン－５－カルボン酸メチル（３７４ a）（１．６ g、４．２３ mmol）から、水（２ mL）中の水酸化リチウム水和物（３５５ g、８．４６ mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、７－ヨード－２－フェニルベンゾフラン－５－カルボン酸（３７４ b）（１．４ g、９１ %）を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ 8．２３（s，１H），８．１４（s，１H），７．９３（d，J = 7．

7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 3H).

【1578】

ステップ-3: (7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メタノール (374c) の調製

化合物374cは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-カルボン酸 (374b) (1.4 g、3.84 mmol) から、THF (50 mL) 中のN-メチルモルホリン (0.466 g、4.61 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.63 g、4.61 mmol) 及び水 (1 mL) 中のNaBH₄ (0.436 g、11.53 mmol) を使用して、調製した。これをワー

クアップし、酢酸エチルから結晶化することで、(7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メタノール (374c) (1.04 g、77%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 5H), 4.52 (s, 2H).

【1579】

ステップ-4: 2-(2-(7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (374d) の調製

化合物374dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の(7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メタノール (374c) (0.3 g、0.857 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.247 g、0.942 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.170 g、0.942 mmol) 及びDCM (10 mL) 中のジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD, 0.346 g、0.942 mmol) を使用して、調製した。これをワー

クアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (374d) (収量0.206 g、収率47%) を無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.89 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 535 (M+23), (ES⁻): 511 (M-1).

【1580】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (374e) の調製

化合物374eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2-(2-(7-ヨード-2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (374d) (200 mg、0.390 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニル硼酸塩酸塩 (6c) (80 mg、0.429 mmol)、水 (mL) 中のK₂CO₃ (162 mg、1.171 mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (27 mg、0.039 mmol) を使用し、100℃で8時間、油浴で加熱して、調製した。これをワー

クアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中メタノールを0~4%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-フェニルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (374e) (146 mg) を無色の油として得た。MS (ES⁺) 492 (M+1).

【1581】

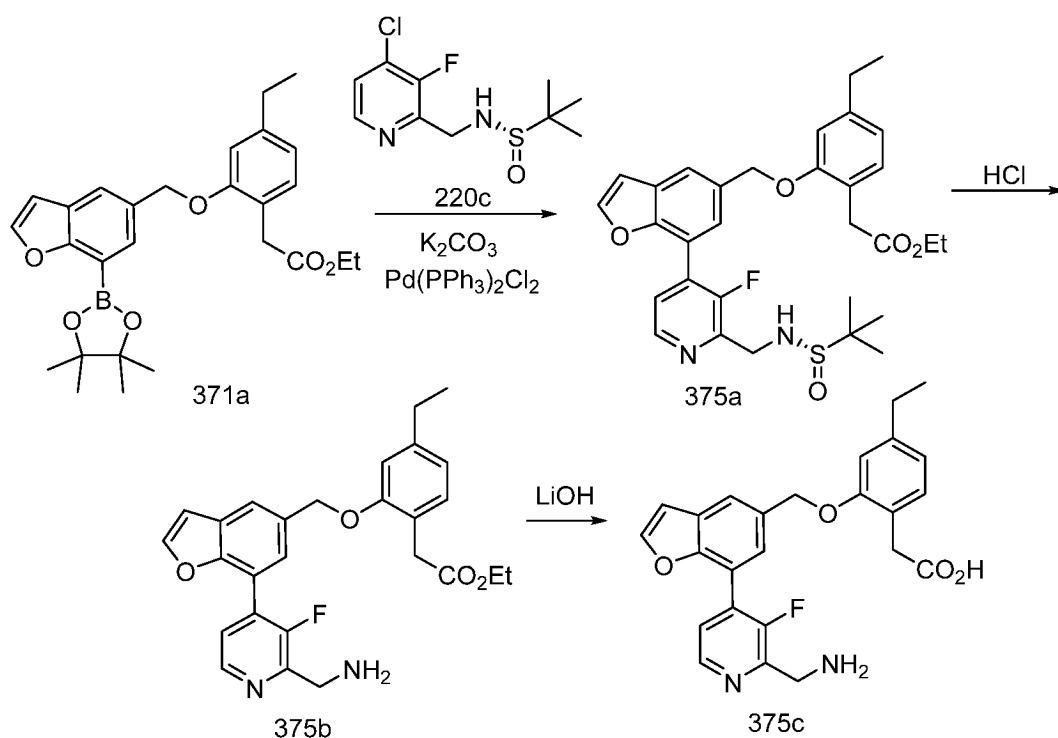
ステップ-6：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-フェニルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（374f）の調製

化合物374fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH（3mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-フェニルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（374e）（146mg、上記ステップ-5から）、水（1mL）から、水酸化ナトリウム（47mg、1.171mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C-18カラム、100g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~60%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-2-フェニルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（374f）（収量115mg、収率64%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.09（d, J = 1.7 Hz, 1H）, 8.04（dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H）, 8.01 - 7.92（m, 2H）, 7.77（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.71 - 7.62（m, 2H）, 7.62 - 7.49（m, 4H）, 7.49 - 7.39（m, 1H）, 7.25（t, J = 7.6 Hz, 2H）, 7.11（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.91（td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H）, 5.29（s, 2H）, 4.18（s, 2H）, 3.62（s, 2H）；MS（ES+）：464（M+1）,（ES-）：462（M-1）。

【1582】

スキーム-375

【化393】



2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-エチルフェニル）酢酸（375c）の調製

ステップ-1：2-（2-（（7-（2-（（1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-エチルフェニル）酢酸エチル（375a）の調製

化合物 375 a は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2- (4-エチル-2- ((7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (371 a) (224 mg、0.482 mmol) から、(+)- (S)-N- ((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (220 c) (192 mg、0.724 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd (PPh₃)₂Cl₂) (34 mg、0.048 mmol) 及び水 (1.0 mL) 中の K₂CO₃ (0.439 mL、1.447 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中メタノールを 0~4% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィナムド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (375 a) (189 mg) を淡黄色の油として得た。MS (ES⁺): 567 (M+1)。

【1583】

ステップ 2: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (375 b) の調製

化合物 375 b は、スキーム 305 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィナムド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (375 a) (189 mg、0.334 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.250 mL、1.001 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (375 b) を得、これを精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES⁺): 463 (M+1)。

【1584】

ステップ 3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸 (375 c) の調製

化合物 375 c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸エチル (375 b) (上記ステップ 2 から) から、2.0 M LiOH 水溶液 (0.649 mL、1.297 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、アセトニトリル中水を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-エチルフェニル) 酢酸 (375 c) (収量 26 mg、収率 23%) の HCl 塩を凍結乾燥後に淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.40 (m, 3H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.37; MS (ES⁺): 435 (M+1), (ES⁻): 433 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₃F

10

20

30

40

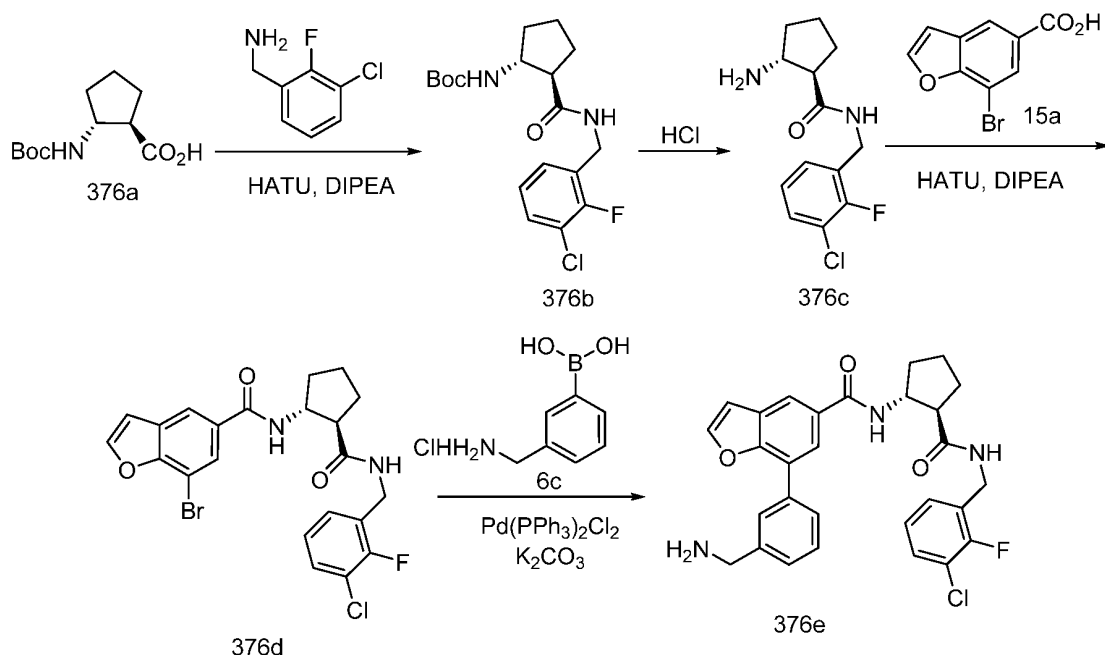
50

$\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.35\text{HCl} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 58.28; H, 5.45; Cl, 9.29; N, 5.44; 実測値: C, 58.38; H, 5.16; Cl, 9.38; N, 5.40.

【1585】

スキーム-376

【化394】



7-(3-(アミノメチル)フェニル)-N-((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド (376e) の調製

ステップ-1: ((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチル (376b) の調製

化合物376bは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の((trans)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタンカルボン酸 (376a) (0.46 g, 2.006 mmol; CAS # 245115-25-7) から、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミン (0.336 g, 2.107 mmol)、DIPEA (1.051 mL, 6.02 mmol) 及び HATU (0.915 g, 2.408 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中0~30% EtOAc による溶出) によって精製することで、((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチル (376b) を不透明な油として得た。MS (ES+): 371/373 (M+1)。

【1586】

ステップ-2: (trans)-2-アミノ-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド (376c) の調製

化合物376cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、メタノール (10 mL) 中の((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチル (376b) (上記ステップ-1から) から、HCl (ジオキサン中4 M; 10.03 mL, 40.1 mmol) を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM中0~10% MeOH による溶出) によって

精製することで、(trans)-2-アミノ-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド(376c)(収量60mg、収率11%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77(t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25(s, 3H), 7.49(ddd, J = 8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.27(m, 1H), 7.20(td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4.35(qd, J = 15.2, 5.7 Hz, 2H), 3.70(dt, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.91-2.76(m, 1H), 2.08(td, J = 11.5, 9.9, 4.9 Hz, 1H), 2.03-1.87(m, 1H), 1.85-1.50(m, 4H); MS(ES+): 271/273(M+1).

【1587】

ステップ-3: 7-ブロモ-N-((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド(376d)の調製

化合物376dは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(trans)-2-アミノ-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタンカルボキサミド(376c)(60mg、0.222mmol)から、7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸(15a)(59mg、0.244mmol)、DIPEA(0.116mL、0.665mmol)及びHATU(101mg、0.266mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~30%EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-N-((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド(376d)(収量90mg、収率82%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41(t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20(ddd, J = 6.0, 1.9 Hz, 2H), 8.05(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41(td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.30-7.17(m, 2H), 7.02(td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 4.54-4.19(m, 3H), 2.76(td, J = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 2.09-1.85(m, 2H), 1.83-1.55(m, 4H); MS(ES+): 493/495(M+1); (ES-): 491/493(M-1).

【1588】

ステップ-4: 7-(3-(アミノメチル)フェニル)-N-((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド(376e)の調製

化合物376eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(2mL)中の7-ブロモ-N-((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド(376d)(77mg、0.156mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(32mg、0.172mmol)、水(1mL)中のK₂CO₃(65mg、0.468mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(11mg、0.016mmol)を使用し、100℃でアルゴン雰囲気下、16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCNによる溶出)によって精製することで、7-(3-(アミノメチル)フェニル)-N-((trans)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)シクロペンチル)ベンゾフラン-5-カルボキサミド(376e)(収量62mg、収率76%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53(t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38

10

20

30

40

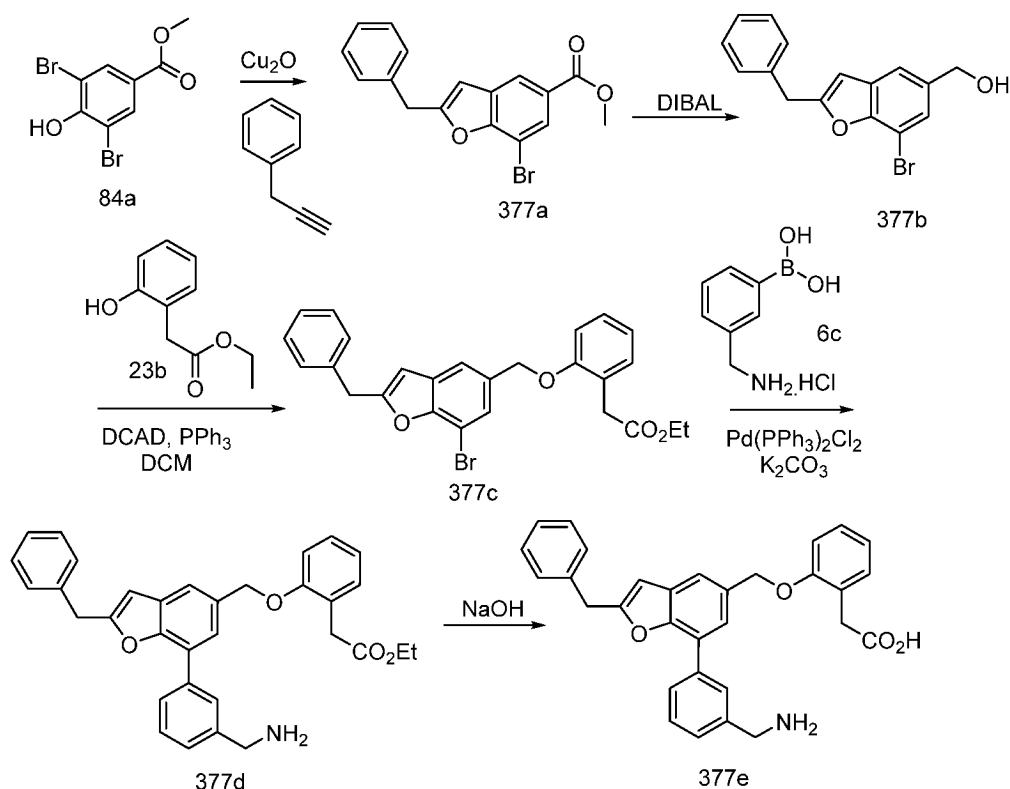
50

(s, 3H), 8.22 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.97 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 2H), 7.37 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.55 – 4.22 (m, 3H), 4.16 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.90 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.12 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.52 (m, 4H). ; MS (ES+): 520/522 (M+1), (ES-): 518/520; 分析計算値 $C_{29}H_{27}ClFN_3O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 59.70; H, 5.36; Cl, 12.15; N, 7.20; 実測値: C, 59.38; H, 5.09; Cl, 12.20; N, 7.13.

【1589】

スキーム-377

【化395】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ベンジルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(377e)の調製

ステップ-1: 2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(377a)の調製

化合物377aは、スキーム-55のステップ-1に報告する手順に従って、ピリジン(17mL)中の3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(84a)(2.0g、6.45mmol)から、プロパー-2-イン-1-イルベンゼン(0.825g、7.10mmol)及び酸化銅(I)(0.462g、3.23mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~3% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(377a)(収量0.93g、収率42%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.

1.1 (s, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 6.43 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H); MS (ES+): 345/347 (M+1).

【1590】

ステップ-2: (2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール (377b) の調製

化合物377bは、スキーム-212のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (10mL) 中の2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (377a) (0.93g, 2.69mmol) から、DCM中の1M DIHAL-H (6.74mL, 6.74mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中0~20% EtOAcによる溶出) によって精製することで、(2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール (377b) (収量0.73g, 収率85%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.26 (m, 8H), 6.34 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 1.1 Hz, 2H); MS (ES+): 339/341 (M+Na).

10

【1591】

ステップ-3: 2-(2-(2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (377c) の調製

化合物377cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20mL) 中の(2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール (377b) (0.73g, 2.302mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.905g, 3.45mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (0.622g, 3.45mmol) 及びジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD, 1.268g, 3.45mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (377c) (収量0.81g, 収率73%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.18 (m, 7H), 7.06 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 501/503 (M+Na), (ES-): 477/479 (M-1).

20

30

【1592】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ベンジルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (377d) の調製

化合物377dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4mL) 中の2-(2-(2-ベンジル-7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (377c) (85mg, 0.177mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (37mg, 0.195mmol)、水 (1mL) 中のK₂CO₃ (74mg, 0.532mmol) の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (13mg, 0.018mmol) を使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12g)、DCM中メタノールを0~6%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ベンジルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (377d

40

50

) (48 mg) を無色の油として得た。MS (ES+) : 506 (M+1) .

【1593】

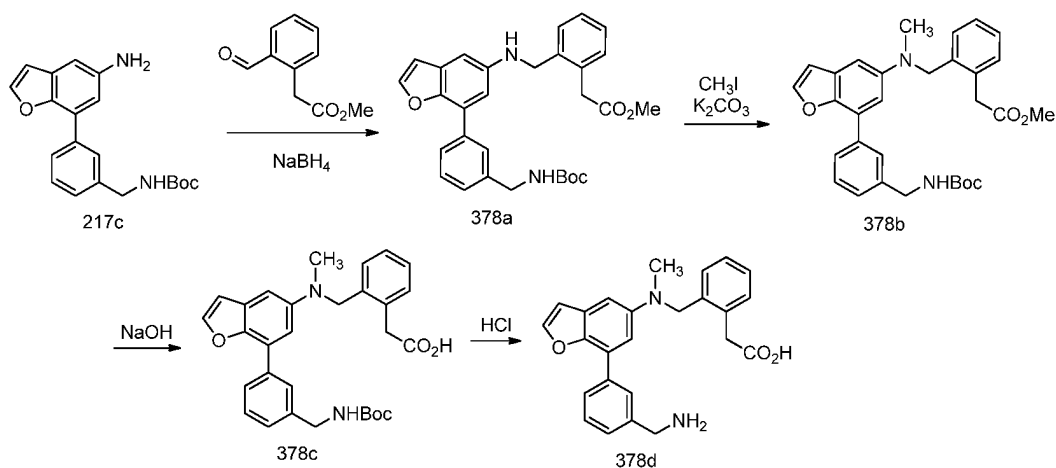
ステップ-5 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ベンジルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(377e)の調製

化合物377eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ベンジルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(377d) (48 mg、上記ステップ-4から)、水(1 mL)から、水酸化ナトリウム(22 mg、0.532 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、100 g、水中の0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-ベンジルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(377e) (収量41 mg、収率48%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 – 7.85 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.89 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES+) : 478 (M+1), (ES-) : 476 (M-1); 分析計算値 C₃₁H₂₇NO₄ · HCl · H₂O : C, 69.98; H, 5.68; N, 2.63; Cl, 6.66; 実測値 : C, 69.81; H, 5.33; N, 2.65; Cl, 7.01.

【1594】

スキーム-378

【化396】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)酢酸(378d)の調製

ステップ-1 : 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)アミノ)メチル)フェニル)酢酸メチル(378a)の調製

化合物378aは、スキーム-279のステップ-1に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の3-(5-アミノベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(217c) (104 mg、0.307 mmol) から、2-(2-ホルミルフェニル)酢酸メチル(66 mg、0.369 mmol; CAS # 63969-83-5) 及び水素化ホウ素ナトリウム(58 mg、1.537 mmol)を使用して、調製し

た。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、ヘキサン中0～20% EtOAcによる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸メチル（378a）（117 mg）を無色の油として得た。MS（ES+）501（M+1）。

【1595】

ステップ-2：2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸メチル（378b）の調製

MeCN（10 mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸メチル（378a）（117 mg、上記ステップ-1から）の溶液に、ヨウ化メチル（218 mg、1.537 mmol）、K₂CO₃（85 mg、0.615 mmol）を加え、40℃で48時間加熱した。反応混合物を冷却し、蒸発乾固した。残渣を水（25 mL）中に取り、EtOAc（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機層をH₂O（25 mL）、ブライン（25 mL）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、ヘキサン中0～20% EtOAcによる溶出）によって精製して、2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸メチル（378b）（67 mg）を無色の油として得た。MS（ES+）：515（M+1）。

【1596】

ステップ-3：2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸（378c）の調製

化合物378cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH（3 mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸メチル（378b）（67 mg、上記ステップ-2から）、水（1 mL）から、NaOH（36.9 mg、0.922 mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸（378c）を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS（ES+）：501（M+1），（ES-）：499（M-1）。

【1597】

ステップ-4：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸（378d）の調製

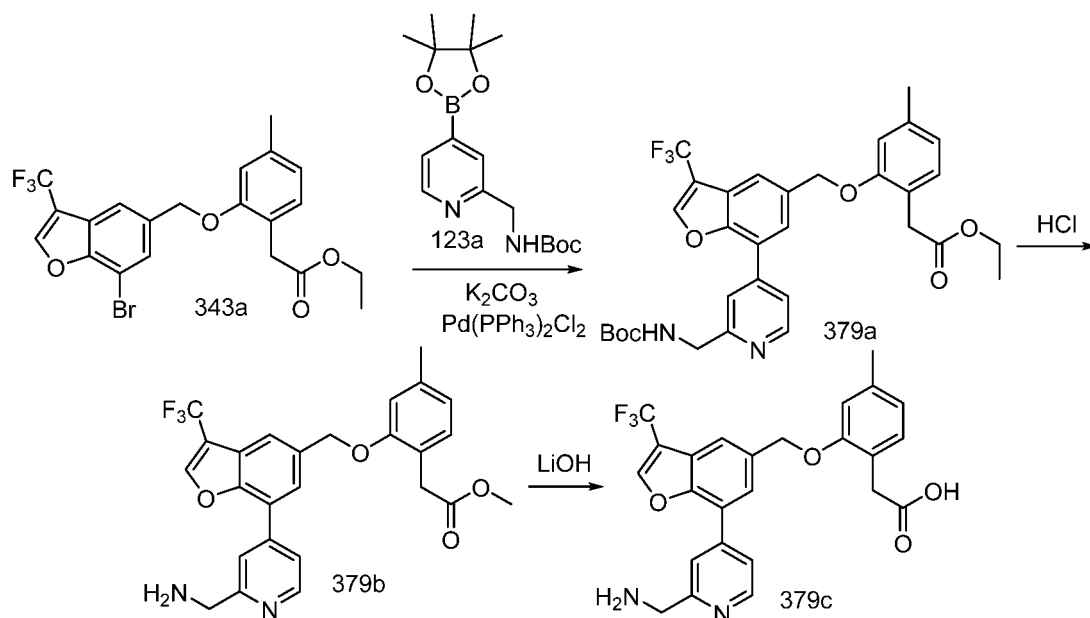
化合物378dは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（5 mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸（378c）（上記ステップ-3から）から、HCl（ジオキサン中4 M；0.768 mL、3.07 mmol）を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー（C18、100 g、0.1% HCl 含有H₂O中0～60% MeCN）によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）（メチル）アミノ）メチル）フェニル）酢酸（378d）（収量50 mg、収率41%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆ + D₂O）δ 7.94（d，J = 2.2 Hz，1H），7.89（s，1H），7.83（d，J = 7.6 Hz，1H），7.57（t，J = 7.6 Hz，1H），7.50（d，J = 7.7 Hz，1H），7.23（m，3H），7.14（d，J = 6.9 Hz，1H）

, 7.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.11 (s, 3H); MS (ES+): 401 (M+1), (ES-): 399 (M-1).

【1598】

スキーム-379

【化397】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(379c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(379a)の調製

化合物379aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(343a)(141mg、0.299mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(150mg、0.449mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(32mg、0.045mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (124mg、0.898mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(379a)(収量179mg、収率100%)を黒っぽい油として得た。MS(ES+): 599.3 (M+1).

【1599】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル

酢酸メチル (379b) の調製

化合物 379b は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、メタノール (6 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (379a) (175 mg、0.292 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.6 mL、2.4 mmol) を使用し、室温で一晩攪拌して調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA80/DCM を 0~80% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸メチル (379b) (収量 91 mg、収率 64%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.07. MS (ES+): 485.1 (M+1).

[1600]

ステップ-3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (379c) の調製

化合物 379c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6 mL)、THF (6 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸メチル (379b) (89 mg、0.184 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (61 mg、1.454 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (379c) (収量 51 mg、収率 59%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 3H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 2.7 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.99. MS (ES+): 471.1 (M+1); MS (ES-): 469.1 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₁F₃N₂O₄ · 1.25 HCl · 1.5 H₂O: C, 55.29; H, 4.69; N, 5.16, Cl, 8.16; 実測値: C, 55.20; H, 4.71; N, 5.20, Cl, 8.08.

[1601]

スキーム-380

10

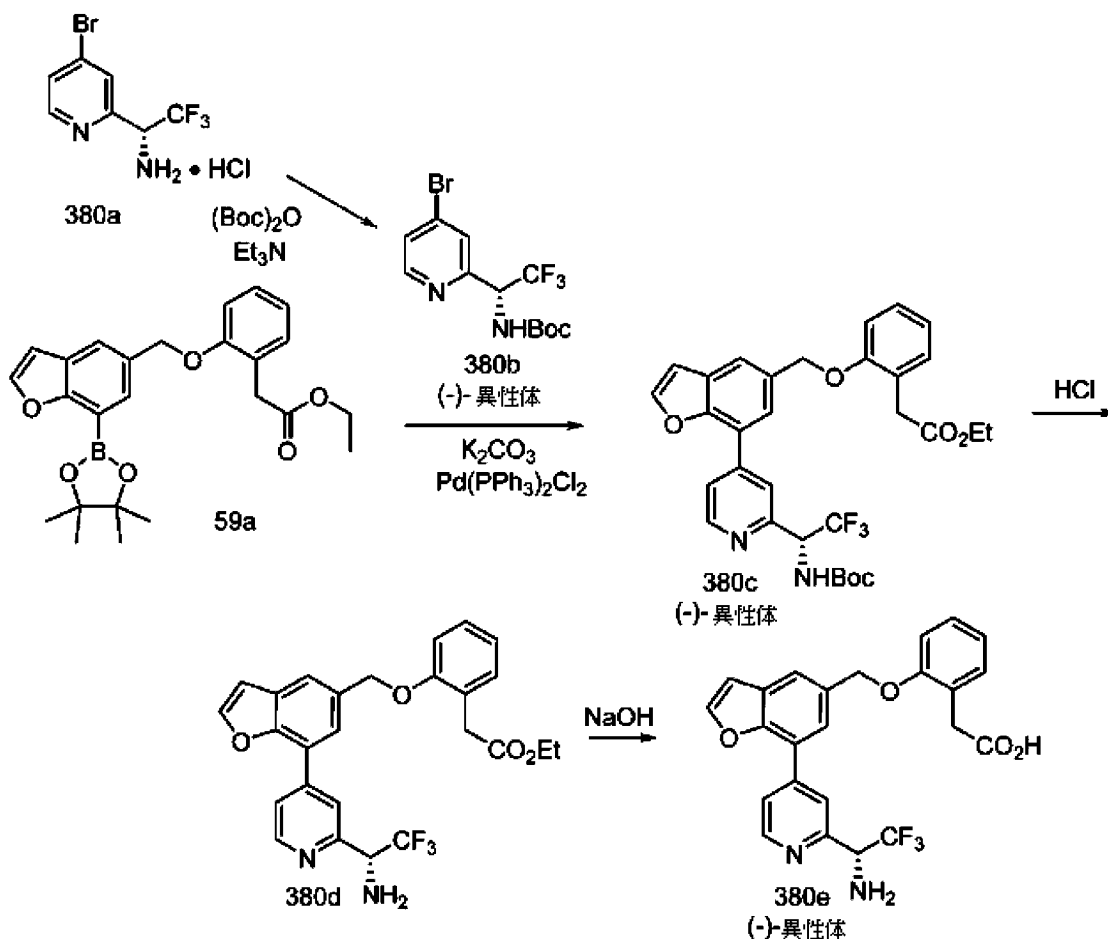
20

30

40

50

【化 3 9 8】



(R)-2-(2-(7-(2-(1-amino-2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-4-yl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid (380e) の調製

ステップ-1: (R)-1-(4-bromopyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl carbamate (380b) の調製

DCM (10 mL) 中の (R)-1-(4-bromopyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl carbamate (380a) (200 mg、0.686 mmol; CAS # 1213120-39-8) の溶液に、Boc 無水物 (449 mg、2.058 mmol)、 Et_3N (208 mg、2.058 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応物を DCM (20 mL) で希釈し、 H_2O (2×25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、DCM 中メタノールを 0~5% で用いる溶出] によって精製して、(R)-1-(4-bromopyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl carbamate (380b) の生成物 (収量 120 mg、収率 49%) を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 5.3$, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (p, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); 旋光度 $[\alpha]_D = -65$ ($c = 0.04$, MeOH).

【1602】

ステップ-2: (R)-2-(2-(7-(2-(1-(tert-butoxycarbonyl)amino)-2,2,2-trifluoroethyl)pyridin-4-yl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid (380e) の調製

ン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(380c)の調製

化合物380cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(59a)(134mg、0.307mmol)から、(R)-(1-(4-プロモピリジン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロエチル)カルバミン酸tert-ブチル(380b)(120mg、0.338mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(22mg、0.031mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (127mg、0.922mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中0~15%EtOAcによる溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-(7-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(380c)(収量97mg、収率54.0%)を淡緑色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (d, 1H), 8.35 – 8.13 (m, 3H), 8.01 (dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 2H), 6.92 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.89 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 585 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = -40$ ($c = 0.015$, MeOH).

【1603】

ステップ-3: (R)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(380d)の調製

化合物380dは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、メタノール(5mL)中の(R)-2-(2-(7-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(380c)(97mg、0.166mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.830mL、3.32mmol)を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、(R)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(380d)(80mg)を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 485 (M+1).

【1604】

ステップ-4: (R)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(380e)の調製

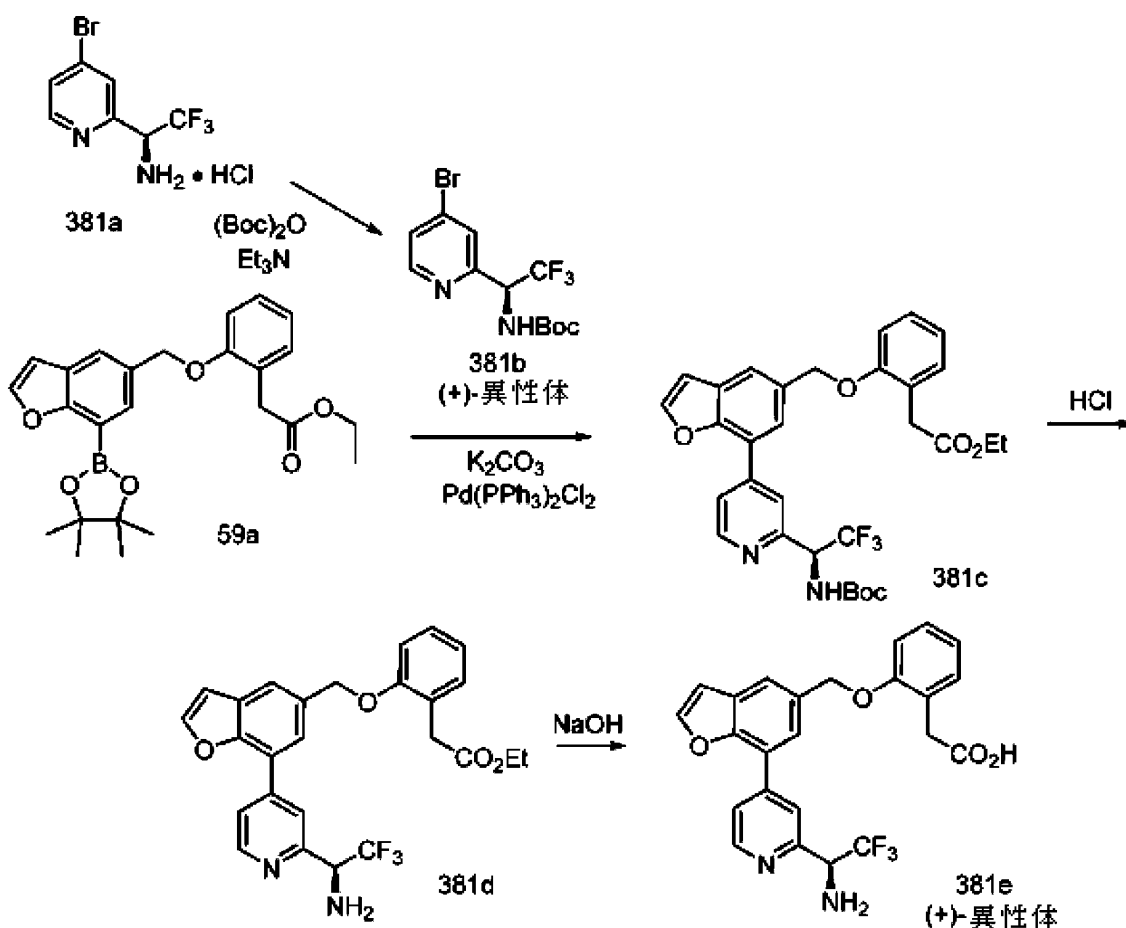
化合物380eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、水(1mL)中の(R)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(380d)(80mg、上記ステップ-4から)から、1N NaOH水溶液(0.498mL、0.498mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl含有 H_2O 中0~60% MeCN)によって精製することで、(R)-2-(2-(7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(380e)(収量65mg、収率86%)のHCl塩を淡緑色の固

体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J = 5.2, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 5.84 (q, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); MS (ES⁺): 457 (M+1), (ES[−]): 455 (M−1); 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1.15\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 53.94; H, 4.56; Cl, 7.63; N, 5.24; 実測値: C, 53.97; H, 4.30; Cl, 7.96; N, 5.17; 旋光度 $[\alpha]_D = -2.62$ ($c = 0.305$, MeOH).

【1605】

スキーム−381

【化399】



(S)−2−(2−((7−(2−(1−アミノ−2,2,2−トリフルオロエチル)ピリジン−4−イル)ベンゾフラン−5−イル)メトキシ)フェニル)酢酸(381e)の調製

ステップ−1: (S)−(1−(4−ブロモピリジン−2−イル)−2,2,2−トリフルオロエチル)カルバミン酸tert−ブチル(381b)の調製

化合物381bは、スキーム−380のステップ−1に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(S)−1−(4−ブロモピリジン−2−イル)−2,2,2−トリフルオロエタンアミン塩酸塩(381a)(200mg、0.686mmol; CAS#1213859−26−7)から、Boc無水物(449mg、2.058mmol)、E

t₃N (208 mg、2.058 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中0~5% MeOH) によって精製することで、(S) - (1 - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) カルバミン酸 tert - ブチル (381b) (収量70 mg、収率29%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 8.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 5.66 - 5.34 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); 旋光度 [α]_D = +36 (c = 0.05, MeOH).
【1606】

10

ステップ - 2: (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (381c) の調製

化合物381cは、スキーム - 1のステップ - 3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2 - (2 - ((7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (59a) (80 mg、0.183 mmol) から、(S) - (1 - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) カルバミン酸 tert - ブチル (381b) (72 mg、0.202 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd (PPh₃)₂Cl₂) (13 mg、0.018 mmol) 及び水 (1 mL) 中のK₂CO₃ (76 mg、0.550 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中0~15% EtOAcによる溶出] によって精製することで、(S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (381c) を淡緑色の濃厚な油として得た。MS (ES+) : 585 (M+1).

20

【1607】

ステップ - 3: (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - アミノ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (381d) の調製

30

化合物381dは、スキーム - 305のステップ - 3に報告する手順に従って、メタノール (5 mL) 中の (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (381c) (上記ステップ - 2から) から、HCl (ジオキサン中4 M; 0.458 mL、1.834 mmol) を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、(S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - アミノ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (381d) (20 mg) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 485 (M+1).

40

【1608】

ステップ - 4: (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - アミノ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (381e) の調製

化合物381eは、スキーム - 4のステップ - 4に報告する手順に従って、MeOH (4 mL)、水 (1 mL) 中の (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1 - アミノ - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (381d) (20 mg、上記ステップ - 3から) から、NaOH (22.00 mg、0.550 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム (C18、100 g、0.1% HCl 含有 H₂O 中0~60% MeCN) によ

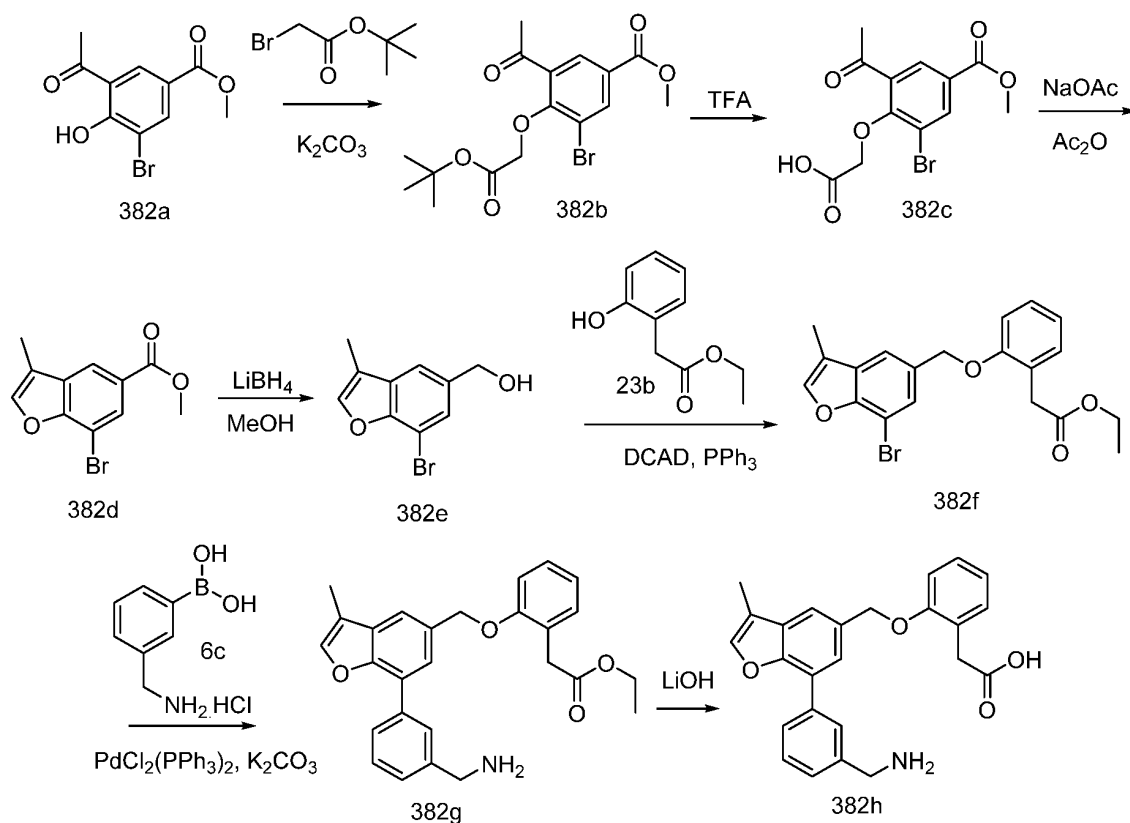
50

って精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(381e)(収量15mg、収率18%)のHCl塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64(s, 3H, D₂O交換可能), 8.89(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.19(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.90(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27-7.20(m, 2H), 7.15-7.08(m, 2H), 6.91(td, J = 8.2, 7.7, 1.1 Hz, 2H), 5.94-5.80(m, 1H), 5.30(s, 2H), 3.60(s, 2H); MS(ES⁺): 457(M+1), (ES⁻): 455(M-1); 旋光度 [α]_D = +3.56(c = 0.225, MeOH).

【1609】

スキーム-382

【化400】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(382h)の調製

ステップ1: 3-アセチル-5-ブロモ-4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル(382b)の調製

アセトン(30mL)中の3-アセチル-5-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル(382a)(1.03g、3.77mmol)、2-ブロモ酢酸tert-ブチル(1.1g、5.64mmol; CAS#160753-84-4)及びK₂CO₃(1.26g、9.12mmol)の混合物を還流下で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、固体を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~35%で用いる溶出]によって精製して、3-アセチル-5-ブロモ-4-(2-(tert-ブトキシ

)-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル(382b)(収量1.39g、収率95%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.68(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.43(s, 9H).

【1610】

ステップ-2: 2-(2-アセチル-6-ブロモ-4-(メトキシカルボニル)フェノキシ)酢酸(382c)の調製

化合物382cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(20 mL)中の3-アセチル-5-ブロモ-4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ)安息香酸メチル(382b)(1.38g、3.56 mmol)から、TFA(10.98 mL、143 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、ヘキサン中で残渣を粉砕することで、2-(2-アセチル-6-ブロモ-4-(メトキシカルボニル)フェノキシ)酢酸(382c)(収量1.18g、収率100%)を灰色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12(d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.72(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.63(s, 3H).

【1611】

ステップ-3: 7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(382d)の調製

Ac₂O(25 mL、265 mmol)中の2-(2-アセチル-6-ブロモ-4-(メトキシカルボニル)フェノキシ)酢酸(382c)(1.1g、3.32 mmol)及び無水NaOAc(1.090g、13.29 mmol)の混合物を還流下で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNaHCO₃飽和水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中酢酸エチルを0~35%で用いる溶出]によって精製して、7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(382d)(収量424mg、収率47%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04(d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 2.27(d, J = 1.3 Hz, 3H).

【1612】

ステップ-4: (7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(382e)の調製

化合物382eは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF(15 mL)中の7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(382d)(420mg、1.561 mmol)から、LiBH₄(1.8 mL、7.20 mmol)及びMeOH(0.27 mL、6.67 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、(7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(382e)(収量376mg、収率100%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.49(dd, J = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 5.33(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58(t, J = 5.8, 0.7 Hz, 2H), 2.20(s, 3H).

【1613】

ステップ-5: 2-(2-((7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(382f)の調製

化合物382fは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20 mL)中の(7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(382

10

20

30

40

50

e) (370 mg、1.535 mmol) から、トリフェニルホスフィン (443 mg、1.688 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (332 mg、1.842 mmol) 及び DCM (5 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (620 mg、1.688 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (382 f) (収量 299 mg、収率 48%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 14.1, 7.3, 1.7 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1614】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (382 g) の調製

化合物 382 g は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (382 f) (157 mg、0.389 mmol) から、3-(アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (88 mg、0.584 mmol)、水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (161 mg、1.168 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (41 mg、0.058 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (382 g) (収量 167 mg、収率 100%) を黒っぽい油として得た。MS (ES⁺): 430.2 (M+1)。

【1615】

ステップ-7: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (382 h) の調製

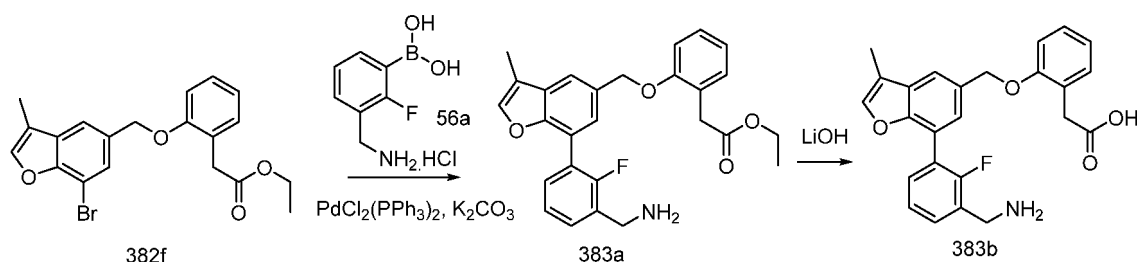
化合物 382 h は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (382 g) (163 mg、0.38 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (70 mg、1.668 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -3-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (382 h) (収量 78 mg、収率 51%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ES⁺): 402.2 (M+1); MS (ES⁻): 400.2 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₃NO₄·HCl·H₂O: C, 65.86; H, 5.75; Cl, 7.78; N, 3.07; 実測値:

C, 66.12; H, 5.75; Cl, 7.61, N, 3.10.

【1616】

スキーム-383

【化401】



10

2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-3-methylbenzofuran-5-yl)ethoxy)phenylacetate (383b) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-3-methylbenzofuran-5-yl)ethoxy)phenylacetate (383a) の調製

化合物 383a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(7-ブロモ-3-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル (382f) (139 mg、0.345 mmol) から、3-(aminomethyl)-2-fluorophenylboronic acid (56a) (106 mg、0.517 mmol)、水 (0.5 mL) 中の K_2CO_3 (143 mg、1.034 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (36 mg、0.052 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で45分間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-3-methylbenzofuran-5-yl)ethoxy)phenylacetate (383a) (154 mg、収率 100%) を黒っぽい油として得た。MS (ES+): 448.2 (M+1).

20

【1617】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-3-methylbenzofuran-5-yl)ethoxy)phenylacetate (383b) の調製

化合物 383b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-3-methylbenzofuran-5-yl)ethoxy)phenylacetate (383a) (154 mg、0.344 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (79 mg、1.883 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-3-methylbenzofuran-5-yl)ethoxy)phenylacetate (383b) (収量 85 mg、収率 59%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 2H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.51; MS (ES+): 420.1 (M+

30

40

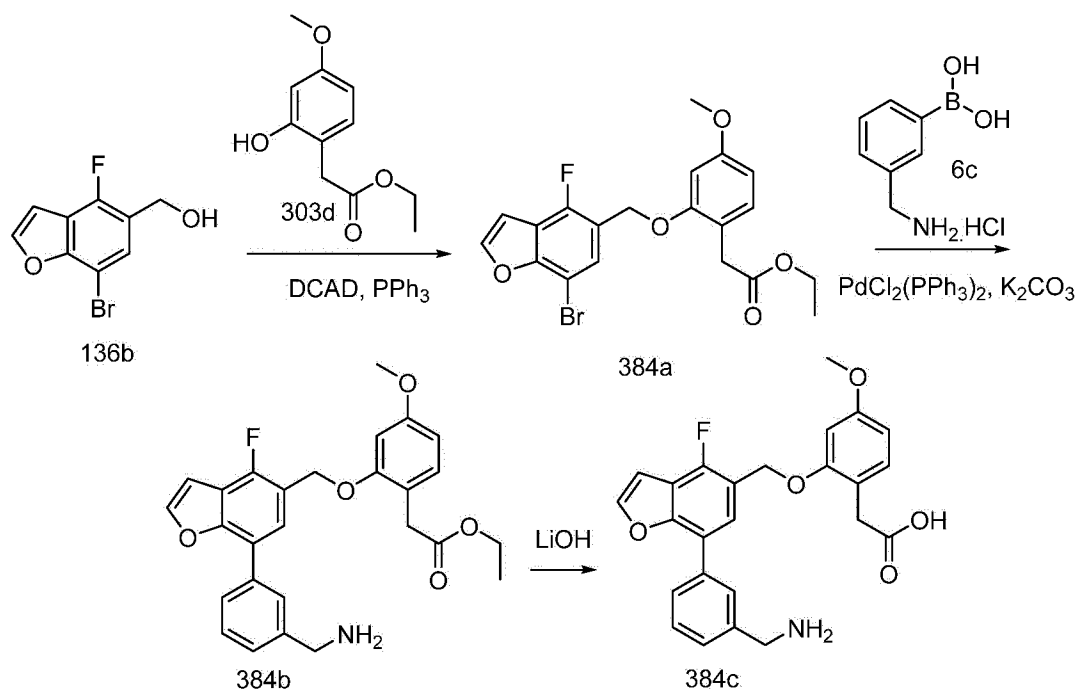
50

1) ; MS (ES-) : 418.1 (M-1) ; 分析計算値 $C_{25}H_{22}FNO_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 63.36 ; H, 5.32 ; Cl, 7.48 ; N, 2.96 ; 実測値 : C, 63.51 ; H, 5.38 ; Cl, 7.79, N, 3.28.

【1618】

スキーム-384

【化402】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(384c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(384a)の調製

化合物384agは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(75mL)中の(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(136b)(594mg、2.424mmol)から、トリフェニルホスフィン(699mg、2.67mmol)、2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d)(612mg、2.91mmol)及びDCM(20mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、979mg、2.67mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(384a)(収量703mg、収率66%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.22(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.70(d, J = 6.1Hz, 1H), 7.28(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.74(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.51(dd, J = 8.3, 2.4Hz, 1H), 5.20(d, J = 1.4Hz, 2H), 3.95(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.76(s, 3H), 3.48(s, 2H), 1.01(t, J = 7.1Hz, 3H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) δ -124.53.

【1619】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(384b)の調製

化合物384bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(384a)(150mg、0.343mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(78mg、0.515mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (142mg、1.029mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(36mg、0.051mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(384b)(収量109mg、収率69%)を無色の油として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82-7.75(m, 1H), 7.72-7.62(m, 2H), 7.46(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 1H), 7.21(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.86(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.48(s, 2H), 0.91(t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) δ -125.43. MS(ES+): 464.2(M+1).

【1620】

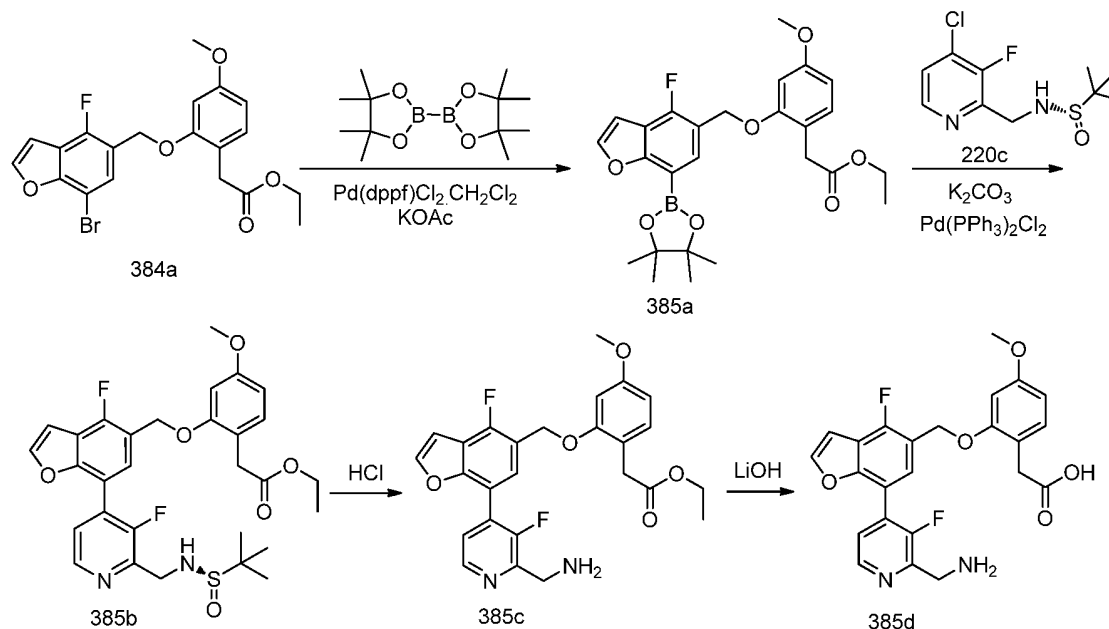
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸(384c)の調製

化合物384cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(384b)(105mg、0.227mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(38mg、0.906mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸(384c)(収量79mg、収率80%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04(s, 1H), 8.91-8.18(m, 3H), 8.18-8.01(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82(t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.68(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.51(d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.23-7.10(m, 1H), 7.04(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.52-6.34(m, 1H), 5.22(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.39(s, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO) δ -124.69; MS(ES+): 436.1(M+1); MS(ES-): 434.2(M-1); 分析計算値 $C_{25}H_{22}FNO_5 \cdot HCl$, 0.25 H_2O : C, 63.03; H, 4.97; Cl, 7.44; N, 2.94; 実測値: C, 63.25; H, 4.82; Cl, 7.19; N, 2.92.

【1621】

スキーム-385

【化 4 0 3】



2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(385d)の調製

ステップ-1: 2-((7-(2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(385a)の調製

化合物385aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-プロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(384a)(250mg、0.572mmol)から、無水ジオキサン(6mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(218mg、0.858mmol)、酢酸カリウム(168mg、1.715mmol)及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70mg、0.086mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中 EtOAc を0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(385a)(収量189mg、収率68%)を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.14(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.75(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.08(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.77(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49(dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 3.92(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.42(s, 2H), 1.33(s, 12H), 0.97(t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, DMSO-d_6) δ -118.86.

【1622】

ステップ-2: 2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(385b)の調製

化合物385bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン

(5 mL) 中の 2-(2-(4-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (385a) (185 mg, 0.382 mmol) から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (121 mg, 0.458 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (40 mg, 0.057 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (158 mg, 1.146 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100°C で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中 MeOH を 0~15% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (385b) (収量 224 mg、収率 100%) を淡黄色の油として得た。MS (ES⁺): 587.2 (M+1)。

【1623】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (385c) の調製

化合物 385c は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、MeOH (8 mL) 中の 2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (385b) (224 mg, 0.382 mmol) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.5 mL, 2.0 mmol) を使用し、室温で 1.5 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA 80/DCM を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (385c) (収量 79 mg、収率 43%) を淡黄色の油として得た。MS (ES⁺): 483.1 (M+1)。

【1624】

ステップ-4: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (385d) の調製

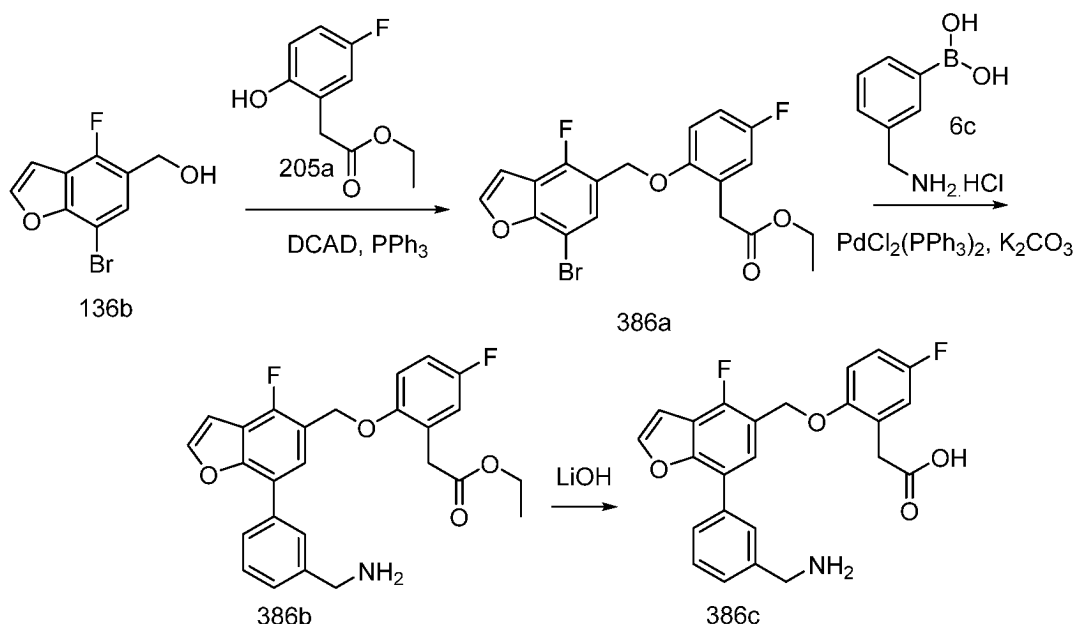
化合物 385d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 6 mL) 中の 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (385c) (75 mg, 0.155 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (50 mg, 1.192 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、アセトニトリル中水を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (385d) (収量 42 mg、収率 60%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.26,

−128.47. MS (ES+) : 455.1 (M+1) ; MS (ES−) : 453.1 (M−1) ; 分析計算値 C₂₄H₂₀F₂N₂O₅ · HCl · 2.5H₂O : C, 53.79 ; H, 4.89 ; Cl, 6.62 ; N, 5.23 ; 実測値 : C, 53.73 ; H, 4.77 ; Cl, 6.83 ; N, 5.37.

【1625】

スキーム−386

【化404】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(386c)の調製

ステップ−1: 2-((2-((7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(386a)の調製

化合物386aは、スキーム−23のステップ−2に報告する手順に従って、DCM (35 mL) 中の(7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(136b) (0.98 g, 4.00 mmol) から、トリフェニルホスフィン(1.154 g、4.40 mmol)、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(205a) (0.951 g, 4.80 mmol) 及びDCM (15 mL) 中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1.615 g、4.40 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-((2-((7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(386a) (収量 1.65 g、収率 97%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ −123.58, −124.55.

【1626】

ステップ−2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(386b)の調製

化合物 386b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2- (2- ((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸エチル (386a) (150 mg、0.353 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (80 mg、0.529 mmol)、水 (0.5 mL) 中の K_2CO_3 (146 mg、1.058 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (37 mg、0.053 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100 °C で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0 ~ 70 % で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸エチル (386b) (収量 127 mg、収率 80 %) を無色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 6.7, 3.9, 2.1 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -123.74, -125.46. MS (ES+) : 452.1 (M+1).

【1627】

ステップ-3 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸 (386c) の調製
化合物 386c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 6 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸エチル (386b) (123 mg、0.272 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (60 mg、1.430 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1 % HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100 % で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸 (386c) (収量 103 mg、収率 89 %) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dq, J = 7.3, 3.0, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.50 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -123.66, -124.66; MS (ES+) : 424.1 (M+1); MS (ES-) : 422.1 (M-1); 分析計算値 $C_{24}H_{19}F_2NO_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 60.32; H, 4.64; Cl, 7.42; N, 2.93; 実測値 : C, 60.08; H, 4.80; Cl, 7.32; N, 2.96.

【1628】

スキーム-387

10

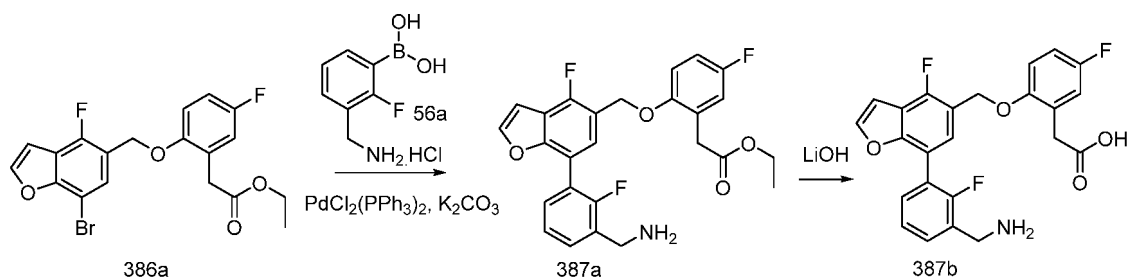
20

30

40

50

【化 4 0 5】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(387b)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(387a)の調製

化合物387aは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(386a)(156mg、0.367mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(93mg、0.550mmol)、水(0.5mL)中のK₂CO₃(152mg、1.101mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(39mg、0.055mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(387a)(収量153mg、収率89%)を無色の油として得た。MS(ES⁺): 470.1(M+1)。

20

【1629】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(387b)の調製

化合物387bは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(387a)(153mg、0.326mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(61mg、1.454mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(387b)(収量57mg、収率40%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09(s, 1H), 8.84(s, 2H), 8.06(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70-7.54(m, 2H), 7.50(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.35(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13-7.08(m, 1H), 7.08-6.97(m, 2H), 5.20(s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.48(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -118.49, -123.53, -123.60; MS(ES⁺): 442.1(M+1), MS(ES-

40

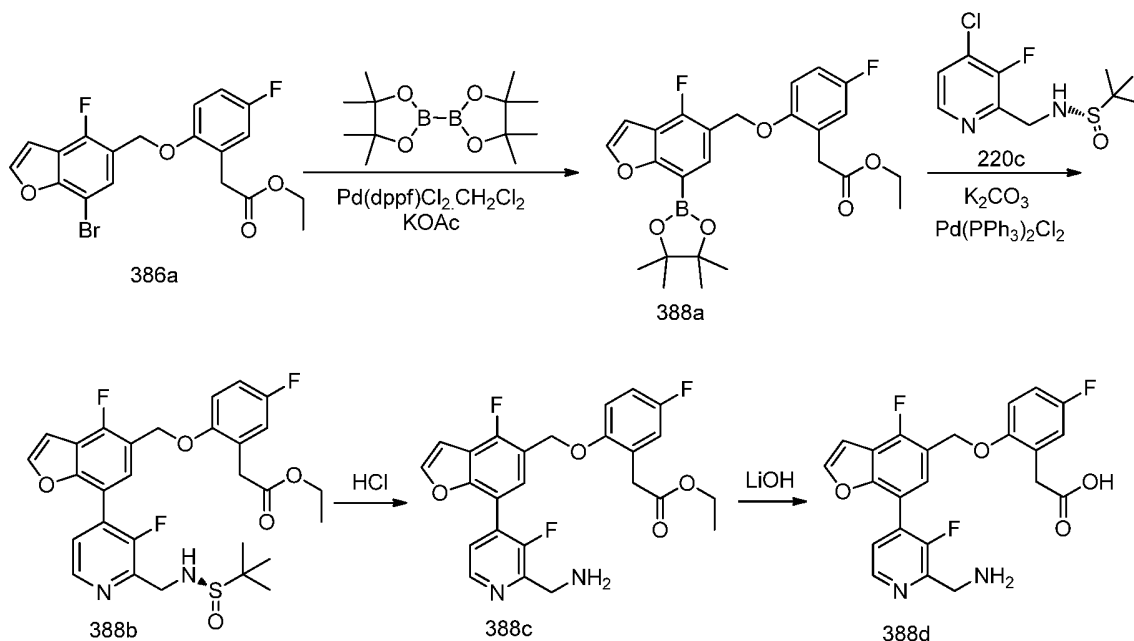
50

) : 440.1 (M-1) ; 分析計算値 $C_{24}H_{18}F_3NO_4 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$: C, 58.66 ; H, 4.21 ; Cl, 7.22 ; N, 2.85 ; 実測値 : C, 58.74 ; H, 4.24 ; Cl, 7.38 ; N, 2.97.

【1630】

スキーム-388

【化406】



2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(388d)の調製

ステップ-1: 2-(5-フルオロ-2-((4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(388a)の調製

化合物388aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-((7-プロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(386a)(630mg、1.482mmol)から、無水ジオキササン(12mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(564mg、2.222mmol)、酢酸カリウム(436mg、4.44mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(181mg、0.222mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(5-フルオロ-2-((4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(388a)(収量596mg、収率85%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.73(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.19(dd, J = 9.8, 4.8Hz, 1H), 7.11(qd, J = 4.2, 3.8, 1.7Hz, 3H), 5.17(d, J = 1.2Hz, 2H), 3.95(q, 2H), 3.53(s, 2H), 1.33(s, 12H), 0.98(t, J = 7.1Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) δ -118.98, -123.68.

【1631】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(388b)の調製

化合物388bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(5-フルオロ-2-(4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(388a)(252mg、0.534mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(184mg、0.694mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(40mg、0.057mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(221mg、1.601mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中MeOHを0~15%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(388b)(収量307mg、収率100%)を黒っぽい油として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS(E⁺): 575.2(M+1)。

【1632】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(388c)の調製

化合物388cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH(8mL)中の2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(388b)(307mg、0.534mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.6mL、2.40mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DMA80/DCMを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸メチル及びエチル混合物(388c)を無色の油として得た。MS(E⁺): 471.1(M+1)。

【1633】

ステップ-4: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(388d)の調製

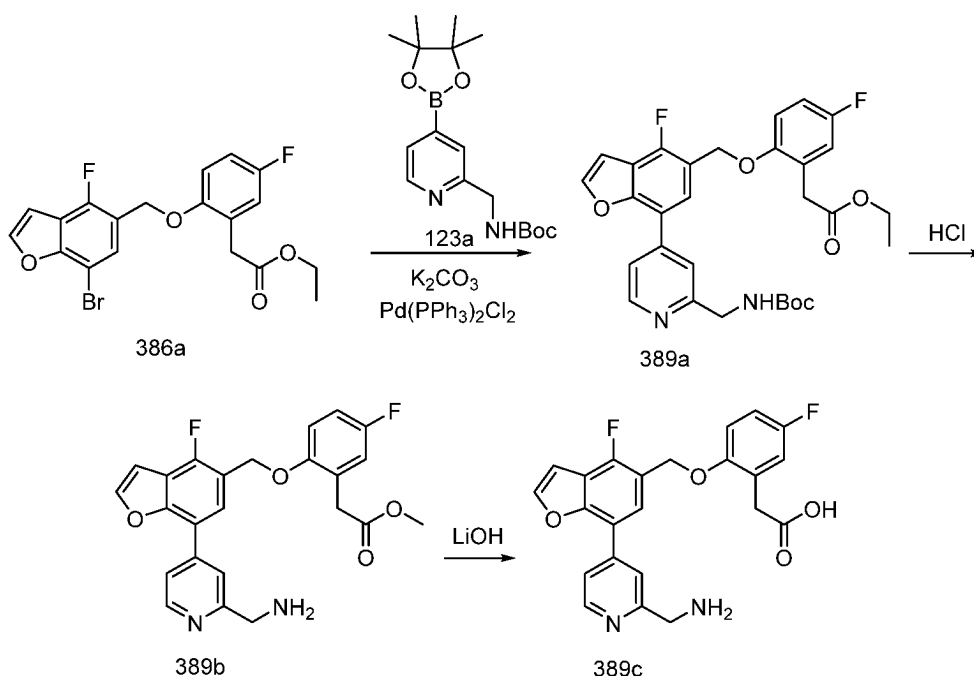
化合物388dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(6mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(388c)(138mg、0.293mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(71mg、1.692mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、アセトニトリル(0.1% HCl含有)中水を0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(388d)(収量91mg、収率70%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28(s, 1H), 8.63(d, J = 5.7 Hz, 4H), 8.20(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7

. 73 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.56 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.24, -123.56, -128.49; MS (ES+): 443.1 (M+1); MS (ES-): 441.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 56.62; H, 3.93; Cl, 7.27; N, 5.74; 実測値: C, 56.53; H, 3.81; Cl, 7.25; N, 5.79.

【1634】

スキーム-389

【化407】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(389c)の調製

ステップ1: 2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(389a)の調製

化合物389aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(386a)(240mg、0.564mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(264mg、0.790mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(59mg、0.085mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (234mg、1.693mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中DMA-80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(389a)(収量288mg、収率92%)を黒っぽい油として得た。MS(ES+): 553.2 (M+

10

20

30

40

50

1) .

【1635】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸メチル(389b)の調製

化合物389bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH(6mL)中の2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(389a)(288mg、0.521mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 1mL、4.0mmol)を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DMA80/DCMを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸メチル(389b)(収量229mg、収率100%)を白い黄色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS(ES+): 439.1(M+1)。

【1636】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(389c)の調製

化合物389cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(6mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸メチル(389b)(229mg、0.506mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(111mg、2.65mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(389c)(収量132mg、収率62%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.70(s, 3H), 8.26(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04(dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.98(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.17-7.01(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.34(d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -121.10, -123.60; MS(ES+): 425.1(M+1); MS(ES-): 423.1(M-1); 分析計算値 C₂₃H₁₈F₂N₂O₄·2HCl·H₂O: C, 53.61; H, 4.30; Cl, 13.76; N, 5.44; 実測値: C, 53.54; H, 4.13; Cl, 13.45; N, 5.43。

【1637】

スキーム-390

10

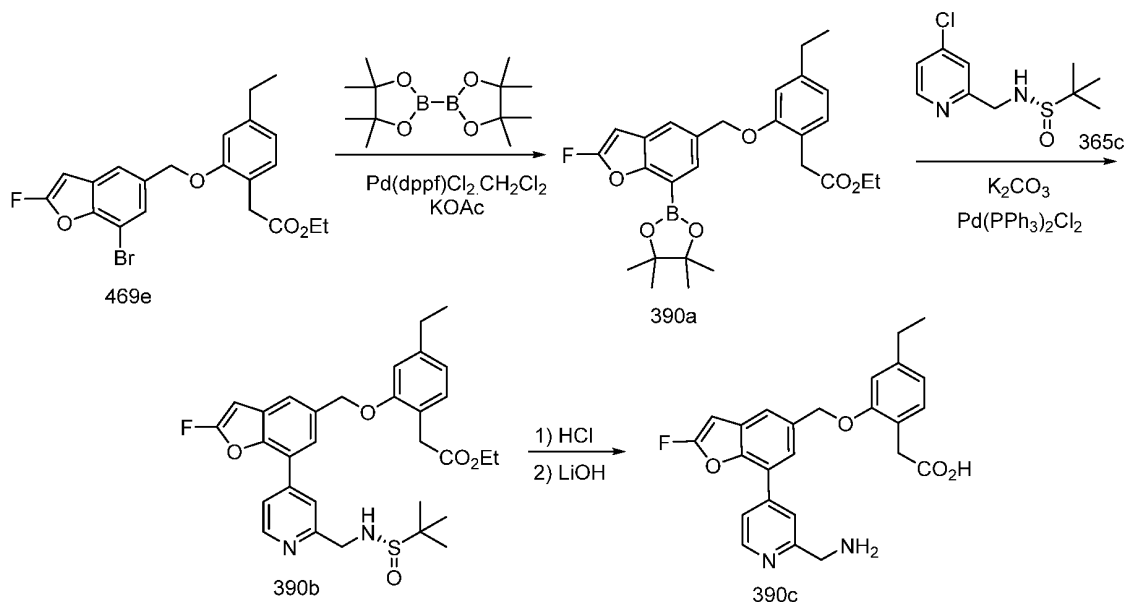
20

30

40

50

【化 4 0 8】



2-((7-((2-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(390c)の調製

ステップ-1: 2-(4-エチル-2-((2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(390a)の調製

化合物390aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-((7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469e)(350mg、0.804mmol)から、無水ジオキササン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(306mg、1.206mmol)、酢酸カリウム(237mg、2.412mmol)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(66mg、0.080mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~5%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-エチル-2-((2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(390a)(収量326mg、収率84%)を不透明な油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.75(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.75(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35(d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 3.99(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 2.58(q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.19-1.13(m, 15H), 1.05(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -111.75; MS(ES⁺): 505.2(M+N a)。

【1638】

ステップ-2: (S)-2-(2-((7-((1,1-ジメチルエチルスルフィアマミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(390b)の調製

化合物390bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキササン(4mL)中の2-(4-エチル-2-((2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)

シ) フェニル) 酢酸エチル (390a) (156mg、0.323mmol) から、(+)- (S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (365c) (88mg、0.356mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (23mg、0.032mmol) 及び水 (0.3mL) 中のK₂CO₃ (134mg、0.970mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、DCM中MeOHを0~3%で用いる溶出] によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-エチルフェニル) 酢酸エチル (390b) (収量111mg、収率61%) をオレンジ色の油として得た。MS (ES+) : 567.2 (M+1) .

10

【1639】

ステップ-3 : 2-(2-((7-(2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-エチルフェニル) 酢酸 (390c) の調製

化合物390cは、THF (4mL) 中の(S)-2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-エチルフェニル) 酢酸エチル (390b) (111mg、0.196mmol) から、ジオキサン中の4M HCl (0.147mL、0.588mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。2.0M LiOHの溶液 (0.378mL、0.757mmol) を加え、40℃で16時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、100g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-エチルフェニル) 酢酸 (390c) (収量11mg、収率17%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 3H, D₂O交換可能), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.18 (t, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.21; LC, 2.069 min, 98.3%; MS (ES+) : 435.2 (M+1); (ES-) : 433.1 (M-1) .

20

30

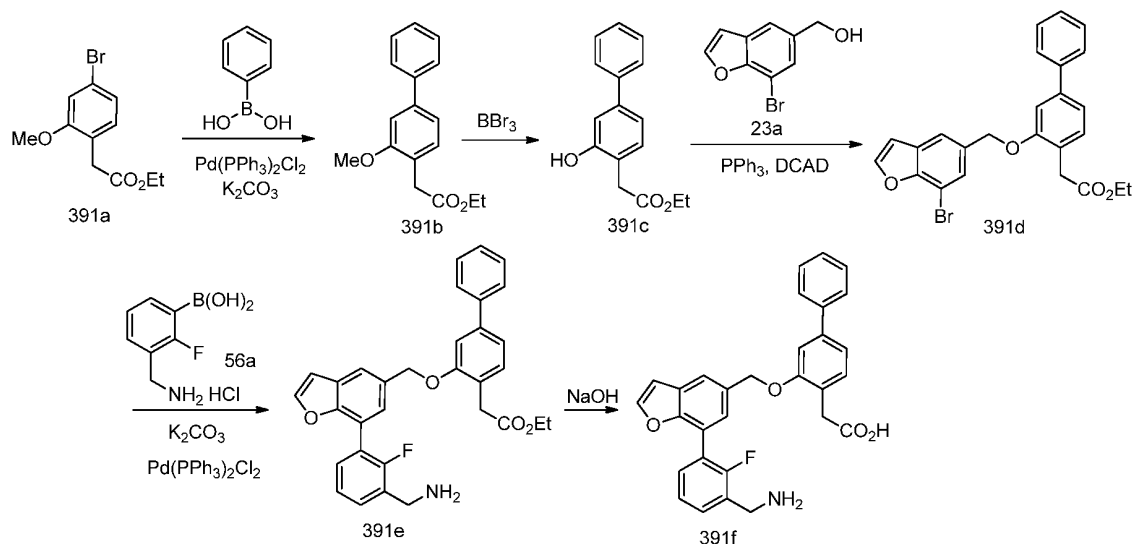
【1640】

スキーム-391

40

50

【化 4 0 9】



10

2-((3-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(391f)の調製
 ステップ-1: 2-(3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391b)の調製

20

化合物391bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(391a)(0.95g、3.48mmol; CAS#1261570-38-0)から、フェニルボロン酸(0.467g、3.83mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(0.244g、0.348mmol)及び水(2mL)中の K_2CO_3 (1.442g、10.43mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~5%で用いる溶出)によって精製することで、2-(3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391b)(収量0.67g、収率71%)を無色透明の濃厚な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69(d, 2H), 7.47(tq, $J = 6.8, 0.9$ Hz, 2H), 7.42-7.33(m, 1H), 7.27(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24-7.16(m, 2H), 4.07(q, 2H), 3.85(s, 3H), 3.61(s, 2H), 1.19(t, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 3H); MS(ES+): 293(M+N).

30

【1641】

ステップ-2: 2-(3-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391c)の調製

40

化合物391cは、スキーム-257のステップ-5に報告する手順に従って、ジクロロメタン(10mL)中の2-(3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391b)(0.67g、2.479mmol)から、三臭化ホウ素(4.96mL、4.96mmol、DCM中1M溶液)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中0~10% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(3-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391c)(収量0.46g、収率72%)を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71(s, 1H), 7.63-7.51(m, 2H), 7.45(dd, $J = 8.5, 6.$

50

7 Hz, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 257 (M+1).

【1642】

ステップ-3: 2-(3-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391d)の調製

化合物391dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(0.448g、1.974mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.941g、3.59mmol)、2-(3-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391c)(0.46g、1.795mmol)及びDCM(25mL)中の(E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1.318g、3.59mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出)によって精製することで、2-(3-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391d)(収量0.69g、収率83%)を淡緑色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 487/489 (M+Na).

【1643】

ステップ-4: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391e)の調製

化合物391eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(3-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391d)(135mg、0.290mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(66mg、0.319mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(20mg、0.029mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(120mg、0.870mmol)の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中MeOHを0~5%で用いる溶出)によって精製することで、2-(3-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391e)(65mg)を透明な淡黄色の油として得た。MS (ES+): 510 (M+1).

【1644】

ステップ-5: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(391f)の調製

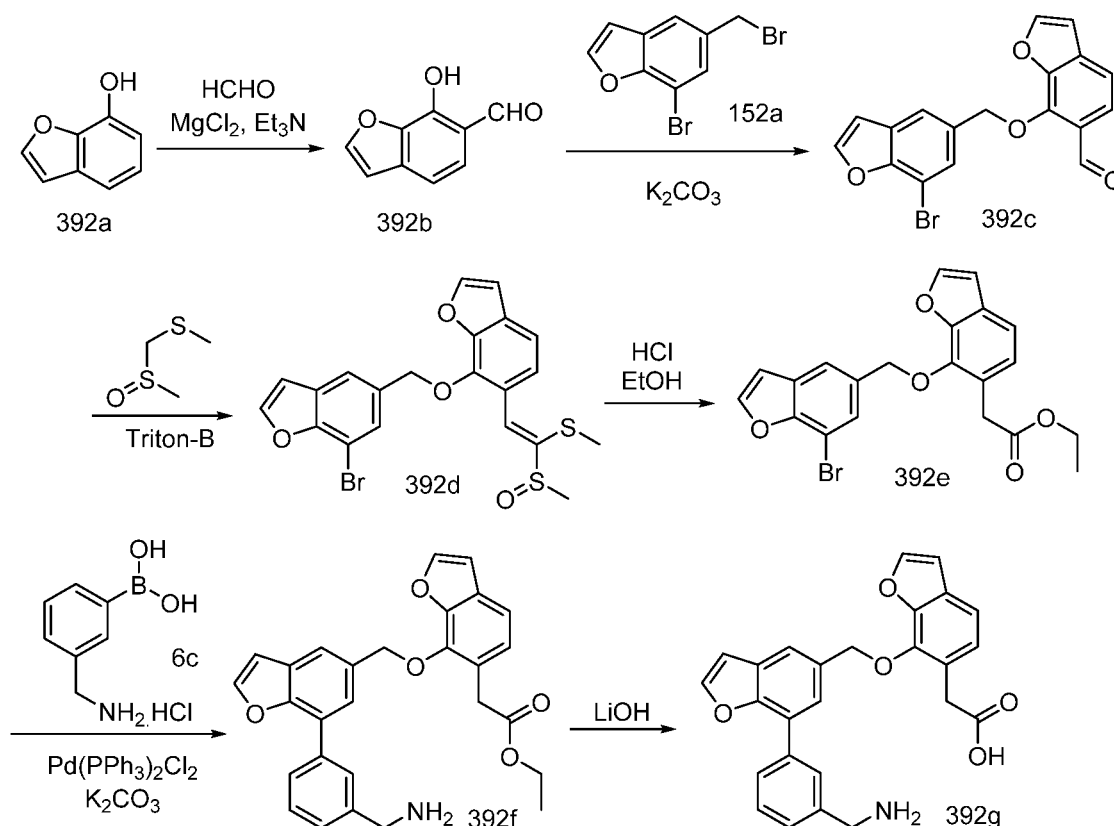
化合物391fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(3-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(3

91e) (65mg、上記ステップー4から) から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(23mg、0.58mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(391f)(収量50mg、収率36%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.61(m, 4H), 7.52(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.41(m, 3H), 7.41-7.33(m, 2H), 7.31(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.62(s, 2H); MS(ES⁺): 482(M+1), (ES⁻): 480(M-1); 分析計算値C₃₀H₂₄FNO₄·HCl·2H₂O: C, 65.04; H, 5.28; Cl, 6.40; N, 2.53; 実測値: C, 65.04; H, 5.00; Cl, 6.74; N, 2.61.

【1645】

スキーム-392

【化410】



2-(7-(7-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-6-イル)酢酸(392g)の調製

ステップー1: 7-ヒドロキシベンゾフラン-6-カルバルデヒド(392b)の調製
化合物392bは、スキーム-266のステップー1に報告する手順に従って、ベンゾフラン-7-オール(392a)(500mg、3.73mmol; CAS# 4790-81-2)から、無水MeCN(25mL中)のMgCl₂(532mg、5.59mmol)、Et₃N(1.975mL、14.17mmol)、パラホルムアルデヒド(2

．239 g、74.6 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、25 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、7-ヒドロキシベンゾフラン-6-カルバルデヒド (392b) (収量133 mg、収率22.00%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 10.27 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H) .

【1646】

ステップ-2: 7-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-6-カルバルデヒド (392c) の調製

化合物392cは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン (152a) (125 mg、0.771 mmol) から、DMF (5 mL) 中の7-ヒドロキシベンゾフラン-6-カルバルデヒド (392b) (224 mg、0.771 mmol) 及びK₂CO₃ (320 mg、2.313 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中EtOAcによる溶出) によって精製することで、7-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-6-カルバルデヒド (392c) (255 mg、89%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H) .

【1647】

ステップ-3: (E)-7-ブロモ-5-(((6-(2-(メチルスルフィニル))-2-(メチルチオ)ビニル)ベンゾフラン-7-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン (392d) の調製

化合物392dは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、7-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-6-カルバルデヒド (392c) (250 mg、0.674 mmol) から、THF (10 mL) 中のメチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン (134 mg、1.078 mmol)、Triton-B (40%メタノール溶液) (0.153 mL、0.337 mmol) を使用し、70℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中0~40% EtOAcによる溶出) によって精製することで、(E)-7-ブロモ-5-(((6-(2-(メチルスルフィニル))-2-(メチルチオ)ビニル)ベンゾフラン-7-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン (392d) (収量322 mg、収率100%) を黄色のシロップ状物質として得た。MS (ES+) : 477.0, 479.9 (M, M+2) .

【1648】

ステップ-4: 2-(7-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ベンゾフラン-6-イル)酢酸エチル (392e) の調製

化合物392eは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール (20 mL) 中の (E)-7-ブロモ-5-(((6-(2-(メチルスルフィニル))-2-(メチルチオ)ビニル)ベンゾフラン-7-イル)オキシ)メチル)ベンゾフラン (392d) (322 mg、0.674 mmol) から、HCl (1, 4-ジオキサン中4 M、0.674 mL、2.70 mmol) を使用し、還流下で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出) によって精製することで、2-(7-((7

10

20

30

40

50

ーブロモベンゾフランー５－イル)メトキシ)ベンゾフランー６－イル)酢酸エチル(392e)(収量135mg、収率47%)を濃厚なシロップ状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1649】

ステップ５：２－（７－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフランー５－イル）メトキシ）ベンゾフランー６－イル）酢酸エチル(392f)の調製

化合物392fは、スキーム１のステップ３に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の２－（７－（（７－ブロモベンゾフランー５－イル）メトキシ）ベンゾフランー６－イル）酢酸エチル(392e)(125mg、0.291mmol)から、３－（アミノメチル）フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(68mg、0.364mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(31mg、0.044mmol)及び水(2mL)中のK₂CO₃(121mg、0.894mmol)をN₂雰囲気下で使用し、100℃で12時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中DMA80を0～90%で用いる溶出)によって精製することで、２－（

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 9.1, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H; MS (ES+): 456.1 (M + 1).

【1650】

ステップ６：２－（７－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフランー５－イル）メトキシ）ベンゾフランー６－イル）酢酸(392g)の調製

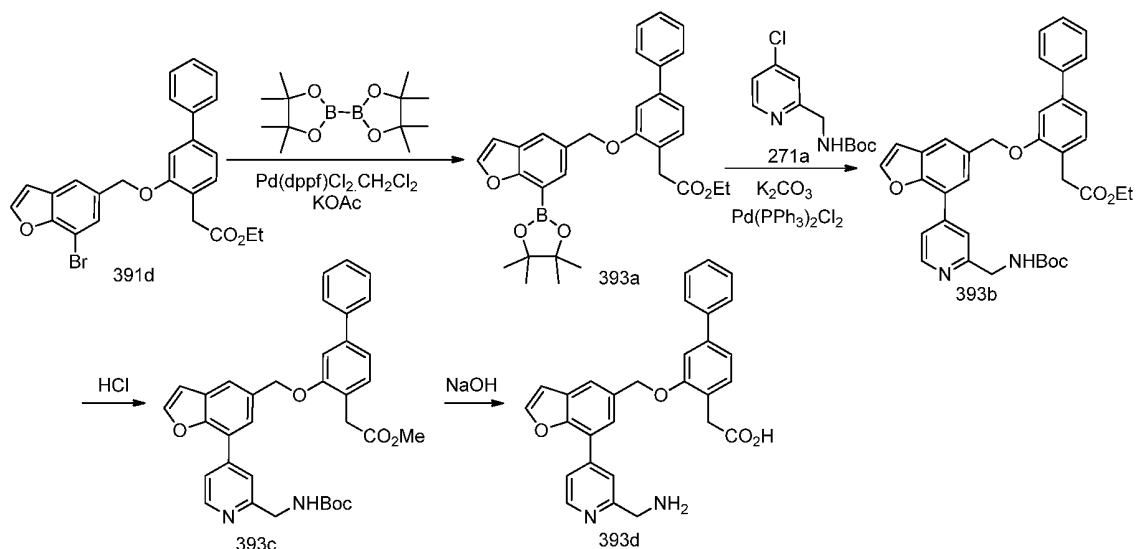
化合物392gは、スキーム１のステップ６に報告する手順に従って、THF(10mL)、MeOH(2mL)中の２－（７－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフランー５－イル）メトキシ）ベンゾフランー６－イル）酢酸エチル(392f)(68mg、0.149mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(14mg、0.597mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、２－（７－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）ベンゾフランー５－イル）メトキシ）ベンゾフランー６－イル）酢酸(392g)(収量52mg、収率81%)の塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.14 (s, 2H

), 3.68 (s, 2H); MS (ES+): 428.10 (M+1), (ES-): 426.10 (M-1); 分析計算値 $C_{26}H_{21}NO_5 \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 64.20; H, 5.08; Cl, 7.29; N, 2.88; 実測値: C, 64.27; H, 5.17; Cl, 7.35; N, 2.89.

【1651】

スキーム-393

【化411】



2-(3-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(393d)の調製

ステップ-1: 2-(3-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(393a)の調製

化合物393aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(3-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(391d)(328mg、0.705mmol)から、無水ジオキササン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(268mg、1.057mmol)、酢酸カリウム(208mg、2.115mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(58mg、0.070mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(393a)(収量331mg、収率92%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.07(d, J=2.2Hz, 1H), 7.87(d, J=1.9Hz, 1H), 7.76-7.65(m, 3H), 7.53-7.43(m, 2H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.30(d, J=7.8Hz, 1H), 7.20(dd, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 6.98(d, J=2.3Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 4.02(q, J=7.1Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 1.34(s, 12H), 1.07(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES+): 535(M+Na).

【1652】

ステップ-2: 2-(3-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミ

ノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸エチル (393b) の調製

化合物393bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4mL) 中の2-(3-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸エチル (393a) (145mg、0.283mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル) メチルカルバミン酸tert-ブチル (271a) (76mg、0.311mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (20mg、0.028mmol) 及び水 (1mL) 中の K_2CO_3 (117mg、0.849mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、ヘキサン中0~30% EtOAcによる溶出] によって精製することで、2-(3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸エチル (393b) (35mg) を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 593 (M+1)。

【1653】

ステップ-3: 2-(3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸メチル (393c) の調製

化合物393cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH (5mL) 中の2-(3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸エチル (393b) (35mg、上記ステップ-2から) から、HCl (ジオキサン中4M; 1.415mL、5.66mmol) を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸メチル (393c) を得た。MS (ES+): 479 (M+1)。

【1654】

ステップ-4: 2-(3-(7-(2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸 (393d) の調製

化合物393dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (3mL) 中の2-(3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸メチル (393c) (上記ステップ-3から) から、水 (1mL) 中のNaOH (34.0mg、0.849mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム (C18、100g、0.1% HCl 含有 H_2O 中0~60% MeCNによる溶出) によって精製することで、2-(3-(7-(2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 酢酸 (393d) (収量10mg、収率8%) のHCl塩を淡緑色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 - 8.32 (m, 3H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.65 (s,

10

20

30

40

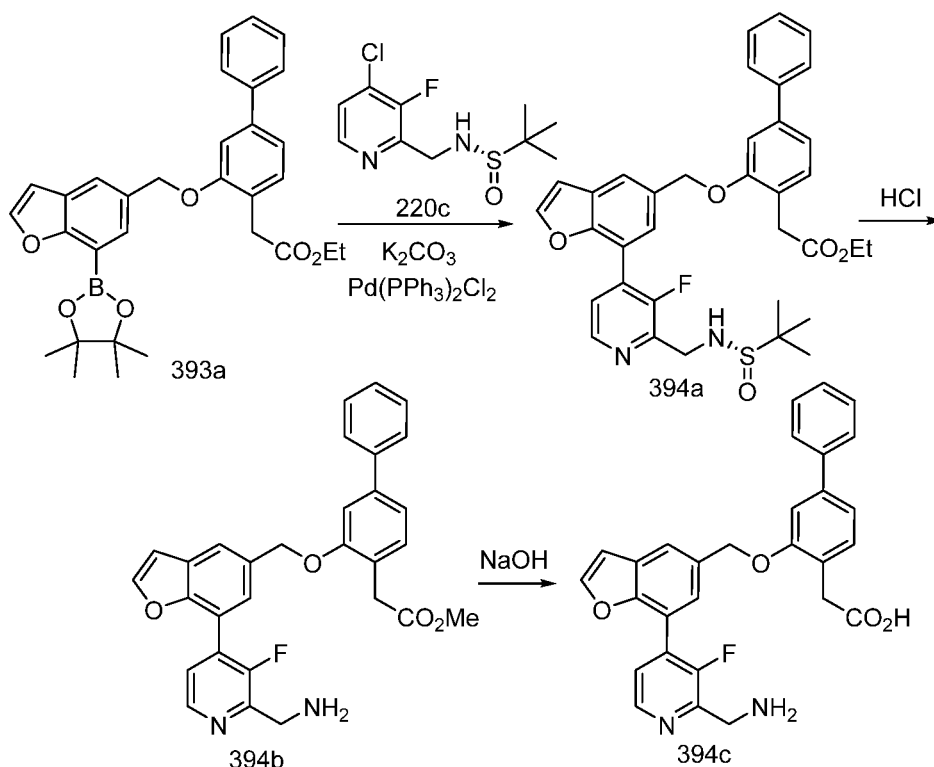
50

2 H) ; MS (ES+) : 465 (M+1) , 463 (M-1) .

【1655】

スキーム-394

【化412】



2-(3-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(394c)の調製

ステップ-1: (S)-2-(3-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(394a)の調製

化合物394aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(4mL)中の2-(3-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(393a)(202mg、0.394mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(220c)(115mg、0.434mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(28mg、0.039mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (163mg、1.183mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中0~4%MeOHによる溶出]によって精製することで、(S)-2-(3-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(394a)(100mg)を淡黄色の油として得た。MS(ES+) 615 (M+1) .

【1656】

ステップ-2: 2-(3-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-

4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(394b)の調製

化合物394bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH(4mL)中の(S)-2-(3-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸エチル(394a)(100mg、上記ステップ-1から)から、HCl(ジオキサン中4M;1.971mL、7.88mmol)を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(3-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(394b)を得た。MS(ES+):497(M+1)。

【1657】

ステップ-3:2-(3-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(394c)の調製

化合物394cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(3-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(394b)(上記ステップ-2から)から、水(1mL)中のNaOH(47mg、1.183mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1%HCl含有H₂O中0~60%MeCNによる溶出)によって精製することで、2-(3-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(394c)(収量60mg、収率32%)のHClを淡緑色の固体として得た。

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.57-8.39(m, 3H), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.72-7.63(m, 3H), 7.47(dt, J = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 7.41-7.33(m, 2H), 7.31(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.40(h, J = 4.7 Hz, 2H), 3.63(s, 2H); MS(ES+) 483(M+1), 481(M-1); 分析計算値 C₂₉H₂₃FN₂O₄ · 1.15HCl · H₂O: C, 64.21; H, 4.86; Cl, 7.52; N, 5.16; 実測値: C, 64.34; H, 4.85; Cl, 7.40; N, 5.18。

【1658】

スキーム-395

10

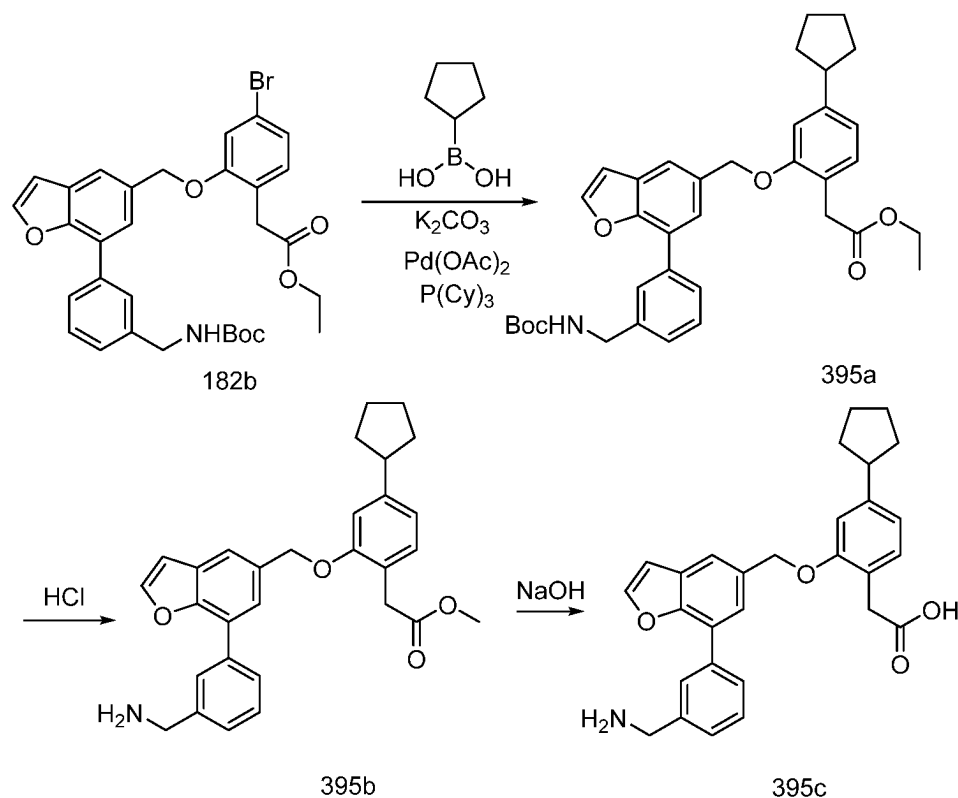
20

30

40

50

【化 4 1 3】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル)酢酸(395c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル)酢酸エチル(395a)の調製

化合物395aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、PhMe(10mL)中の2-((4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(182b)(202mg、0.394mmol)から、シクロペンチルボロン酸(84mg、0.740mmol)、Pd(OAc)₂(8.31mg、0.037mmol)、P(Cy)₃(20.76mg、0.074mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(169mg、1.221mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、ヘキサン中0~15%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル)酢酸エチル(395a)(57mg)を無色の油として得た。MS(ES+): 606(M+Na)。

【1659】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル)酢酸メチル(395b)の調製

化合物395bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル)酢酸エチル(395a)(57mg、上記ステップ-1から)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.463mL、1.850mmol)を使用し、40℃で1時間攪拌し

て、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル酢酸メチル(395b)を得た。MS (ES+) 470 (M+1)。

【1660】

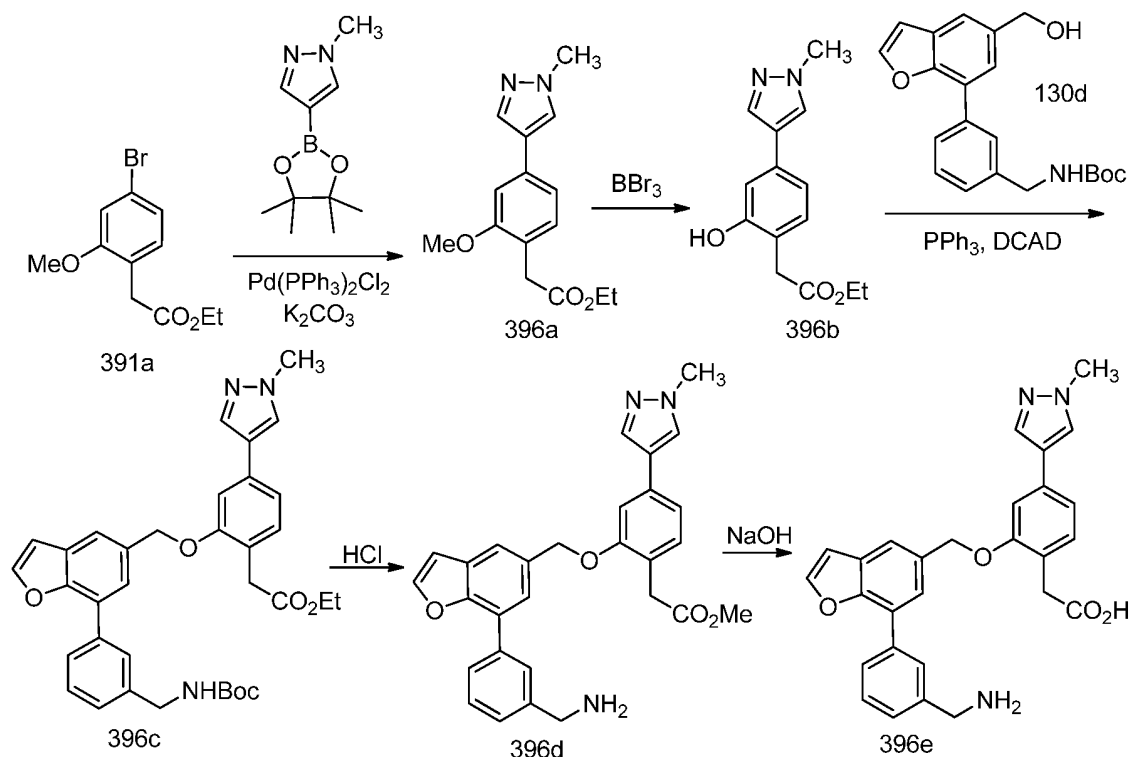
ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル酢酸(395c)の調製

化合物395cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル酢酸メチル(395b)(上記ステップ-2から)から、水(1mL)中のNaOH(44mg、1.11mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl 含有H₂O中0~60% MeCNによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シクロペンチルフェニル酢酸(395c)(収量20mg、収率12%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93(dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.77(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56-7.50(m, 1H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.99(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79(dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.94(t, J = 8.1 Hz, 1H), 1.98(s, 2H), 1.75(dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 1.69-1.49(m, 4H); MS(ES+): 456(M+1), 454(M-1)。

【1661】

スキーム-396

【化414】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸(396e)の調製

ステップ-1: 2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396a)の調製

化合物396aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(391a)(406mg、1.486mmol)から、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(340mg、1.634mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(104mg、0.149mmol)及び水(2mL)中のK₂CO₃(616mg、4.46mmol)の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~40%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396a)(収量250mg、収率61%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21-7.04(m, 3H), 4.06(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.54(s, 2H), 1.17(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 275(M+1).

【1662】

ステップ-2: 2-(2-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396b)の調製

化合物396bは、スキーム-257のステップ-5に報告する手順に従って、ジクロロメタン(10mL)中の2-(2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396a)(243mg、0.886mmol)から、三臭化ホウ素(1.772mL、1.772mmol、DCM中1M溶液)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396b)(収量81mg、収率35%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.51(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.71(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.07(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.86(m, 2H), 4.05(q, 2H), 3.85(s, 3H), 3.51(s, 2H), 1.17(t, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H); MS(ES+): 261(M+1), (ES-): 259(M-1).

【1663】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396c)の調製

化合物396cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(121mg、0.342mmol)から、トリフェニルホスフィン(163mg、0.622mmol)、2-(2-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)酢酸エチル(396b)(81mg、0.311mmol)及び(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、229mg、0.622mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(

3 - (((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸エチル (396c) (138mg) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) 596 (M+1)。

【1664】

ステップ-4: 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸メチル (396d) の調製

化合物396dは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH (4mL) 中の2 - (2 - ((7 - (3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸エチル (396c) (138mg、上記ステップ-3から) から、HCl (ジオキサン中4M; 0.778mL、3.11mmol) を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸メチル (396d) を得た。MS (ES+): 482 (M+1)。

【1665】

ステップ-5: 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸 (396e) の調製

化合物396eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (3mL) 中の2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸メチル (396d) (上記ステップ-4から) から、水 (1mL) 中の水酸化ナトリウム (25mg、0.622mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) 酢酸 (396e) (収量80mg、収率55%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 - 8.22 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.15 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 2H); MS (ES+): 468 (M+1), 466 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₅N₃O₄ · 1.5 HCl · 3 H₂O: C, 58.36; H, 5.68; Cl, 9.23; N, 7.29; 実測値: C, 58.20; H, 5.48; Cl, 9.32; N, 7.26。

【1666】

スキーム-397

10

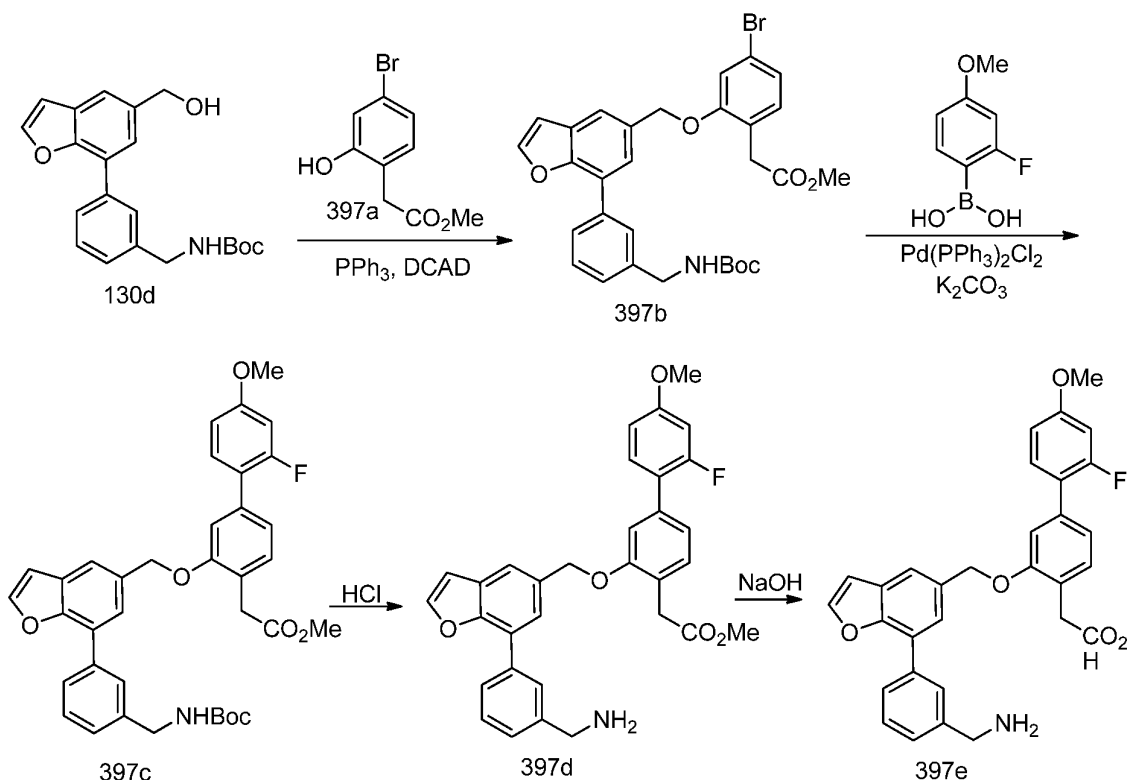
20

30

40

50

【化 4 1 5】



10

20

2-((3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(397e)の調製

ステップ1: 2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(397b)の調製

30

化合物397bは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(0.920g、2.60mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.241g、4.73mmol)、2-(4-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル(397a)(0.58g、2.367mmol)及び(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1.738g、4.73mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~20%で用いる溶出)によって精製することで、2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(397b)(収量1.08g、収率79%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.09(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.66(m, 3H), 7.58-7.43(m, 3H), 7.35(d, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.33-7.27(m, 1H), 7.20(d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.12(dd, $J = 8.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.08(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 5.28(s, 2H), 4.23(d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 3.63(s, 2H), 3.45(s, 3H), 1.39(s, 9H); MS(ES+): 602/604($\text{M} + \text{Na}$).

40

【1667】

50

ステップ-2: 2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(397c)の調製

化合物397cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(397b)(200mg、0.345mmol)から、(2-フルオロ-4'-メトキシフェニル)ボロン酸(59mg、0.345mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(24mg、0.034mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (143mg、1.034mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0~20%で用いる溶出)によって精製することで、2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(397c)(120mg)を無色透明の油として得た。MS(ES+) 648(M+Na)。

【1668】

ステップ-3: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(397d)の調製

化合物397dは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(397c)(120mg、上記ステップ-2から)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.861mL、3.45mmol)を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(397d)を得た。MS(ES+): 526(M+1)。

【1669】

ステップ-4: 2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(397e)の調製

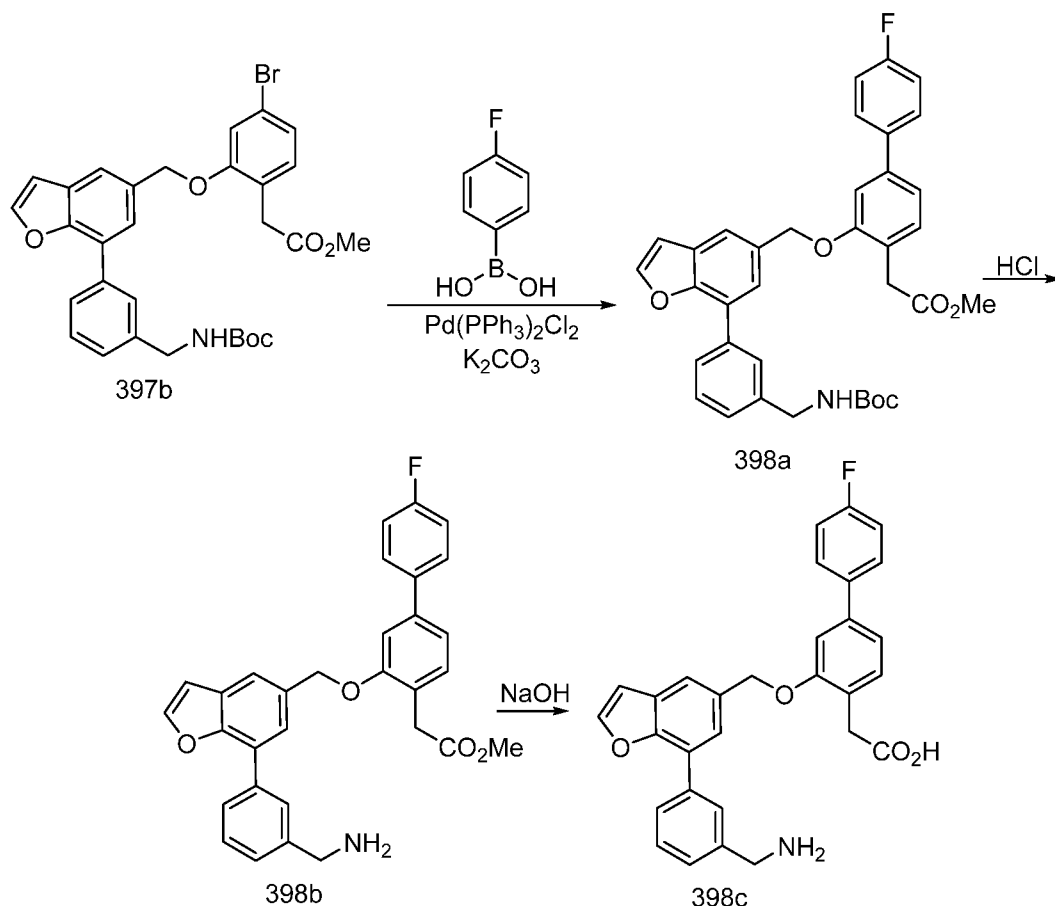
化合物397eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(397d)(上記ステップ-3から)から、水(1mL)中の水酸化ナトリウム(41mg、1.034mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(397e)(収量76mg、収率43%)のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.94(dt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.78(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.67(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60(t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53(dt, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.46(dd, $J = 9.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.29(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22(t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.11-7.01(

m, 2H), 6.93 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (s, 2H); MS (ES+): 512 (M+1), 511 (M-1); 分析計算値 $C_{31}H_{26}FNO_5 \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 65.26; H, 5.21; Cl, 6.21; N, 2.46; 実測値: C, 65.26; H, 5.03; Cl: 6.19; N, 2.62.

【1670】

スキーム-398

【化416】



2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸(398c)の調製
 ステップ-1: 2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)酢酸メチル(398a)の調製

化合物398aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(4-ブromo-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(397b)(193mg、0.332mmol)から、4-フルオロフェニルボロン酸(56mg、0.399mmol; CAS#1765-93-1)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(23mg、0.033mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (138mg、0.997mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、ヘキサン中酢酸エチルを0~20%で用いる溶出)によって精製することで、2-(3-

((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸メチル (398a) (140mg) を無色透明の油として得た。MS (ES+) : 618 (M+Na) .

【1671】

ステップ-2 : 2- (3- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸メチル (398b) の調製

化合物398bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH (4mL) 中の2- (3- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸メチル (398a) (140mg、上記ステップ-1から) から、HCl (ジオキサン中4M; 0.831mL、3.32mmol) を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2- (3- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸メチル (398b) を得た。MS (ES+) : 496 (M+1) .

【1672】

ステップ-3 : 2- (3- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸 (398c) の調製

化合物398cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (3mL) 中の2- (3- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸メチル (398b) (上記ステップ-2から) から、水 (1mL) 中の水酸化ナトリウム (40mg、0.997mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100g)、水 (0.1% HCl 含有) 中ACNを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2- (3- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 酢酸 (398c) (収量41mg、収率26%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 3H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.63 (s, 2H). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ -115.49; MS (ES+) : 482 (M+1), 480 (M-1); 分析計算値 C₃₀H₂₄FNO₄·HCl·H₂O: C, 67.23; H, 5.08; Cl, 6.61; N, 2.61; 実測値: C, 66.94; H, 4.91; Cl, 7.09; N, 2.69.

【1673】

スキーム-399

10

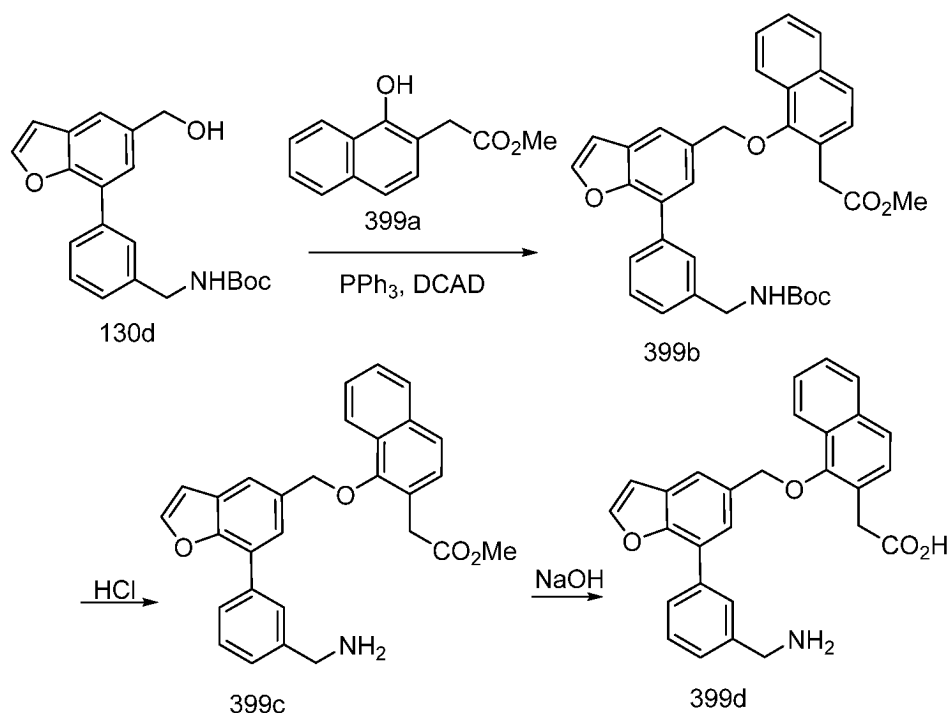
20

30

40

50

【化 4 1 7】



2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399d) の調製

ステップ1: 2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399b) の調製

化合物 399b は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の 3-((5-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (130d) (426 mg, 1.206 mmol) から、トリフェニルホスフィン (431 mg, 1.644 mmol) 2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399a) (237 mg, 1.096 mmol; CAS # 888739-82-0) 及び E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD, 604 mg, 1.644 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを 0~20% で用いる溶出) によって精製することで、2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399b) (75 mg) を無色の油として得た。MS (ES+) 574 (M+Na)。

【1674】

ステップ2: 2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399c) の調製

化合物 399c は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、MeOH (5 mL) 中の 2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399b) (75 mg, 上記ステップ-1 から) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 1.096 mL, 4.38 mmol) を使用し、40 °C で 1 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-((1-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)benzofuran-5-yl)methoxy)naphthalen-2-yl) methyl ester (399c) を得た。MS (ES+) : 452 (M+1)。

【1675】

ステップ-3：2-（1-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-2-イル）酢酸（399d）の調製

化合物399dは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH（3mL）中の2-（1-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-2-イル）酢酸メチル（399c）（上記ステップ-2から）から、水（1mL）中の水酸化ナトリウム（132mg、3.29mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18（100g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0～60%で用いる溶出]によって精製することで、2-（1-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-2-イル）酢酸（399d）（収量18mg、収率4%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.19 – 8.07（m, 2H）, 8.05 – 8.00（m, 1H）, 8.00 – 7.87（m, 3H）, 7.79 – 7.67（m, 2H）, 7.67 – 7.51（m, 4H）, 7.47（dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H）, 7.13（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 5.17（s, 2H）, 4.16（s, 2H）, 3.84（s, 2H）; MS（ES+）: 438（M+1）, 436（M-1）.

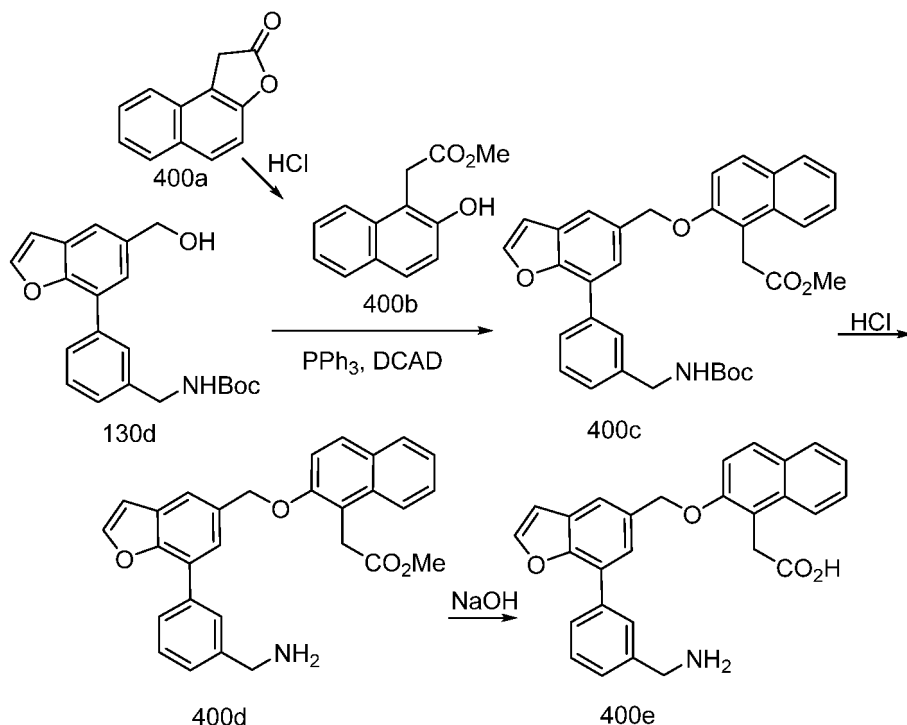
10

【1676】

スキーム-400

【化418】

20



30

40

2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸（400e）の調製

ステップ-1：2-（2-ヒドロキシナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400b）の調製

化合物400bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH（10mL）中のナフト[2,1-b]フラン-2（1H）-オン（400a）（170mg、0.923mmol；CAS# 4352-63-0）から、HCl（ジオキサン中4M；2.307mL、9.23mmol）を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製

50

した。これをワークアップし、2-（2-（2-ヒドロキシナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400b）（収量200mg、収率100%）を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 9.82（s，1H），7.78（td，J = 7.2，6.6，1.2 Hz，2H），7.71（d，J = 8.8 Hz，1H），7.44（ddd，J = 8.4，6.8，1.4 Hz，1H），7.28（ddd，J = 8.0，6.8，1.0 Hz，1H），7.19（d，J = 8.8 Hz，1H），4.03（s，2H），3.59（s，3H）。

【1677】

ステップ-2：2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400c）の調製

化合物400cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM（15mL）中の3-（5-（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン-7-イル）ベンジルカルバミン酸tert-ブチル（130d）（345mg、0.977mmol）から、トリフェニルホスフィン（349mg、1.332mmol）2-（2-ヒドロキシナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400b）（192mg、0.888mmol）及びE-ジアゼン-1，2-ジカルボン酸ビス（4-クロロベンジル）（DCAD、489mg、1.332mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを0～20%で用いる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400c）を無色の油として得た。MS（ES+）574（M+Na）。

【1678】

ステップ-3：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400d）の調製

化合物400dは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH（5mL）中の2-（2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400c）（上記ステップ-2から）から、HCl（ジオキサン中4M；1.110mL、4.44mmol）を使用し、40℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400d）を得た。MS（ES+）452（M+1）。

【1679】

ステップ-4：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸（400e）の調製

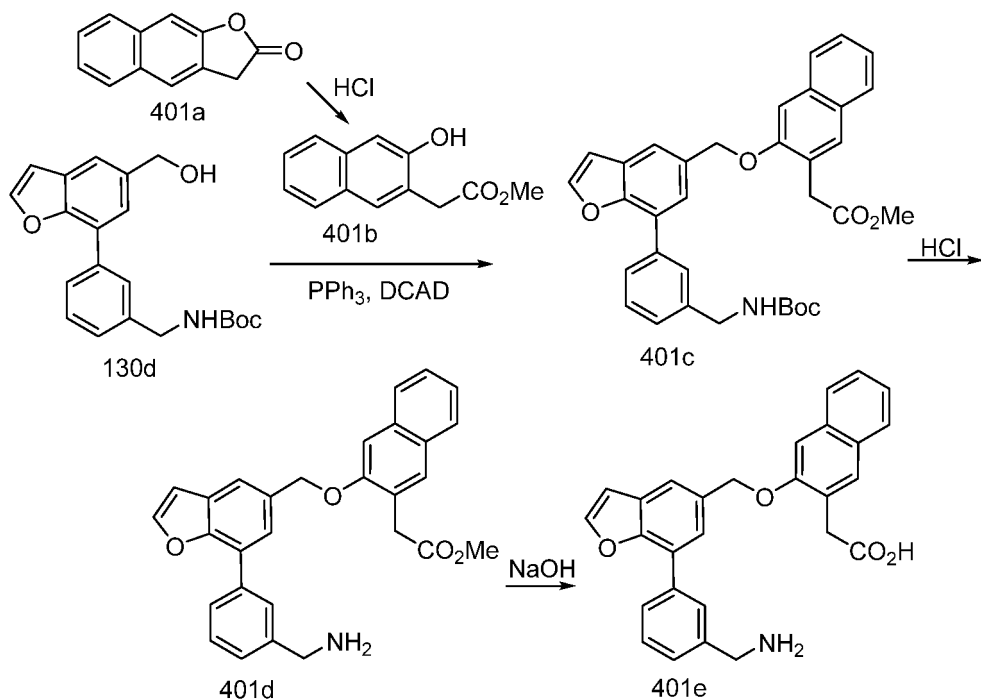
化合物400eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH（3mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸メチル（400d）（上記ステップ-3から）から、水（1mL）中の水酸化ナトリウム（107mg、2.66mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18（100g）、水（0.1% HCl含有）中ACNを0～60%で用いる溶出]によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）ナフタレン-1-イル）酢酸（400e）（収量53mg、収率14%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 8.10（d，J = 2.2 Hz，1H），8.00（d，J = 1.8 Hz，1H），7.97-7.84（m，4H），7.81（d，J = 1.6 Hz，1H），7.70（d，J = 1.7 Hz，1H），7.64-7.46（m，4H），7.37（ddd，J = 8.0，6.8，1.1 Hz，1H），7.07（d，J = 2.2

H z, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); 分析計算値 $C_{28}H_{23}NO_4 \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 67.74; H, 5.38; Cl, 7.14; N, 2.82; 実測値: C, 67.54; H, 5.31; Cl, 7.20; N, 2.93.

【1680】

スキーム-401

【化419】



2-(3-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ナフタレン-2-イル)酢酸(401e)の調製

ステップ-1: 2-(3-ヒドロキシナフタレン-2-イル)酢酸メチル(401b)の調製

化合物401bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、MeOH(10mL)中のナフト[2,3-b]フラン-2(3H)-オン(401a)(100mg、0.543mmol; CAS#4420-43-3)から、HCl(ジオキサン中4M; 1.357mL、5.43mmol)を使用し、60℃で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(3-ヒドロキシナフタレン-2-イル)酢酸メチル(401b)(収量114mg、収率97%)をマゼンタ色の固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 9.97(s, 1H), 7.76-7.61(m, 3H), 7.36(ddd, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.25(ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 3.74(s, 2H), 3.61(s, 3H).

【1681】

ステップ-2: 2-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)ナフタレン-2-イル)酢酸メチル(401c)の調製

化合物401cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(20mL)中の3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(130d)(205mg、0.580mmol)から、トリ

フェニルホスフィン (207 mg、0.791 mmol)、2-(3-ヒドロキシナフタレン-2-イル) 酢酸メチル (401b) (114 mg、0.527 mmol) 及び E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、290 mg、0.791 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを 0~20% で用いる溶出) によって精製することで、2-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸メチル (401c) (108 mg) を無色の油として得た。MS (ES+) 574 (M+Na)。

【1682】

ステップ-3: 2-(3-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸メチル (401d) の調製

化合物 401d は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、MeOH (5 mL) 中の 2-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸メチル (401c) (108 mg、上記ステップ-2 から) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.659 mL、2.64 mmol) を使用し、40℃ で 1 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(3-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸メチル (401d) を得た。MS (ES+) 452 (M+1)。

【1683】

ステップ-4: 2-(3-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸 (401e) の調製

化合物 401e は、スキーム-4 のステップ-4 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 2-(3-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸メチル (401d) (上記ステップ-3 から) から、水 (1 mL) 中の水酸化ナトリウム (63 mg、1.582 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~60% で用いる溶出] によって精製することで、2-(3-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) ナフタレン-2-イル) 酢酸 (401e) (収量 49 mg、収率 21%) の HCl 塩を淡黄色の固体を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.77 (s, 2H); MS (ES+): 438 (M+1), 436 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₃NO₄·HCl·1.5H₂O: C, 67.13; H, 5.43; Cl, 7.08; N, 2.80; 実測値: C, 67.24; H, 5.24; Cl, 7.18; N, 2.90。

【1684】

スキーム-402

10

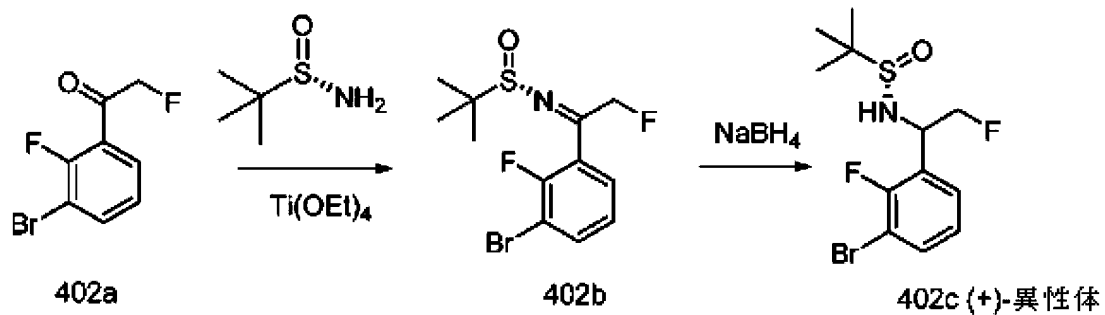
20

30

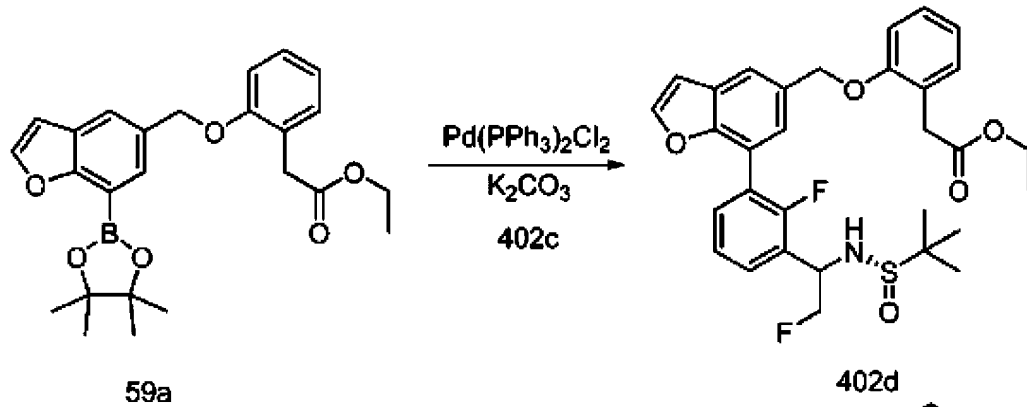
40

50

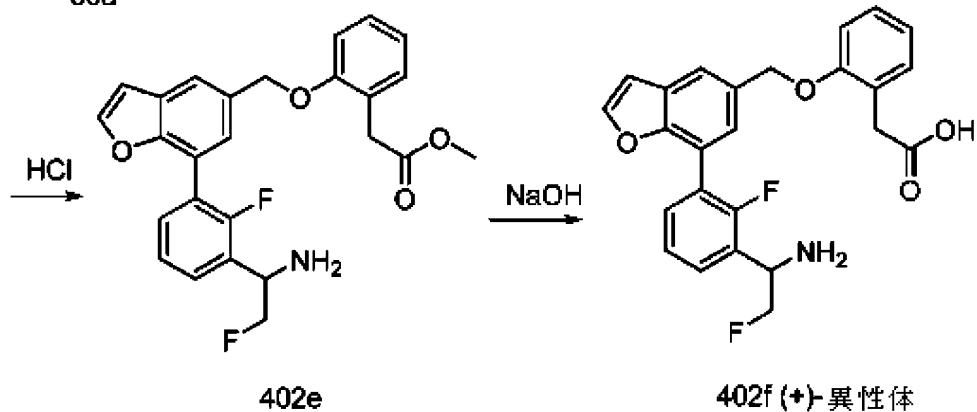
【化 4 2 0】



10



20



30

(+) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (4 0 2 f) の調製

ステップ - 1 : (S) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4 0 2 b) の調製

化合物 4 0 2 b は、スキーム - 2 5 8 のステップ - 1 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (1 5 m L) 中の 1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエタノン (4 0 2 a) (2 5 0 m g 、 1 . 0 6 4 m m o l ; C A S # 1 6 4 6 5 5 6 - 8 3 - 3 ; P C T 国際出願第 2 0 1 5 0 0 9 9 7 7 号 (2 0 1 5 年 1 月 2 2 日)) において Belanger , David B . et al によって報告されている方法に従って調製) 及び (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 5 8 m g 、 2 . 1 2 7 m m o l) から、テトラエトキシチタン (7 2 8 m g 、 3 . 1 9 m m o l) を使用し、6 5 ° C で 1 6 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを 0 ~ 1 0 % で用いる溶出) によって精製することで、(S) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4 0 2 b) (8 0 m g) を黄色の油として得た。MS (E S +) : 3 6 0 / 3 6 2 (M + N a) .

40

50

【1685】

ステップ-2: (+) - (S) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 2 - メチルプロパン-2 - スルフィンアミド (402c) の調製
化合物402cは、スキーム-258のステップ-2に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (S) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチリデン) - 2 - メチルプロパン-2 - スルフィンアミド (402b) (80 mg、上記ステップ-1から) から、水素化ホウ素ナトリウム (80 mg、2.127 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~40%で用いる溶出) によって精製することで、(+)- (S) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 2 - メチルプロパン-2 - スルフィンアミド (402c) (収量53 mg、収率15%) をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (ddt, J = 8.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dtd, J = 15.9, 7.2, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (tt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 58.3, 8.1 Hz, 1H), 4.94 - 4.77 (m, 1H), 4.77 - 4.41 (m, 2H), 1.10 (d, J = 5.4 Hz, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.79, -218.57; MS (ES+) 340/342 (M+1); 旋光度 [α]_D = +24 (c = 0.025, MeOH)

10

20

【1686】

ステップ-3: 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン-5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (402d) の調製
化合物402dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル-1, 3, 2 - ジオキサボロラン-2 - イル) ベンゾフラン-5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (59a) (75 mg、0.171 mmol) から、(+)- (S) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 2 - メチルプロパン-2 - スルフィンアミド (402c) (53 mg、0.156 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (11 mg、0.016 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (65 mg、0.467 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘキサン中0~40% EtOAc を用いる溶出) によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン-5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (402d) (53 mg) を無色の油として得た。MS (ES+) : 570 (M+1) .

30

【1687】

ステップ-4: 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン-5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸メチル (402e) の調製
化合物402eは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、MeOH (5 mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン-5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (402d) (53 mg、上記ステップ-3から) から、HCl (1, 4 - ジオキサン中4M、0.389 mL、1.558 mmol) を使用し、40℃で1時間加熱して、調製した。これをワークアップし、2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン-5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸メチル (402e) を得た。MS (ES+) 4

40

50

52 (M+1) ;

【1688】

ステップ-5: (+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(402f)の調製

化合物402fは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(402e)(上記ステップ-4から)から、水(1mL)中のNaOH(18.69mg、0.467mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCN)によって精製することで、(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(402f)(収量31mg、収率46%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.69(m, 2H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.14-7.04(m, 2H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 5.07-4.89(m, 2H), 4.83-4.74(m, 1H), 3.58(s, 2H); MS(ES+): 438(M+1), 436(M-1); 分析計算値C₂₅H₂₁F₂NO₄ · 1.15HCl · 2H₂O: C, 58.26; H, 5.11; Cl, 7.91; N, 2.72; 実測値: C, 58.52; H, 4.85; Cl, 7.76; N, 2.73; 旋光度[α]_D = +3.02(c = 0.265, MeOH).

【1689】

スキーム-403

10

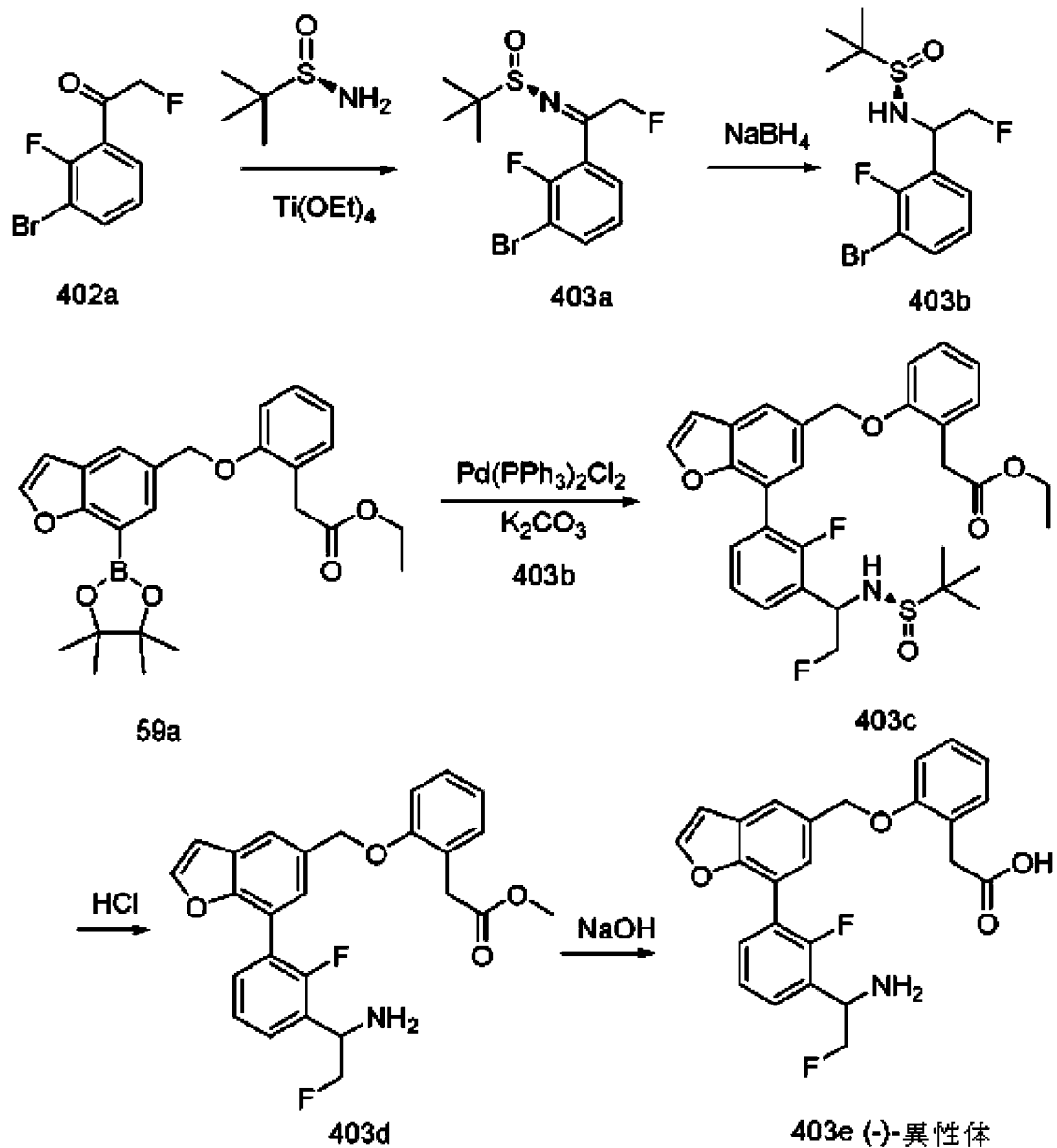
20

30

40

50

【化 4 2 1】



(一) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (4 0 3 e) の調製

ステップ - 1 : (R) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4 0 3 a) の調製

化合物 4 0 3 a は、スキーム - 2 5 8 のステップ - 1 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (1 5 m L) 中の 1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエタノン (4 0 2 a) (7 2 9 m g 、 3 . 1 0 m m o l ; C A S # 1 6 4 6 5 5 6 - 8 3 - 3 ; P C T 国際出願第 2 0 1 5 0 0 9 9 7 7 号 (2 0 1 5 年 1 月 2 2 日)) において B e l a n g e r , D a v i d B . e t a l によって報告されている方法に従って調製) 及び (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (7 5 2 m g 、 6 . 2 0 m m o l) から、テトラエトキシチタン (2 1 2 3 m g 、 9 . 3 1 m m o l) を使用し、6 5 ° C で 1 6 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチルを 0 ~ 1 0 % で用いる溶出) によって精製することで、(R) - N - (1 - (3 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - フルオロエチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4 0 3 a) を黄色の油として

得た。MS (ES+) : 360 / 362 (M+Na) .

【1690】

ステップ-2 : (R)-N-(1-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (403b) の調製

化合物403bは、スキーム-258のステップ-2に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の (R)-N-(1-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (403a) (上記ステップ-1から) から、水素化ホウ素ナトリウム (235 mg、6.20 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中酢酸エチルを0~40%で用いる溶出) によって精製することで、(R)-N-(1-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (403b) (収量202 mg、収率19%) をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (ddt, J = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dddd, J = 15.8, 8.3, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (tdd, J = 7.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 58.4, 8.0 Hz, 1H), 4.86 (dt, J = 14.7, 6.6 Hz, 1H), 4.77 - 4.40 (m, 2H), 1.10 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.78, -218.58; MS (ES+) : 340 / 342 (M+1) .

【1691】

ステップ-3 : 2-(2-((7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (403c) の調製

化合物403cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の2-(2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (59a) (130 mg、0.297 mmol) から、(R)-N-(1-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (403b) (92 mg、0.270 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (19 mg、0.027 mmol) 及び水 (1 mL) 中のK₂CO₃ (112 mg、0.811 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘキサン中0~20% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (403c) (103 mg) を無色の油として得た。MS (ES+) 592 (M+Na) .

【1692】

ステップ-4 : 2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (403d) の調製

化合物403dは、スキーム-257のステップ-10に報告する手順に従って、MeOH (5 mL) 中の2-(2-((7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (403c) (103 mg、上記ステップ-3から) から、HCl (1,4-ジオキサン中4M、0.676 mL、2.70 mmol) を使用し、40℃で1時間加熱して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (403d) を得た。MS (ES+) 4

5 2 (M+1) .

【1693】

ステップ-5: (–)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(403e)の調製

化合物403eは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル(403d)(上記ステップ-4から)から、水(1mL)中のNaOH(32mg、0.811mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCN)によって精製することで、(–)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(403e)(収量73mg、収率62%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75(dtd, J = 12.4, 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.55–7.43(m, 2H), 7.29–7.18(m, 2H), 7.14–7.03(m, 2H), 6.91(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 5.09–4.87(m, 2H), 4.86–4.71(m, 1H), 3.58(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ –118.21, –223.44; MS(ES+): 438(M+1), (ES–): 436(M–1); 分析計算値C₂₅H₂₁F₂NO₄·HCl·1.75H₂O: C, 59.41; H, 5.09; Cl, 7.01; N, 2.77; 実測値: C, 59.46; H, 4.93; Cl, 7.12; N, 2.76; 旋光度[α]_D = –1.724(c = 0.58, MeOH) .

【1694】

スキーム-404

10

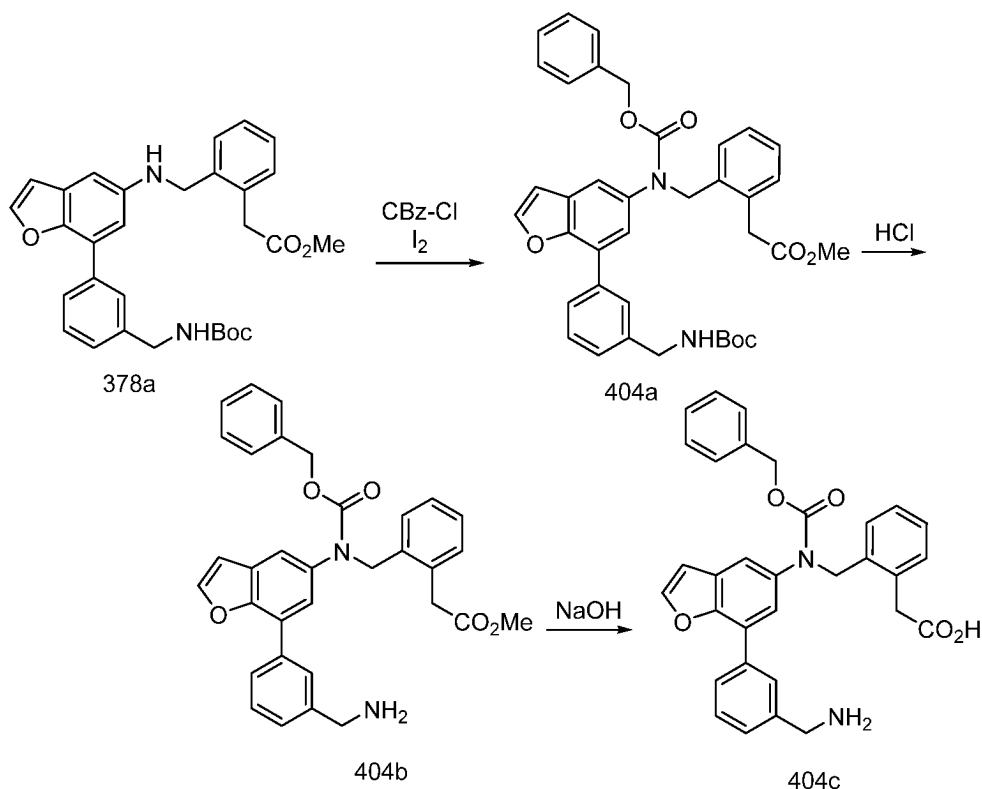
20

30

40

50

【化 4 2 2】



2-((7-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid (404c) の調製

ステップ1: 2-((7-((3-((benzyloxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid methyl ester (404a) の調製

DCM (10 mL) 中の 2-((7-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid methyl ester (378a) (320 mg、0.64 mmol) の溶液に、PhMe (0.757 mL、1.279 mmol) 中の 30% CBZ-Cl 及びヨウ素 (3.24 mg、0.013 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応物を DCM (20 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ (25 mL)、H₂O (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-((7-((3-((benzyloxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid methyl ester (404a) (175 mg) を無色の油として得た。

【1695】

ステップ2: 2-((7-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid methyl ester (404b) の調製

化合物 404b は、スキーム 305 のステップ 3 に報告する手順に従って、メタノール (5 mL) 中の 2-((7-((3-((benzyloxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid methyl ester (404a) (175 mg、上記ステップ 1 から) から、HCl (ジオキサン中 4 M; 0.160 mL、0.639 mmol) を使用し、40℃で 1 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-((7-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzofuran-5-yl)amino)methyl)phenyl)acetic acid (404c) を得た。

(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)フェニル)酢酸メチル(404b)を得た。

【1696】

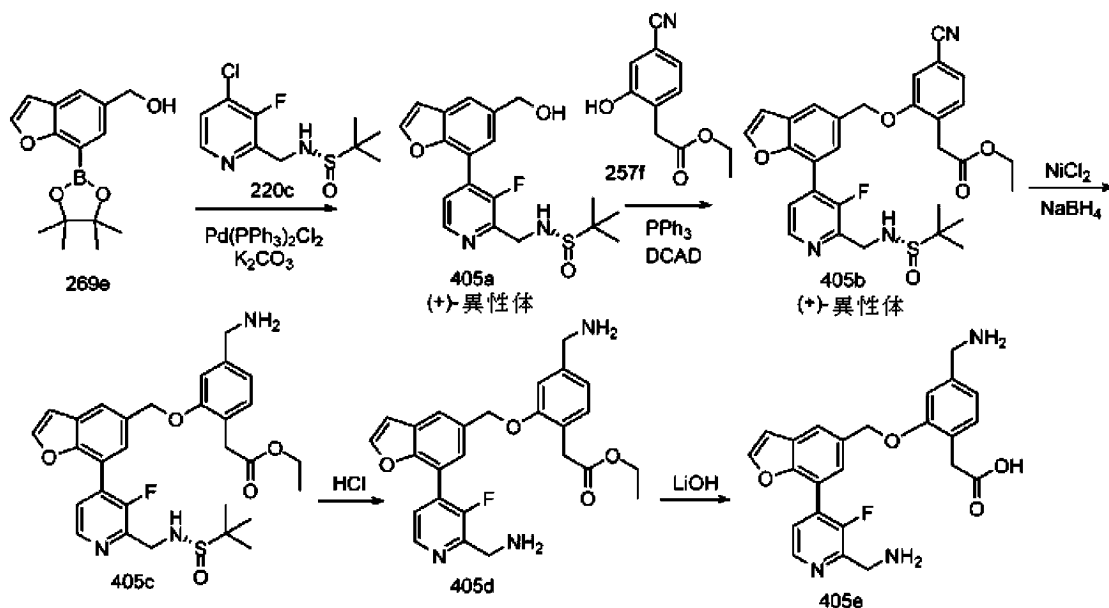
ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)フェニル)酢酸(404c)の調製

化合物404cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH(3mL)、水(1mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)フェニル)酢酸メチル(404b)(上記ステップ-2から)から、NaOH(26mg、0.639mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C18、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCN)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)メチル)フェニル)酢酸(404c)(収量85mg、収率26%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94(dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.80(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.67(m, 3H), 7.61(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54(dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.36(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34-7.24(m, 3H), 7.19(dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.08(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.15(s, 2H), 3.63(s, 2H); MS(ES⁺): 521(M+1), 519(M-1)。

【1697】

スキーム-405

【化423】



2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(405e)の調製

ステップ-1: (+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2

ースルフィンアミド (405a) の調製

化合物 405a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサソラン (50 mL) 中の (7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (269e) (2.5 g、9.12 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (2.90 g、10.94 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0.960 g、1.368 mmol) 及び水 (6 mL) 中の K₂CO₃ (3.78 g、27.4 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下で使用し、100℃で 11.5 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル及びメタノールの 9:1 混合物/ヘキサン (1:0~1:2) による溶出] によって精製することで、(+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (405a) (1.51 g、44%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H); 旋光度 [α]_D = +35.56 (c = 0.315, MeOH)

【1698】

ステップ-2: (+)-(S)-2-(4-シアノ-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (405b) の調製

化合物 405b は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (12 mL) 中の (+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (405a) (440 mg、1.170 mmol) から、トリフェニルホスフィン (460 mg、1.754 mmol)、2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (257f) (240 mg、1.170 mmol) 及び DCM (12 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD, 644 mg、1.754 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル及びメタノールの 9:1 混合物/ヘキサン (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、(+)-(S)-2-(4-シアノ-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (405b) (594 mg、90%) を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 564.20 (M+1); 旋光度 [α]_D = +25.12 (c = 0.43, MeOH)

【1699】

ステップ-3: (S)-2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405c)の調製

化合物405cは、スキーム-256のステップ-2に報告する手順に従って、メタノール(25mL)中の(+)-(S)-2-(4-シアノ-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405b)(500mg、0.887mmol)から、塩化ニッケル(II)六水和物(52.7mg、0.222mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(201mg、5.32mmol)を使用し、N1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン(0.192mL、1.774mmol)をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム/DMA80(1:0~0:1)による溶出]によって精製して、(S)-2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405c)(124mg、25%)を得た。MS(ES+): 568.20(M+1)。

【1700】

ステップ-4: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405d)の調製

テトラヒドロフラン(4mL)中の(S)-2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405c)(120mg、0.211mmol)の溶液に、3N HCl水溶液(0.211mL、0.634mmol)を室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405d)を得、これをそのまま次のステップに使用した。

【1701】

ステップ-5: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(405e)の調製

化合物405eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405d)(0.211mmol、上記ステップ-4から)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(72.3mg、1.688mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100g、MeCN/0.1% HCl含有H₂O(1:0~0:1)による溶出)によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(405e)(3ステップで59mg、16%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67-8.54(m, 4H), 8.47(s, 3H), 8.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.42(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02(dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.45-4.30(m, 2H), 4.03-3.94(m, 2H), 3.59(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.35; MS(ES+): 436.10(M+1); MS

10

20

30

40

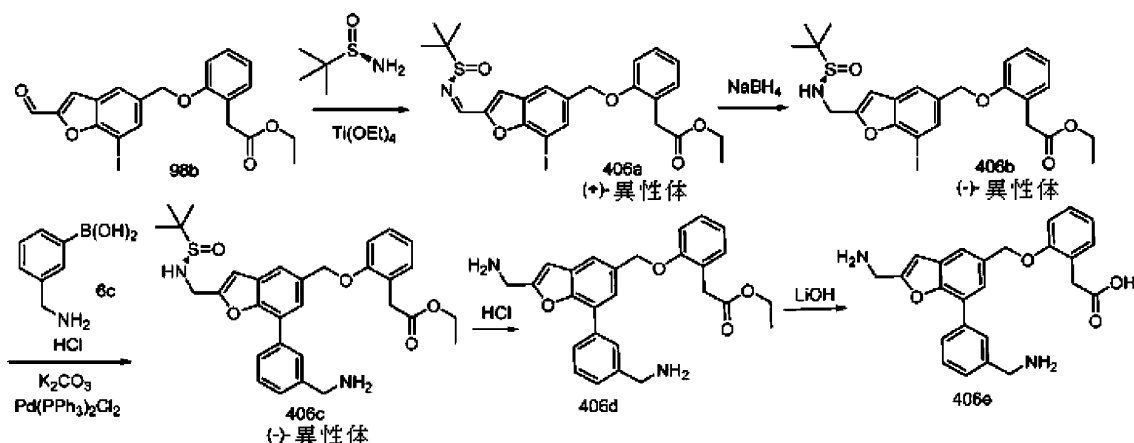
50

(ES-) : 434.10 (M-1) ; 分析計算値 $C_{24}H_{22}FN_3O_4 \cdot 3.0 HCl$
 L. 2.75 H_2O : C, 48.50 ; H, 5.17 ; N, 7.07 ; 実測値 : C,
 48.71 ; H, 5.55 ; N, 6.53.

【1702】

スキーム-406

【化424】



2-((2-((2-(アミノメチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(406e)の調製

ステップ-1: (+)-(R,Z)-2-((2-((2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(406a)の調製

化合物406aは、スキーム-258のステップ-1に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン(15mL)中の2-((2-((2-ホルミル-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(98b)(1.2g、2.58mmol)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(0.394g、3.23mmol)から、テトラエトキシチタン(1.084mL、5.17mmol)を使用し、還流下で14時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、(+)-(R,Z)-2-((2-((2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(406a)(965mg、66%)を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.55(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.93(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30-7.18(m, 2H), 7.07(dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.92(td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.15-3.94(m, 2H), 3.63(s, 2H), 1.21(s, 9H), 1.09(t, J = 7.1 Hz, 3H); 旋光度[α]_D = +61.76(c = 0.34, MeOH)

【1703】

ステップ-2: (-)-(R)-2-((2-((2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(406b)の調製

化合物406bは、スキーム-258のステップ-2に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン(25mL)中の(+)-(R,Z)-2-((2-((2-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(406a)(0.92g、1.621mmol)から、水素

化ホウ素ナトリウム (0.125 g、3.24 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル中10%メタノール (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、(–) – (R) – 2 – (2 – ((1, 1 – ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) – 7 – ヨードベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406b) (722 mg、78%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 2H), 5.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.48 – 4.23 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 570.00 (M+1); 旋光度 [α]_D = –10.34 (c = 0.29, MeOH)

【1704】

ステップ–3: (–) – (R) – 2 – (2 – ((7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) – 2 – ((1, 1 – ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406c) の調製

化合物406cは、スキーム–1のステップ–3に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の (–) – (R) – 2 – (2 – ((2 – ((1, 1 – ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) – 7 – ヨードベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406b) (500 mg、0.878 mmol) から、3 – (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (247 mg、1.317 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (123 mg、0.176 mmol) 及び水 (1.8 mL) 中のK₂CO₃ (364 mg、2.63 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール (1:0~4:1) による溶出] によって精製することで、(–) – (R) – 2 – (2 – ((7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) – 2 – ((1, 1 – ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406c) (340 mg、71%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.35 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 549.20 (M+1); 旋光度 [α]_D = –21.33 (c = 0.15, MeOH)

【1705】

ステップ–4: 2 – (2 – ((2 – (アミノメチル) – 7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406d) の調製

化合物406dは、スキーム–257のステップ–10に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の (–) – (R) – 2 – (2 – ((7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) – 2 – ((1, 1 – ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406c) (310 mg、0.565 mmol) から、3N HCl水溶液 (0.565 mL、1.695 mmol) を使用し、室温で3時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2 – (2 – ((2 – (アミノメチル) – 7 – (3 – (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン – 5 – イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (406d) を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに

使用した。

【1706】

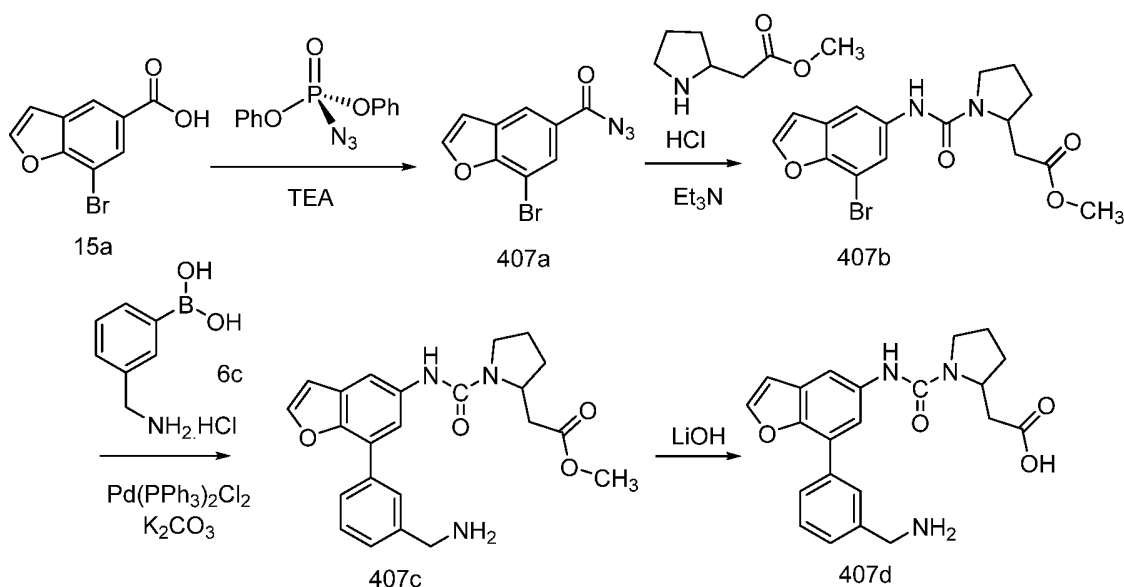
ステップ-5：2-（2-（（2-（アミノメチル）-7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（406e）の調製

化合物406eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH／THF（それぞれ10mL）中の2-（2-（（2-（アミノメチル）-7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（406d）（0.565mmol、上記ステップ-4から）から、水（10mL）中の水酸化リチウム水和物（194mg、4.52mmol）の溶液を使用し、室温で15時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18、100g、MeCN／0.1% HCl含有H₂O（1：0～0：1）による溶出]によって精製することで、2-（2-（（2-（アミノメチル）-7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（406e）（115mg、81%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.67（s, 6H）, 8.20 – 8.17（m, 1H）, 7.98（dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H）, 7.76（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.70（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.62 – 7.51（m, 2H）, 7.23（s, 1H）, 7.21（s, 1H）, 7.11 – 7.05（m, 2H）, 6.94 – 6.87（m, 1H）, 5.27（s, 2H）, 4.31（s, 2H）, 4.16（s, 2H）, 3.60（s, 2H）; MS（ES⁺）: 417.10（M+1）; MS（ES⁻）: 415.20（M-1）; 分析計算値C₂₅H₂₄N₂O₄・1.95HCl・1.5H₂O: C, 58.35; H, 5.67; Cl, 13.43; N, 5.44; 実測値: C, 58.27; H, 5.37; N, 5.33; Cl, 13.13.

【1707】

スキーム-407

【化425】



2-（1-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）カルバモイル）ピロリジン-2-イル）酢酸（407d）の調製

ステップ-1：7-ブロモベンゾフラン-5-カルボニルアジド（407a）の調製

ジフェニルホスホリルアジド（0.461mL、2.074mmol）を、THF（40mL）中の7-ブロモベンゾフラン-5-カルボン酸（15a）（500mg、2.074mmol）、TEA（0.289mL、2.074mmol）の懸濁液に加え、室温

で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、7-ブロモベンゾフラン-5-カルボニルアジド(407a)を得、これをそのまま次のステップに使用した。

【1708】

ステップ-2: 2-(1-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸メチル(407b)の調製

トルエン(60mL)中の7-ブロモベンゾフラン-5-カルボニルアジド(407a)(2.074mmol、上記ステップ-1から)の懸濁液を還流下で0.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン(0.442mL、3.17mmol)、2-(ピロリジン-2-イル)酢酸メチル塩酸塩(120mg、0.635mmol; CAS#1263378-78-4)を加え、還流下で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(120mL)で希釈し、水(75mL)、ブライン(75mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製して、2-(1-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸メチル(407b)(2ステップで収量241mg、収率30%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29(s, 1H), 8.03(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72(dd, J = 2.0, 0.5 Hz, 1H), 7.03(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.30-4.16(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.53-3.25(m, 2H), 2.79(dd, J = 15.3, 4.0 Hz, 1H), 2.39(dd, J = 15.3, 9.5 Hz, 1H), 2.13-1.57(m, 4H); MS(ES+): 381.00 & 382.00 (M+1)。

【1709】

ステップ-3: 2-(1-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸メチル(407c)の調製

化合物407cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(12mL)中の2-(1-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸メチル(407b)(235mg、0.616mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(173mg、0.925mmol)、水(1.2mL)中のK₂CO₃(256mg、1.849mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(87mg、0.123mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール(1:0~4:1)による溶出]によって精製することで、2-(1-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸メチル(407c)(収量66mg、収率26%)を白色固体として得た。MS(ES+): 408.20 (M+1)。

【1710】

ステップ-4: 2-(1-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸(407d)の調製

化合物407dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ4mL)中の2-(1-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸メチル(407c)(63mg、0.155mmol)から、水(4mL)中の水酸化リチウム水和物(40mg、0.928mmol)の溶液を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18、100g、MeCN/0.1% HCl含有H₂O(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(1-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-2-イル)酢酸(407d)(10mg、16%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H N

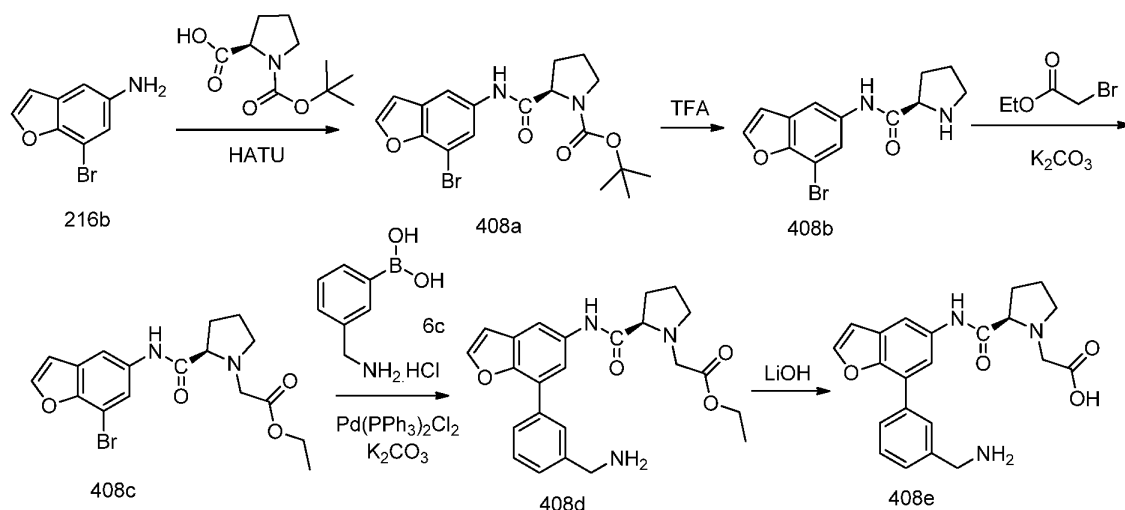
MR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.84 (dt, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.30 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 15.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 15.6, 9.8$ Hz, 1H), 2.10 – 1.65 (m, 4H); MS (ES+): 394.10 (M+1); MS (ES-): 392.15 (M-1).

10

【1711】

スキーム-408

【化426】



20

(R)-2-((7-((3-((アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(408e)の調製

30

ステップ-1: ((R)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(408a)の調製

化合物408aは、スキーム-1のステップ-4に報告する手順に従って、DMF (12 mL) 中の7-ブロモベンゾフラン-5-アミン塩酸塩(216b) (240 mg、0.966 mmol) から、(R)-1-((tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(260 mg、1.207 mmol)、DIPEA (0.673 mL、3.86 mmol) 及びHATU (551 mg、1.449 mmol) を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、((R)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(408a) (342 mg、87%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 4.31 – 4.12 (m, 1H), 3.50 – 3.27 (m, 2H), 2.29 – 2.06 (m, 1H), 1.95 – 1.72 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 6H); MS (ES-): 406.90 (M-1).

40

【1712】

ステップ-2: (R)-N-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-2-

50

カルボキサミド (408b) の調製

化合物 408b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、((R)-2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (408a) (330mg、0.806mmol) から、DCM (15mL) 中の TFA (0.621mL、8.06mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、(R)-N-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド (408b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。

[1713]

ステップ-3: (R)-2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル (408c) の調製

化合物 408c は、スキーム-382 のステップ-1 に報告する手順に従って、DMF (8mL) 中の (R)-N-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド (408b) (249mg、0.806mmol)、2-ブロモ酢酸エチル (0.134mL、1.209mmol)、 K_2CO_3 (557mg、4.03mmol) を室温で 18 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、(R)-2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル (408c) (2ステップで 234mg、74%) を無色のゴム状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 - 3.44 (m, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.67 (m, 3H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 395.00 (M+1).

[1714]

ステップ-4: (R)-2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル (408d) の調製

化合物 408d は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10mL) 中の (R)-2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル (408c) (220mg、0.557mmol) から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (156mg、0.835mmol)、水 (1mL) 中の K_2CO_3 (231mg、1.670mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (78mg、0.111mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、(R)-2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル (408d) (97mg、41%) を無色のゴム状物質として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 - 3.44 (m, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.79 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.64 (m, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 422.100 (M+1).

[1715]

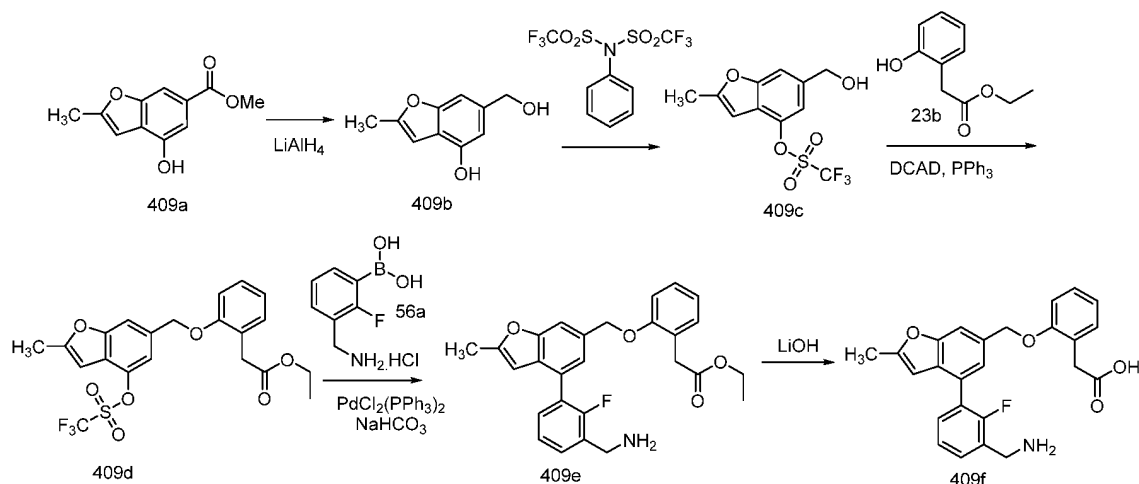
ステップ-5: (R)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(408e)の調製

化合物408eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ5mL)中の(R)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸エチル(408d)(90mg、0.214mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(54.9mg、1.281mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、ACN/水(0.1%HCl含有)(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、(R)-2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)酢酸(408e)(14mg、17%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12(s, 1H), 8.51(s, 3H), 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.84-7.78(m, 1H), 7.76(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.50(s, 1H), 4.43-4.02(m, 4H), 3.72(s, 2H), 2.67-2.56(m, 1H), 2.20-2.03(m, 2H), 1.96(s, 1H); MS(ES⁺): 394.20(M+1); MS(ES⁻): 392.10(M-1).

[1716]

スキーム-409

[化427]



2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(409f)の調製

ステップ-1: 6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-4-オール(409b)の調製

化合物409bは、スキーム-115のステップ-1に報告する手順に従って、THF(40mL)中の4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフラン-6-カルボン酸メチル(409a)(2.4g、11.64mmol; CAS# 314725-17-2)から、水素化リチウムアルミニウム(0.663g、17.46mmol)を使用し、室温で21時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-4-オール(409b)(1.40g、68%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66(s, 1H), 6.87-6.84(m, 1H), 6.55

— 6.52 (m, 1H), 6.51 — 6.49 (m, 1H), 5.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 1.2 Hz, 3H); MS (ES+): 201.20 (M+1).

【1717】

ステップ-2: トリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-4-イル (409c) の調製

化合物 409c は、スキーム-115 のステップ-2 に報告する手順に従って、DMF (25 mL) 中の 6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-4-オール (409b) (1.37 g、7.69 mmol) から、1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (2.80 g、7.69 mmol)、トリエチルアミン (2.143 mL、15.38 mmol) を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~4:1) による溶出] によって精製することで、トリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-4-イル (409c) (1.747 g、73%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 — 7.56 (m, 1H), 7.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.48 (d, J = 1.2 Hz, 3H); MS (ES-): 309.80 (M-1).

【1718】

ステップ-3: 2-(2-(2-(2-メチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (409d) の調製

化合物 409d は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (40 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 6-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-4-イル (409c) (1.7 g、5.48 mmol) から、トリフェニルホスフィン (2.156 g、8.22 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (23b) (1.481 g、8.22 mmol) 及び (E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD, 3.02 g、8.22 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~5:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(2-メチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (409d) (2.09 g、81%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.31 — 7.18 (m, 2H), 7.09 — 7.01 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.74 — 6.67 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.04 — 3.96 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.50 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 473.00 (M+1).

【1719】

ステップ-4: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (409e) の調製

化合物 409e は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (12 mL) 中の 2-(2-(2-(2-メチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (409d) (600 mg、1.270 mmol) から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩 (56a) (391 mg、1.905 mmol)、水 (1.2 mL) 中の重炭酸ナトリウム (320 mg、3.81 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (

267 mg、0.381 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (1:0~19:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (409e) (208 mg、37%) を茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 – 7.50 (m, 2H), 7.37 (td, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 4H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.44 (dt, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.45 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 448.20 (M+1).

[1720]

ステップ-5: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (409f) の調製

化合物 409f は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ8 mL) 中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (409e) (180 mg、0.402 mmol) から、水 (8 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (101 mg、2.413 mmol) の溶液を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18カラム、水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (409f) (128 mg、70%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.94; MS (ES+): 420.10 (M+1); MS (ES-): 418.10 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₂FNO₄·1.0 HCl: C, 65.86; H, 5.08; N, 3.07; Cl, 7.78; 実測値: C, 65.42; H, 4.80; N, 3.15; Cl, 7.89.

[1721]

スキーム-410

10

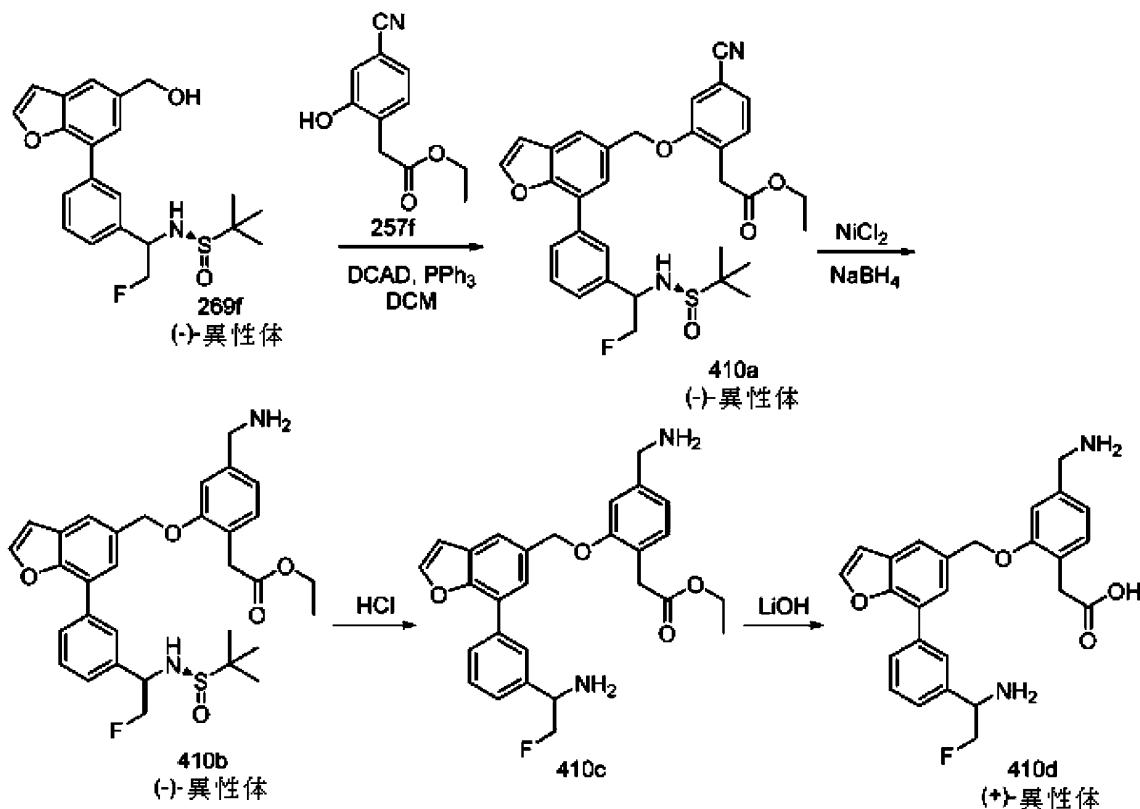
20

30

40

50

【化 4 2 8】



10

20

(+) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - (アミノメチル) フェニル) 酢酸 (410d) の調製

ステップ - 1: (-) - 2 - (4 - シアノ - 2 - ((7 - (3 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (410a) の調製

30

化合物 410a は、スキーム - 23 のステップ - 2 に報告する手順に従って、DCM (12 mL) 中の (-) - (R) - N - (2 - フルオロ - 1 - (3 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン - 7 - イル) フェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (269f) (547 mg、1.403 mmol) から、トリフェニルホスフィン (460 mg、1.754 mmol)、2 - (4 - シアノ - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (257f) (240 mg、1.170 mmol) 及び DCM (12 mL) 中の (E) - ジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ビス (4 - クロロベンジル) (DCAD、644 mg、1.754 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル及びメタノールの 9 : 1 混合物 / ヘキサン (1 : 0 ~ 1 : 1) による溶出] によって精製することで、(-) - 2 - (4 - シアノ - 2 - ((7 - (3 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (410a) (661 mg) を白色固体として得た。MS (ES+) : 577.20 (M+1) ; 旋光度 $[\alpha]_D = -3.12$ (c = 0.685, MeOH)

40

【1722】

ステップ - 2: (-) - 2 - (4 - (アミノメチル) - 2 - ((7 - (3 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (410b) の調製

50

化合物 410b は、スキーム-256 のステップ-2 に報告する手順に従って、メタノール (22 mL) 中の (−) −エチル 2 − (4 −シアノ − 2 − ((7 − (3 − (1 − ((R) − 1, 1 −ジメチルエチルスルフィンアミド) − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (410a) (420 mg、0.728 mmol) から、塩化ニッケル (II) 六水和物 (43 mg、0.182 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (165 mg、4.37 mmol) を使用し、N1 − (2 −アミノエチル) エタン − 1, 2 −ジアミン (0.157 mL、1.457 mmol) をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム/メタノール (1:0~6:1) による溶出] によって精製することで、(−) − 2 − (4 − (アミノメチル) − 2 − ((7 − (3 − (1 − ((R) − 1, 1 −ジメチルエチルスルフィンアミド) − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (410b) (128 mg) を白色固体として得た。MS (ES+) : 581.30 (M+1) ; 旋光度 $[\alpha]_D = -2.20$ (c = 0.27, MeOH)

【1723】

ステップ-3 : 2 − (2 − ((7 − (3 − (1 −アミノ − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) − 4 − (アミノメチル) フェニル) 酢酸エチル (410c) の調製

化合物 410c は、スキーム-405 のステップ-4 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (4 mL) 中の (−) − 2 − (4 − (アミノメチル) − 2 − ((7 − (3 − (1 − ((R) − 1, 1 −ジメチルエチルスルフィンアミド) − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (410b) (120 mg、0.207 mmol) から、3 N HCl 水溶液 (0.207 mL、0.620 mmol) を使用し、室温で3時間攪拌した。これをワークアップし、2 − (2 − ((7 − (3 − (1 −アミノ − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) − 4 − (アミノメチル) フェニル) 酢酸エチル (410c) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 477.10 (M+1) .

【1724】

ステップ-4 : (+) − 2 − (2 − ((7 − (3 − (1 −アミノ − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) − 4 − (アミノメチル) フェニル) 酢酸 (410d) の調製

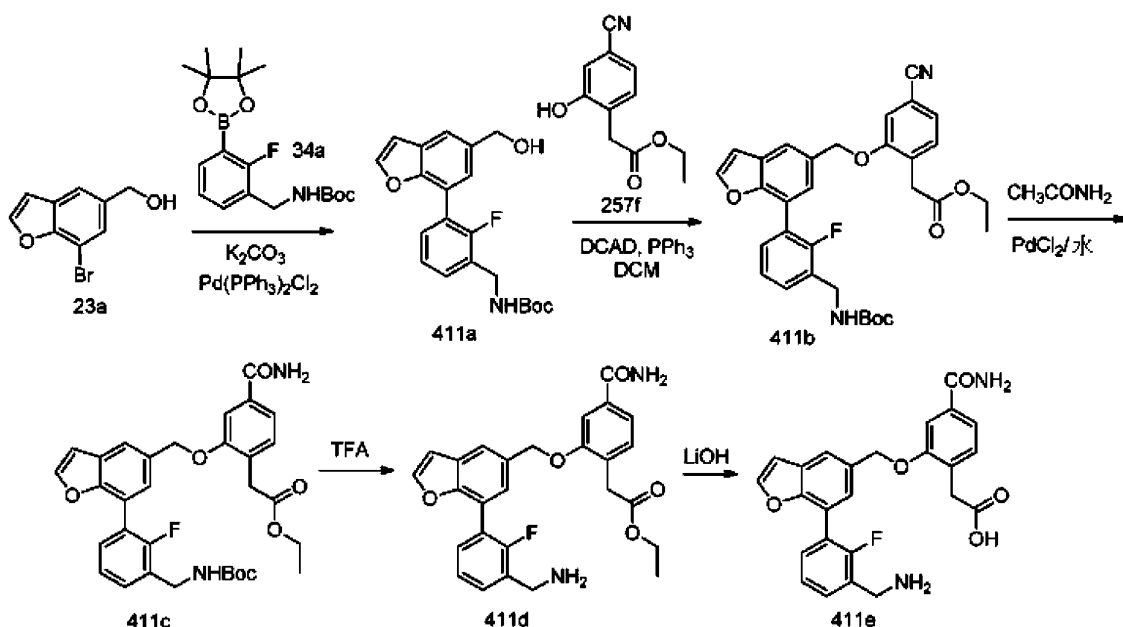
化合物 410d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (5 mL) 中の 2 − (2 − ((7 − (3 − (1 −アミノ − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) − 4 − (アミノメチル) フェニル) 酢酸エチル (410c) (0.099 g、0.207 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.071 g、1.656 mmol) の溶液を使用し、室温で20時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム (C18、100 g、MeCN/0.1% HCl 含有 H₂O (1:0~0:1) による溶出) によって精製することで、(+) − 2 − (2 − ((7 − (3 − (1 −アミノ − 2 −フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン − 5 −イル) メトキシ) − 4 − (アミノメチル) フェニル) 酢酸 (410d) (4ステップで43 mg、13%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 9.01 (s, 3H), 8.46 (s, 3H), 8.13 − 8.10 (m, 2H), 8.04 − 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 − 7.60 (m, 2H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.98 − 4.72 (m, 3H), 4.07 − 3.93 (m, 2H), 3.60 (s, 2H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ −222.72 ; MS (ES+) : 449.10 (M+1) ; MS (ES−) : 44

7.10 (M-1) ; 分析計算値 $C_{26}H_{25}FN_2O_4 \cdot 1.85HCl \cdot 3H_2O$: C, 54.79; H, 5.81; N, 4.91; Cl, 11.51; 実測値: C, 54.41; H, 5.64; N, 4.71; Cl, 11.15; 旋光度 $[\alpha]_D = +20.69$ ($c = 0.145$, MeOH).

【1725】

スキーム-411

【化429】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(411e)の調製

ステップ-1: 2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(411a)の調製

化合物411aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(150mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(4.1g、18.06mmol)から、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(34a)(6.34g、18.06mmol)、水(15mL)中の炭酸カリウム(7.49g、54.2mmol)の溶液、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.901g、2.71mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中0~35%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(411a)(収量3.14g、収率47%)を薄茶色のゴム状固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.99(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.65(dd, $J = 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.52-7.24(m, 4H), 7.01(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.28(t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.68-4.58(m, 2H), 4.26(d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.41(s, 9H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) δ -120.94.

【1726】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シア

ノフェニル) 酢酸エチル (411b) の調製

化合物 411b は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (12 mL) 中の 2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (411a) (434 mg、1.170 mmol) から、トリフェニルホスフィン (460 mg、1.754 mmol)、2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (257f) (240 mg、1.170 mmol) 及び DCM (12 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、644 mg、1.754 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中 30% 酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (411b) (収量 527 mg、収率 81%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 7H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.79; MS (ES+): 581.20 (M+Na).

[1727]

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (411c) の調製

化合物 411c は、スキーム-238 のステップ-1 に報告する手順に従って、THF (9 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (411b) (200 mg、0.358 mmol) から、アセトアミド (127 mg、2.148 mmol)、塩化パラジウム (II) (19 mg、0.107 mmol) を使用し、室温で 18 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中メタノールを 0~5% で用いる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (411c) (130 mg、63.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 - 7.26 (m, 8H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.70; MS (ES+): 599.20 (M+Na).

[1728]

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (411d) の調製

化合物 411d は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (8 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (411c) (120 mg、0.208 mmol) から、TFA

(0.309 mL、4.16 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(411d)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 477.20 (M+1)。

【1729】

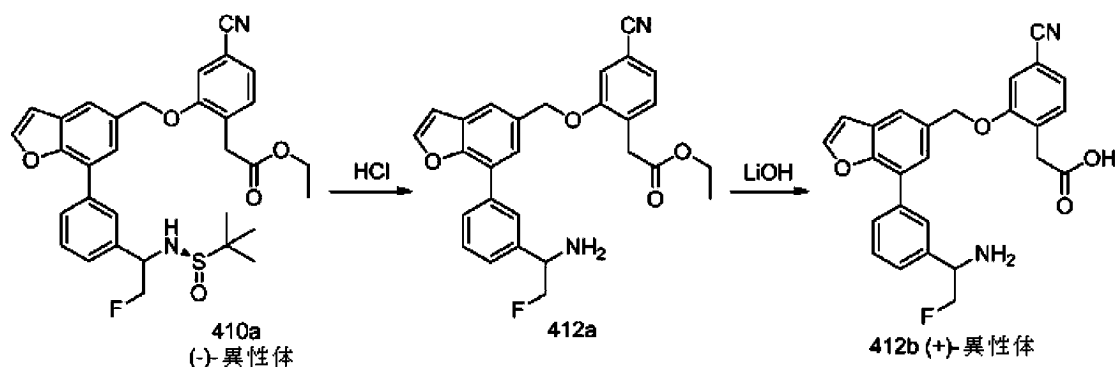
ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(411e)の調製

化合物411eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ5 mL、1:1)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(411d)(0.208 mmol、上記ステップ-4から)から、水(5 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.071 g、1.664 mmol)の溶液を使用し、室温で15時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、水(0.1% HCl 含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(411e)(2ステップで56 mg、60%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.48 (s, 3H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.63 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.26; MS (ES+): 449.10 (M+1); 分析計算値 C₂₅H₂₁FN₂O₄·HCl·2H₂O: C, 57.64; H, 5.03; N, 5.38; Cl, 6.81; 実測値: C, 57.38; H, 4.84; N, 5.31; Cl, 6.55。

【1730】

スキーム-412

【化430】



(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(412b)の調製

【1731】

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(412a

) の調製

化合物 412a は、スキーム-405 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (4 mL) 中の (-)-2-(4-シアノ-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (410a) (88 mg、0.153 mmol) から、3 N HCl 水溶液 (0.153 mL、0.458 mmol) を使用し、室温で 4 時間攪拌した。これをワークアップし、2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (412a) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 473.20 (M+1) .

【1732】

ステップ-2 : (+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸 (412b) の調製

化合物 412b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 4 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (412a) (0.153 mmol ; 上記ステップ-1 から) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.052 g、1.224 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1)] によって精製することで、(+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸 (412b) の HCl 塩 (2 ステップで収量 30 mg、収率 44%) の HCl を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.97 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.94 - 4.69 (m, 3H), 3.69 (s, 2H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -222.51 ; MS (ES+) : 445.10 (M+1) ; 分析計算値 C₂₆H₂₁FN₂O₄·HCl·1.75 H₂O : C, 60.94 ; H, 5.02 ; N, 5.47 ; 実測値 : C, 61.00 ; H, 4.96 ; N, 5.45 ; 旋光度 [α]_D = +16.521 (c = 0.115, MeOH) .

【1733】

スキーム-413

10

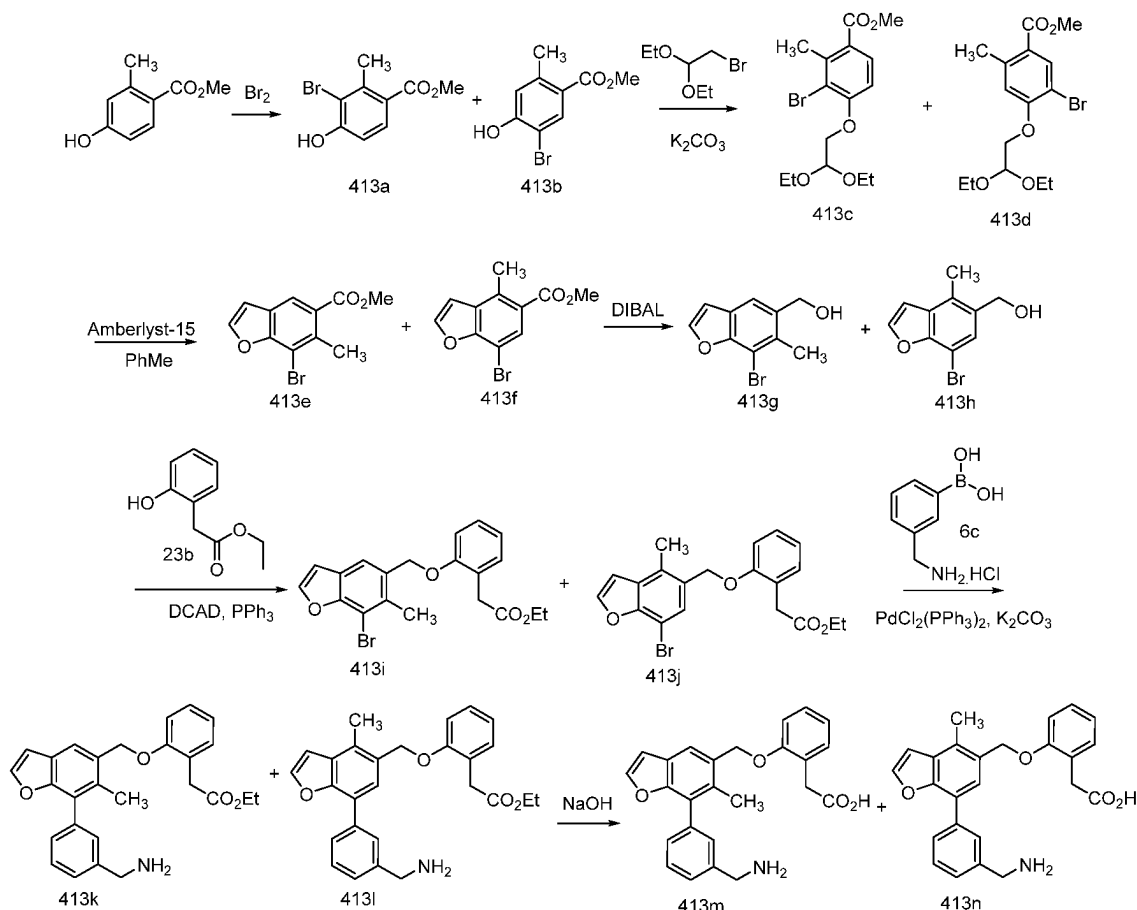
20

30

40

50

【化 4 3 1】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(413m)及び2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(413n)の調製

ステップ1: 3-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル(413a)及び5-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル(413b)の調製

0℃のDCM(10mL)中の4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル(2.0g、12.04mmol; CAS# 57556-31-7)の溶液に、DCM(5mL)中の臭素(2.116g、13.24mmol)を1時間かけて滴加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、氷(30g)でクエンチした。有機層を分離し、H₂O(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中0~10% EtOAcによる溶出)によって精製することで、5-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル(413b)及び3-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル(413a)の分離不可能な1:1の混合物(収量2.90g、収率98%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 11.28-10.81(m, 2H), 7.97(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.94-6.76(m, 2H), 3.77(dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 6H), 2.59(s, 3H), 2.43(s, 3H). LC-MS: t = 2.38-2.41 min; MS(ES-): 243/245.

【1734】

ステップ2: 3-ブロモ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル安息香

酸メチル (413c) 及び 5-ブロモ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル安息香酸メチル (413d) の調製

化合物 413c 及び 413d は、スキーム-382 のステップ-1 に報告する手順に従って、3-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル (413a) 及び 5-ブロモ-4-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸メチル (413b) を含有する混合物 (2.90 g、11.83 mmol; 上記ステップ-1 から) から、DMF (10 mL) 中のブROMOアセトアルデヒドジエチルアセタール (3.50 g、17.75 mmol)、 K_2CO_3 (3.27 g、23.67 mmol) を、80°C で 16 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~15% で用いる溶出] によって精製することで、3-ブロモ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル安息香酸メチル (413c) 及び 5-ブロモ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル安息香酸メチル (413d) の分離不可能な 1:1.2 の混合物 (収量 3.08 g、収率 72.1%) を無色透明の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 純粋な化合物 413d) δ 8.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.85 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 - 3.55 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 6H); MS (ES+): 383/385.

【1735】

ステップ-3: 7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (413e) 及び 7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (413f) の調製

化合物 413e 及び 413f は、スキーム-390 のステップ-2 に報告する手順に従って、無水 PhMe (30 mL) 中の 3-ブロモ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル安息香酸メチル (413c) 及び 5-ブロモ-4-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル安息香酸メチル (413d) を含有する混合物 (3.08 g、8.53 mmol; 上記ステップ-2 から) から、Amberlyst 15 (0.869 g、8.53 mmol) を使用し、130°C で 16 時間加熱し、Dean-Stark 装置を使用して水を除去しながら、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~11% で用いる溶出] によって精製することで、7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (413e) 及び 7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (413f) の分離不可能な 1:1.8 の混合物 (収量 0.59 g、収率 26%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 ; 1:1.8 mixture) δ 8.21 (d, J = 2.1 Hz, 0.65H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 0.35H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 0.35H), 7.98 (s, 0.65H), 7.37 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz, 0.65H), 7.16 (dd, J = 2.2, 1.3 Hz, 0.35H), 3.86 (s, 1.05H), 3.85 (s, 1.95H), 2.69 (s, 1.95H), 2.65 (s, 0.35H).

【1736】

ステップ-4: (7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール (413g) 及び (7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール (413h) の調製

化合物 413g 及び 413h は、スキーム-212 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (413e) 及び 7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (413f) を含有する混合物 (0.47 g、1.747 mmol) から、DCM 中の 1M DI BAL-H (4.02 mL、4.02 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0~20% EtOAc による溶出) によって精製することで、(7-ブロモ-6-メチルベンゾフラ

ン-5-イル)メタノール(413g)及び(7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(413h)の分離不可能な1:1.8の混合物(収量0.38g、収率90%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, 純粋な化合物413hのDMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【1737】

ステップ-5: 2-(2-(7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413i)及び2-(2-(7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413j)の調製

化合物413i及び413jは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(413g)及び(7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(413h)を含有する混合物(380mg、1.576mmol)から、トリフェニルホスフィン(827mg、3.15mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(369mg、2.049mmol)及び(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1158mg、3.15mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~15%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413i)及び2-(2-(7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413j)の分離不可能な1:1.8の混合物(収量500mg、1.240mmol、収率79%)を無色の油として得、これを空气中に静置すると固化した。¹H NMR (300 MHz, 純粋な化合物413jのDMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 3H)。LC-MS: t = 2.97 min; MS (ES+): 425/427 (M+Na)。

【1738】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413k)及び2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413l)の調製

化合物413k及び413lは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(7-ブロモ-6-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413i)及び2-(2-(7-ブロモ-4-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(413j)を含有する混合物(290mg、0.719mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(162mg、0.863mmol)、水(1mL)中のK₂CO₃(298mg、2.157mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(51mg、0.072mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、DCM中0~5%MeOHによる溶出]によって精製することで、化合物413k及び413lの分離不可能な混合物(272mg)を青白い無色の油(272mg)として得た。MS (ES+): 430 (M+1)。

【1739】

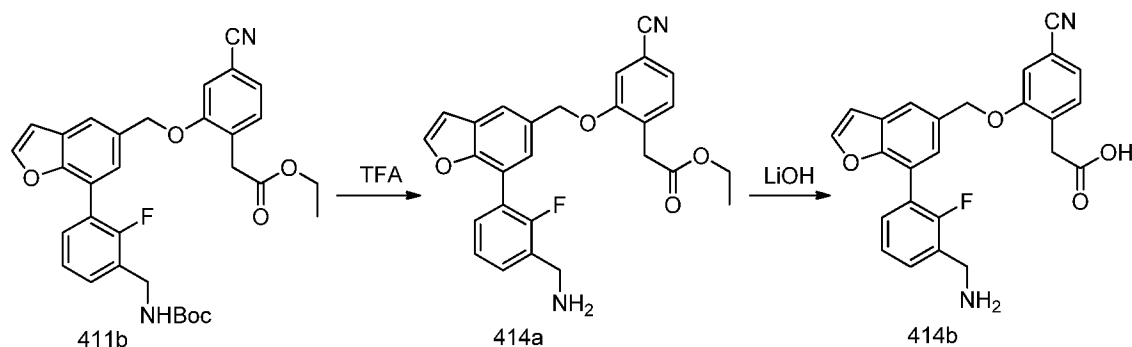
ステップー7：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-6-メチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（413m）及び2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-4-メチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（413n）の調製

化合物413m及び413nは、スキームー4のステップー4に報告する手順に従って、MeOH（4mL）中の2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-6-メチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（413k）及び2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-4-メチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（413l）を含有する混合物（272mg、上記ステップー6から）から、水（1mL）中のNaOH（86mg、2.157mmol）を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー（C18 100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCNによる溶出）によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-6-メチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（413m）（収量12mg、0.030mmol、収率4%）のHCl塩を白色固体として；¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.89（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.79（s, 1H），7.63 - 7.49（m, 3H），7.41（dt, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H），7.31 - 7.14（m, 3H），6.97（d, J = 2.2 Hz, 1H），6.92（td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H），5.22（s, 2H），4.13（s, 2H），3.56（s, 2H），2.24（s, 3H）；MS（ES+）：402（M+1），（ES-）：400（M-1）及び2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）-4-メチルベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（413n）（収量40mg、収率14%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.10（d, J = 2.3 Hz, 1H），8.00（t, J = 1.8 Hz, 1H），7.93（dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H），7.70（s, 1H），7.57（t, J = 7.6 Hz, 1H），7.50（dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H），7.32 - 7.14（m, 4H），6.92（td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H），5.24（s, 2H），4.13（s, 2H），3.54（s, 2H），2.54（s, 3H）；MS（ES+）：402（M+1）（ES-）：400（M-1）。

【1740】

スキームー414

【化432】



2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-シアノフェニル）酢酸（414b）の調製

ステップー1：2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-シアノフェニル）酢酸エチル（414a）の

調製

化合物 414a は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (411b) (200 mg、0.358 mmol) から、TFA (0.532 mL、7.16 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (414a) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 459.15 (M+1) .

【1741】

ステップ-2 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸 (414b) の調製

化合物 414b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (5 mL、それぞれ 1 : 1) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (414a) (0.358 mmol ; 上記ステップ-1 から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (123 mg、2.86 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸 (414b) (収量 74 mg、収率 48%) (74 mg、48%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 3H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 4H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.46; MS (ES+) : 446.20 (M+1); MS (ES-) : 431.10 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₁₉FN₂O₄ · HCl · 1.25 H₂O : C, 61.35; H, 4.63; N, 5.72; 実測値 : C, 61.22; H, 4.47; N, 5.60.

【1742】

スキーム-415

10

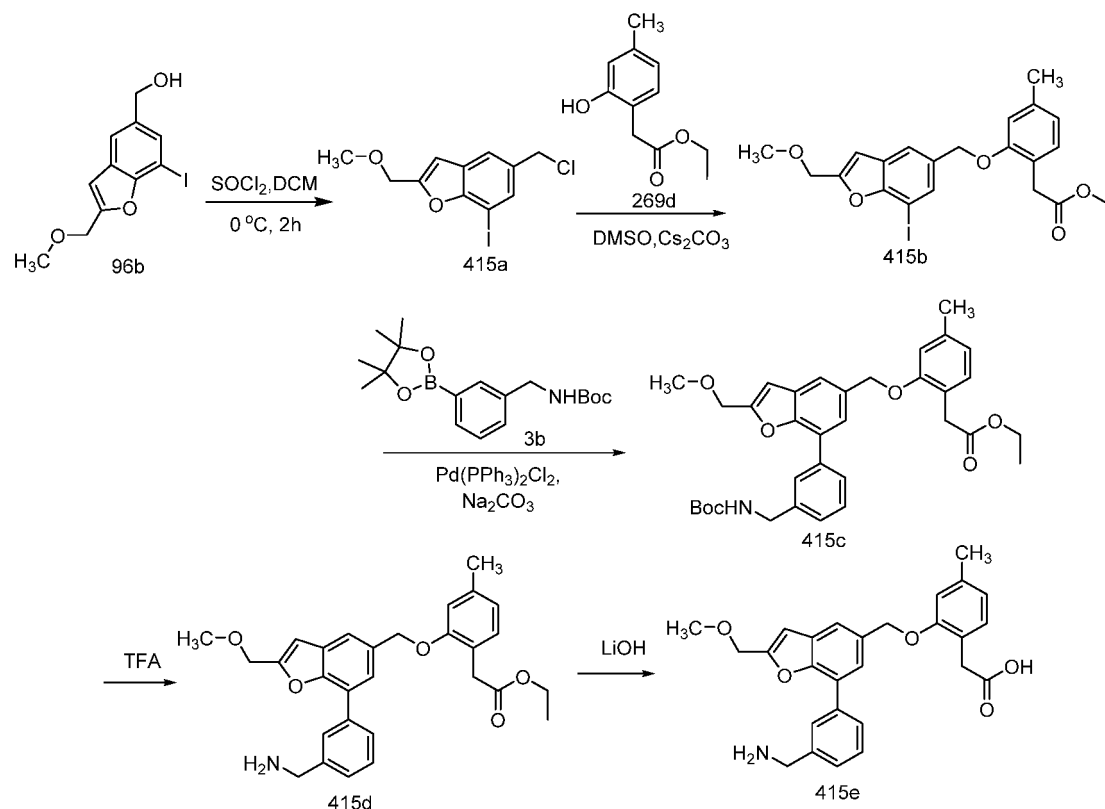
20

30

40

50

【化 4 3 3】



10

20

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(415e)の調製

ステップ1: 5-(クロロメチル)-7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン(415a)の調製

化合物415aは、スキーム257のステップ4に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(1.0g、3.14mmol)から、 0°C で SOCl_2 (0.748g、6.28mmol)を加えて、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、*n*-ヘプタン中1~2% EtOAcによる溶出)によって精製することで、5-(クロロメチル)-7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン(415a)(0.90g、85.71%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.79(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.72(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.08(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.56(s, 2H), 3.34(s, 3H)。

【1743】

ステップ2: 2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(415b)の調製

化合物415bは、スキーム257のステップ6に報告する手順に従って、5-(クロロメチル)-7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン(415a)(0.5g、1.48mmol)から、DMSO(5mL)中の2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(269d)(0.431g、2.22mmol)、 CS_2CO_3 (0.482g、1.48mmol)を使用し、室温で24時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、*n*-ヘプタン中1~3% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル

30

40

50

ル) 酢酸エチル (415b) (0.5 g、68.49%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1744】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415c)の調製

化合物415cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(12.5 mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415b)(0.5 g、1.01 mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(0.505 g、1.51 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.070 g、0.10 mmol)及び水(4 mL)中のNa₂CO₃(0.32 g、3.03 mmol)の溶液を使用し、窒素雰囲気下、90℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中1~3% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415c)(0.30 g、51.3%)をオフホワイトの半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 – 7.65 (m, 3H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1745】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415d)の調製

化合物415dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10 mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415c)(150 mg、0.261 mmol)から、TFA(0.388 mL、5.23 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415d)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 474.20 (M+1)。

【1746】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(415e)の調製

化合物415eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ5 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-

10

20

30

40

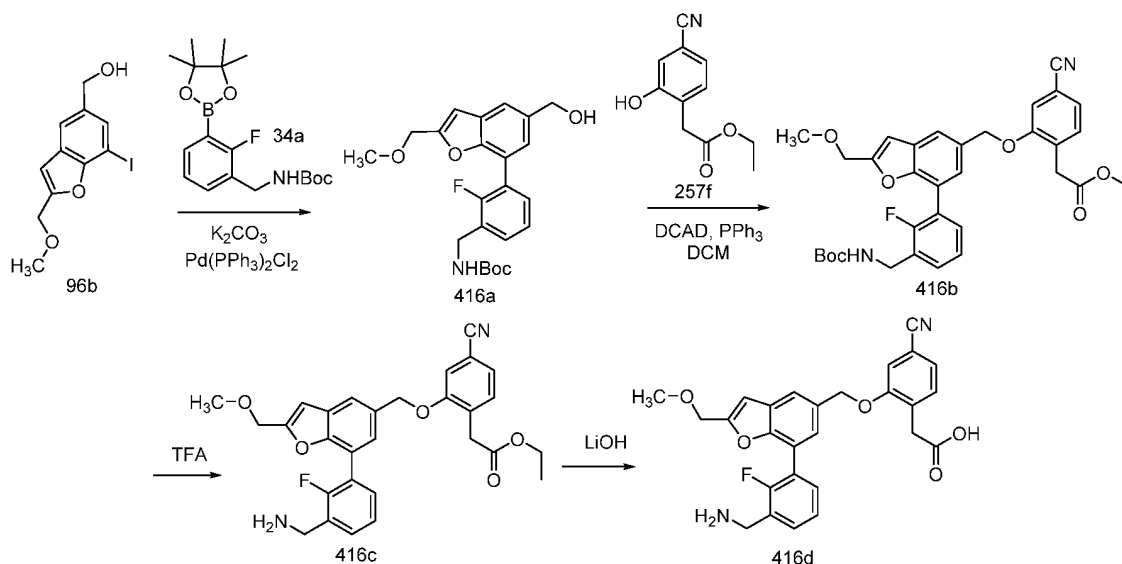
50

2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(415d)(0.262mmol;上記ステップ-4から)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(90mg、2.095mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(415e)(33mg、28%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19(s, 1H), 8.45(s, 3H), 7.96(t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92(dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.09(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.94(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.72(ddd, J = 7.5, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.29(s, 3H); MS(ES⁺): 446.20(M+1); MS(ES⁻): 444.10(M-1); 分析計算値 C₂₇H₂₇NO₅·HCl·H₂O: C, 64.86; H, 6.05; N, 2.80; 実測値: C, 64.48; H, 5.85; N, 2.82.

【1747】

スキーム-416

【化434】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(416d)の調製

ステップ-1: 2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(416a)の調製

化合物416aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(75mL)中の(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(4.0g、12.57mmol)から、2-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(34a)(4.42g、12.57mmol)、水(9mL)中の炭酸カリウム(5.21g、37.7mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1

． 3 2 4 g、1 . 8 8 6 m m o l) を使用し、窒素雰囲気下、1 0 0 °Cで3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、1 2 0 g、ヘキサン中0～5 0 %酢酸エチルによる溶出）によって精製することで、2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(416a)(収量3.54g、収率68%)を薄茶色のゴム状固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.23 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 5.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.16.

10

【1748】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(416b)の調製

化合物416bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20mL)中の2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(416a)(875mg、2.105mmol)から、トリフェニルホスフィン(690mg、2.63mmol)、2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(257f)(360mg、1.754mmol)及びDCM(20mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、966mg、2.63mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40g、ヘキサン中0～30%酢酸エチルによる溶出）によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(416b)(1.41g)をオフホワイトの口ウ状固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

20

30

【1749】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(416c)の調製

化合物416cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (15mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(416b)(230mg、0.382mmol)から、TFA(0.567mL、7.63mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(416c)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES⁺): 503.20 (M+1).

40

【1750】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)

50

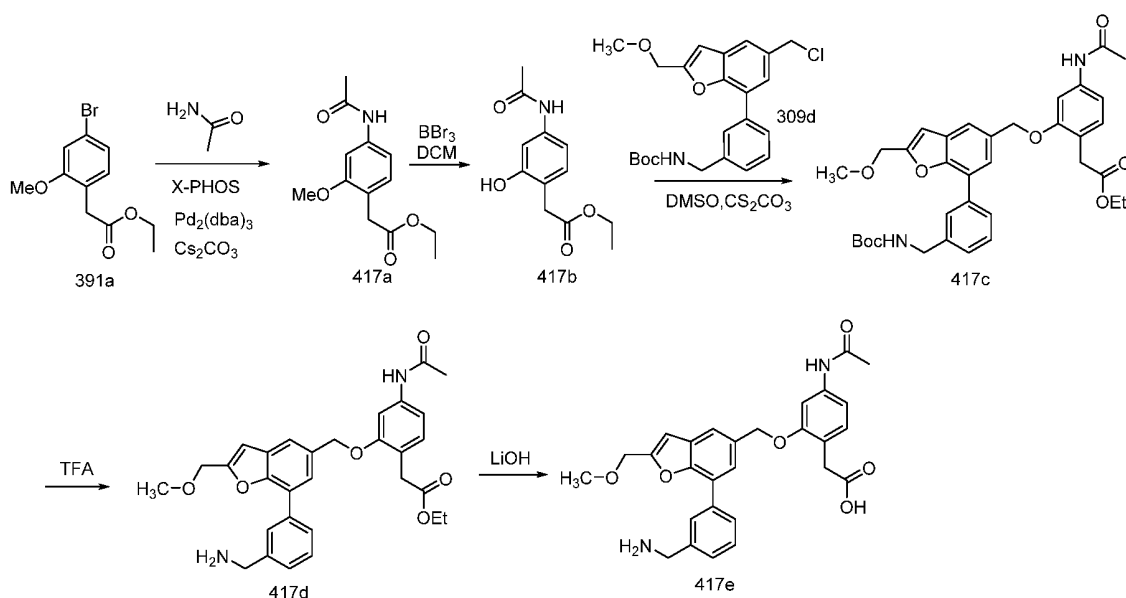
酢酸 (416d) の調製

化合物 416d は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、THF / メタノール (それぞれ 7 mL、1 : 1) 中の 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - シアノフェニル) 酢酸エチル (416c) (0.382 mmol、上記ステップ 3 から) から、水 (7 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (128 mg、3.06 mmol) の溶液を使用し、室温で 20 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - シアノフェニル) 酢酸 (416d) (収量 54 mg、収率 30%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 3H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.72; MS (ES+) : 475.20 (M+1); 分析計算値 C₂₇H₂₃FN₂O₅ · HCl · 1.75 H₂O : C, 59.78; H, 5.11; N, 5.16; Cl, 6.54; 実測値 : C, 59.58; H, 4.73; N, 4.94; Cl, 6.83.

[1751]

スキーム 417

[化435]



2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (417e) の調製

ステップ 1 : 2 - (4 - アセトアミド - 2 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (417a) の調製

化合物 417a は、スキーム 224 のステップ 1 に報告する手順に従って、ジオキサン (52.5 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (391a) (3.5 g、12.81 mmol) から、アセトアミド (1.53 g、25.90 mmol)、(注 : アセトアミドは、使用前に P₂O₅ で乾燥させた)、Cs₂CO₃ (12.52 g、38.42 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6' - トリイソプロピ

ルビフェニル-2-イル)ホスフィン(X-PHOS)(2.74g、5.74mmol)、Pd₂(dba)₃(1.76g、1.92mmol)を使用し、105~110℃で6時間加熱した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中25%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(417a)(2.5g、78%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.07(s, 1H), 4.04(q, J = 7.1, Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.50(s, 2H), 2.01(s, 3H), 1.17(t, J = 7.1, Hz, 3H); MS(ES+): 252.1(M+1); (ES-) 250.1(M-1).

[1752]

ステップ-2: 2-(4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)の調製

化合物417bは、スキーム-257のステップ-5に報告する手順に従って、ジクロロメタン(7mL)中の2-(4-アセトアミド-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(417a)(350mg、1.39mmol)から、三臭化ホウ素(0.6mL、1.395g、5.57mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中25%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)(240mg、73%)を油状の塊として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78(s, 1H), 9.50(s, 1H), 7.28(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83(dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.04(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45(s, 2H), 2.01(s, 3H), 1.27-1.11(t, 3H).

[1753]

ステップ-3: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(417c)の調製

化合物417cは、スキーム-257のステップ-6に報告する手順に従って、3-(5-(クロロメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(309d)(0.45g、1.08mmol)から、DMSO(4.5mL)中の2-(4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)(0.385g、1.62mmol)、CS₂CO₃(0.351g、1.08mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中70~75%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(417c)(0.3g、46%)を濃厚なシロップ状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94(s, 1H), 7.74(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.41(m, 4H), 7.30(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.03(m, 2H), 6.99(s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.57(s, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.33(s, 2H), 2.03(s, 3H), 1.39(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H). MS(ES+): 617.2(M+1), (ES-): 615.2(M-1).

[1754]

ステップ-4: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル

ル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (417d) の調製

化合物 417d は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2 - (4-アセトアミド-2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (417c) (250 mg、0.405 mmol) から、TFA (0.602 mL、8.11 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2 - (4-アセトアミド-2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (417d) を得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+) : 517.20 (M + 1).

10

【1755】

ステップ-5 : 2 - (4-アセトアミド-2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (417e) の調製

化合物 417e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 5 mL) 中の 2 - (4-アセトアミド-2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (417d) (0.381 mmol ; 上記ステップ-4 から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (131 mg、3.05 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2 - (4-アセトアミド-2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (417e) (収量 32 mg、収率 17%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS (ES+) : 489.20 (M + 1); MS (ES-) : 487.15 (M - 1); 分析計算値 C₂₈H₂₈N₂O₆ · HCl · 3H₂O : C, 58.08; H, 6.09; N, 4.84; Cl, 6.12; 実測値 : C, 58.19; H, 5.89; N, 4.88; Cl, 6.37.

20

30

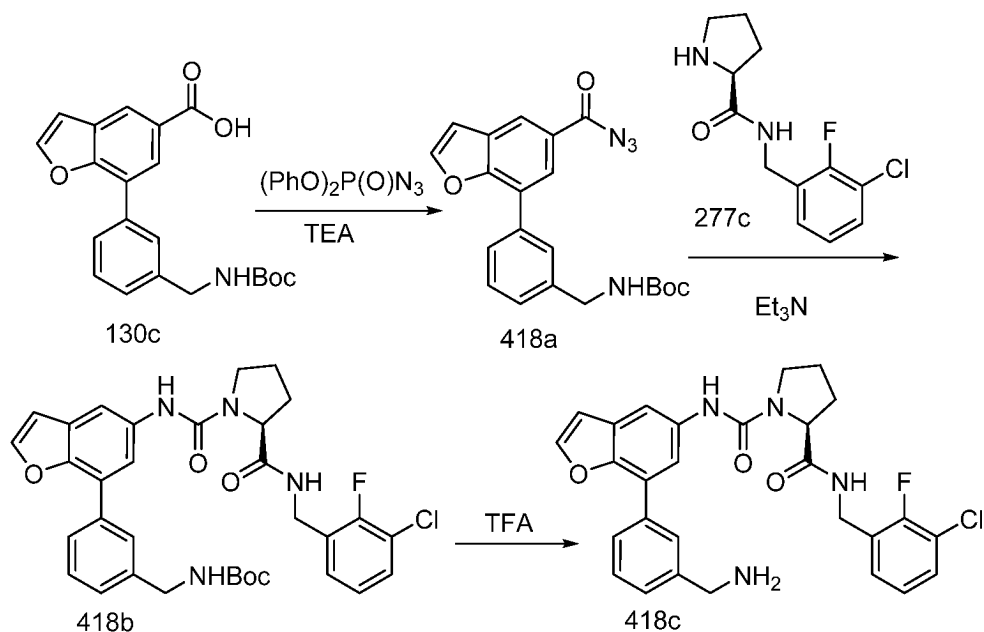
【1756】

スキーム-418

40

50

【化 4 3 6】



10

20

(S)-N1-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(418c)の調製

ステップ-1: 3-(5-(アジドカルボニル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(418a)の調製

化合物418aは、スキーム-143のステップ-1に報告する手順に従って、トルエン(15mL)中の7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-カルボン酸(130c)(1g、2.72mmol)から、トリエチルアミン(0.379μL、2.72mmol)、ジフェニルリン酸アジド(0.607mL、2.72mmol)を使用し、室温で25時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、4g、DCMによる溶出)によって精製することで、3-(5-(アジドカルボニル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(418a)(収量0.8g、収率75%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79-7.68(m, 2H), 7.47(q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36(t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.23(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.76(s, 1H), 4.24(d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.41(s, 9H).

30

【1757】

40

ステップ-2: (S)-3-(5-(2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(418b)の調製

トルエン(10mL)中の3-(5-(アジドカルボニル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(418a)(80mg、0.204mmol)の溶液を還流下で1.5時間加熱し、室温まで冷却し、THF(5mL)中の(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(277c)(52mg、0.204mmol)の溶液、トリエチルアミン(0.057mL、0.408mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80

50

を0～50%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-3-(5-(2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(418b)(収量117mg、0.188mmol、収率92%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 3H), 7.53 – 7.21 (m, 5H), 7.20 – 7.06 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.29 (m, 3H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 1H), 3.50 (q, J = 8.5, 7.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.79 (m, 3H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+): 643.2 (M+Na).

[1758]

ステップ-3: (S)-N1-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキサミド(418c)の調製

化合物418cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(3mL)中の(S)-3-(5-(2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(418b)(117mg、0.188mmol)から、TFA(0.290mL、3.77mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-N1-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキサミド(418c)(収量45mg、収率46%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.66 (dt, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 11.3, 7.6 Hz, 1H), 2.01 – 1.80 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.77. MS (ES+): 521.2 (M+1); (ES-): 519.1 (M-1), 555.1 (M+Cl); 分析計算値C₂₈H₂₆ClFN₄O₃·HCl·2H₂O: C, 56.67; H, 5.26; Cl, 11.95; N, 9.44; 実測値: C, 56.67; H, 5.08; Cl, 11.95; N, 9.34.

[1759]

スキーム-419

10

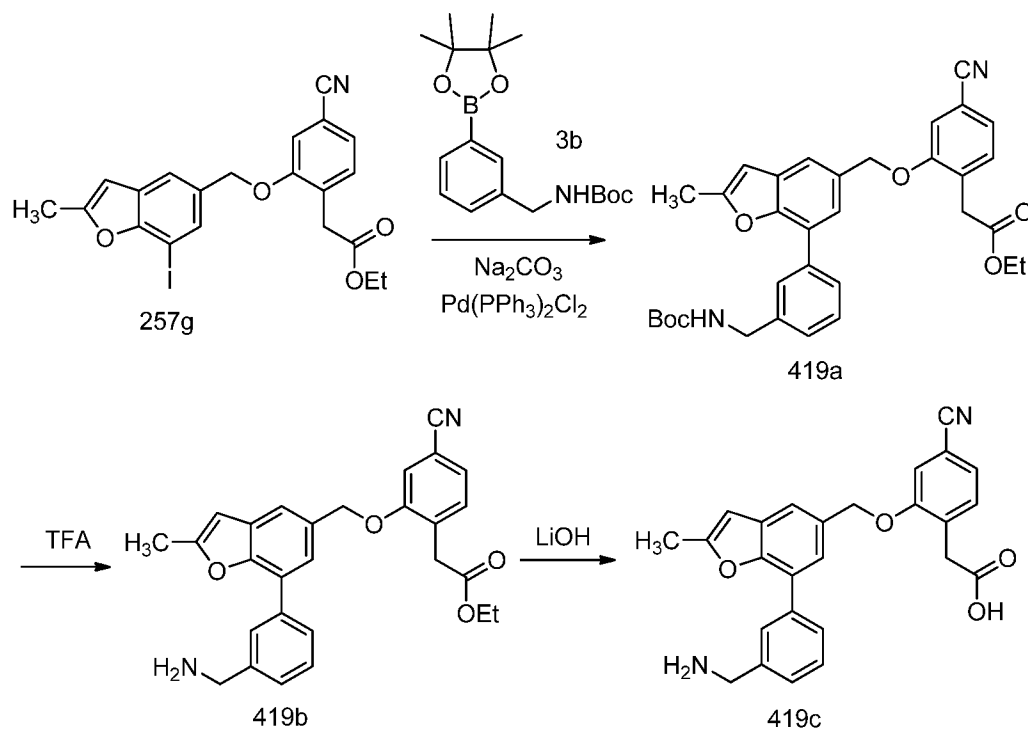
20

30

40

50

【化 4 3 7】



10

20

2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(419c)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(419a)の調製

化合物 419a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、アセトニトリル (24 mL) 中の 2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (257 g) (1.2 g、2.52 mmol) から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (3b) (1.0 g、3.02 mmol)、水 (1.2 mL) 中の Na_2CO_3 (0.668 g、6.31 mmol) の溶液、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.265 g、0.378 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、90℃で4時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中40%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル (419a) (550 mg、40%) を油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 4H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): (553.2); (ES-): (M-1).

30

40

【1760】

ステップ-3: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(419b)の調製

50

化合物 419b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (419a) (320 mg、0.577 mmol) から、TFA (0.857 mL、11.54 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (419b) を得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+) : 455.20 (M+1)

【1761】

ステップ-4 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸 (419c) の調製

化合物 419c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 5 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (419b) (0.577 mmol ; 上記ステップ-3 から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (198 mg、4.62 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0 ~ 0:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸 (419c) (11 mg、4%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, D₂O 交換) δ 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.48 (d, J = 1.0 Hz, 3H); MS (ES+) : 427.10 (M+1).

【1762】

スキーム-420

10

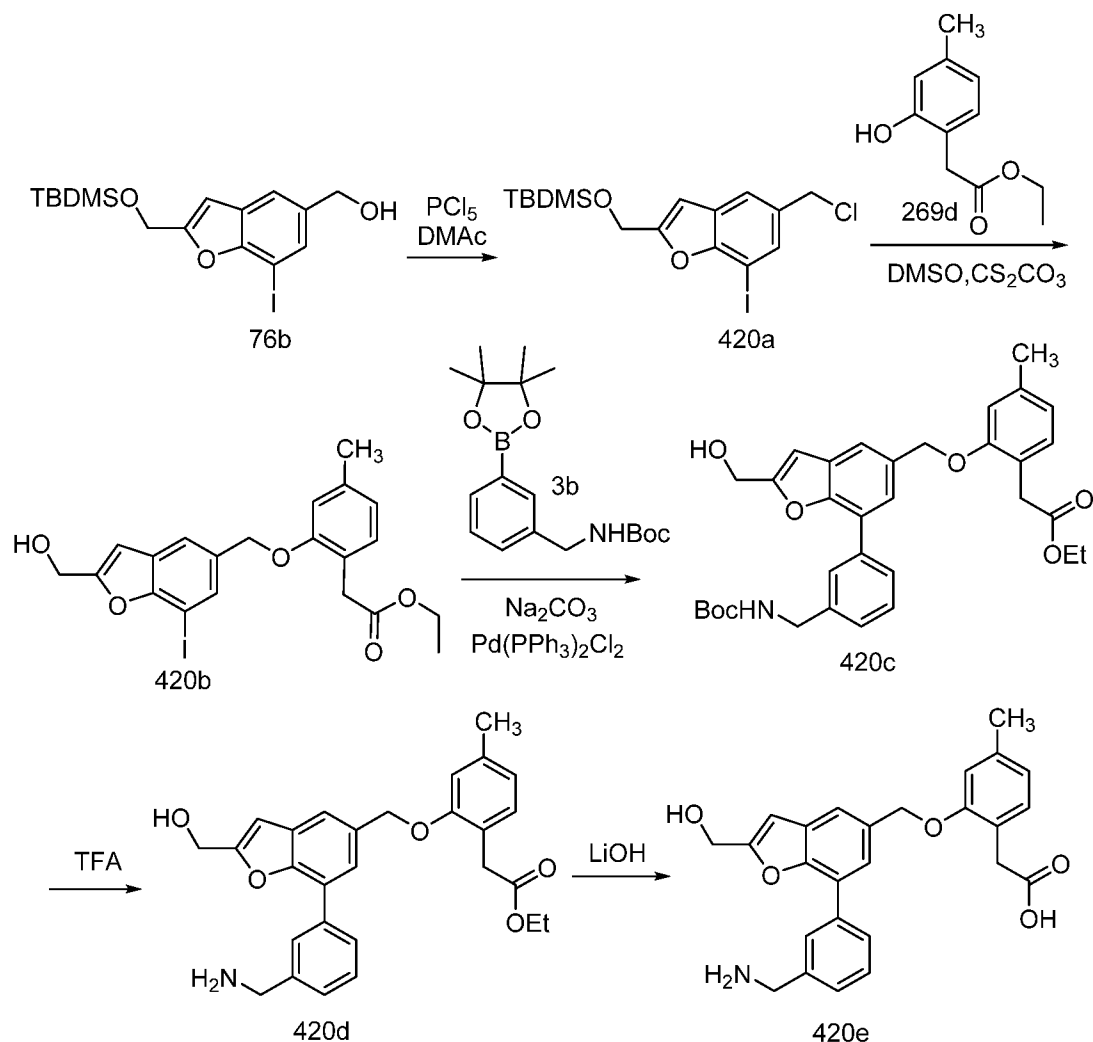
20

30

40

50

【化 4 3 8】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(420e)の調製

ステップ1: tert-ブチル((5-(クロロメチル)-7-ヨードベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ジメチルシラン(420a)の調製

0℃まで冷却したDMAc(396mL)中の2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メタノール(76b)(11.5g、27.49mmol)の溶液に、 PCl_5 (8.58g、41.21mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷水(200mL)中に注ぎ入れ、 NaHCO_3 飽和水溶液(200mL)で塩基性化した。水層を酢酸エチル(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘプタン中5%EtOAc)によって精製して、tert-ブチル((5-(クロロメチル)-7-ヨードベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ジメチルシラン(420a)(6.0g、75%)を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64(d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.57(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.85(s, 1H), 4.71(s, 2H), 4.70(s, 2H), 0.76(s, 9H), 0.00(s, 6H)。

【1763】

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

5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(420b)の調製

化合物420bは、スキーム-257のステップ-6に報告する手順に従って、tert-ブチル((5-(クロロメチル)-7-ヨードベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ジメチルシラン(420a)(1.09g、3.379mmol)から、DMSO(21mL)中の2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(269d)(0.78g、4.01mmol)Cs₂CO₃(2.20g、6.75mmol)を使用し、室温で18時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中15%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(420b)(1.0g、65.53%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.08(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91(s, 2H), 6.73(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.57(t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.60(d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 2.29(s, 3H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1764】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(420c)の調製

化合物420cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(25mL)中の2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(420b)(1.0g、2.08mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(1.03g、3.12mmol)、水(1.2mL)中のNa₂CO₃(0.66g、6.24mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.14g、0.20mmol)を使用し、窒素雰囲気下、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中40%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチルエチル(420c)(570mg、49%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82-7.68(m, 2H), 7.63(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.43(m, 3H), 7.30(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.73(d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.51(t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.60(d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.30(s, 3H), 1.39(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1765】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(420d)の調製

化合物420dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の2-(2-(7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(420c)(390mg、0.697mmol)から

、TFA (1.035 mL、13.94 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (420d) を得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+) : 460.20 (M+1) .

【1766】

ステップ-5 : 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (420e) の調製

化合物 420e は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 5 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (420d) (0.680 mmol ; 上記ステップ-4 から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (233 mg、5.44 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (420e) (69 mg、24%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.29 (s, 3H) ; MS (ES+) : 432.20 (M+1) ; MS (ES-) : 430.15 (M-1) ; 分析計算値 C₂₆H₂₅NO₅ · HCl · H₂O : C, 63.09 ; H, 5.91 ; N, 2.83 ; Cl, 7.09 ; 実測値 : C, 63.00 ; H, 5.79 ; N, 2.88 ; Cl, 7.09 .

【1767】

スキーム-421

10

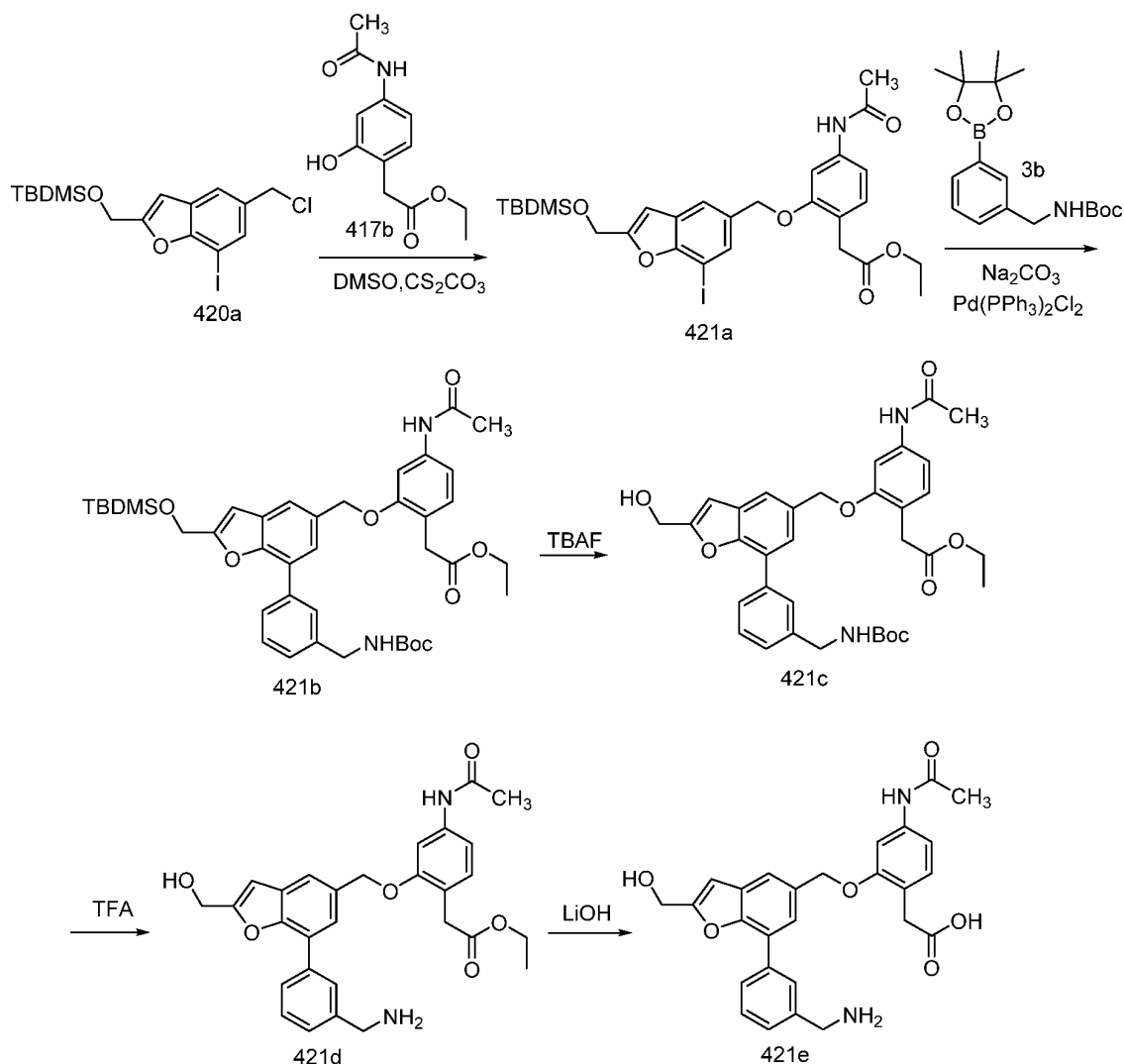
20

30

40

50

【化 4 3 9】



2-((4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(421e)の調製
 ステップ1: 2-((4-アセトアミド-2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421a)の調製

化合物421aは、スキーム257のステップ6に報告する手順に従って、tert-ブチル((5-(クロロメチル)-7-ヨードベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ジメチルシラン(420a)(0.215g、0.492mmol)から、DMSO(2mL)中の2-((4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)(0.13g、0.55mmol)、 Cs_2CO_3 (0.24g、0.736mmol)を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中25%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((4-アセトアミド-2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421a)0.24g、0.736mmol(0.12g、38%)を暗褐色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.10(s, 2H), 6.96(s, 1H), 5.07(s, 2H), 4

. 83 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 6H).

【1768】

ステップ-2: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421b)の調製

化合物421bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(3mL)中の2-(4-アセトアミド-2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421a)(0.12g、0.22mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(0.09g、0.34mmol)、水(2mL)中のNa₂CO₃(0.07g、0.68mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.016g、0.022mmol)を使用し、窒素雰囲気下、90℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中50%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421b)(101mg、93%)を薄茶色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

【1769】

ステップ-3: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421c)の調製

THF(10mL)中の2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421b)(90mg、0.126mmol)の溶液に、0℃でTBAF(THF中1M)(0.157mL、0.157mmol)を加え、1.5時間かけて室温まで温めた。反応混合物をNH₄Cl飽和溶液(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、4g、ヘキサン中酢酸エチル/MeOH(9:1)を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421c)(収量61mg、収率81%)を透明な油として得た。MS(ES⁺): 625.25 (M+Na).

【1770】

ステップ-4: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(421d)の調製

化合物 421d は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (7 mL) 中の 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (421c) (55 mg、0.091 mmol) から、TFA (0.136 mL、1.825 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (421d) を得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+) : 503.20 (M+1) .

【1771】

ステップ-5 : 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (421e) の調製

化合物 421e は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 3 mL) 中の 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (421d) (0.084 mmol ; 上記ステップ-4 から) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (29 mg、0.627 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0 ~ 0:1) による溶出] によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (421e) (12 mg、30%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.53 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.03 (s, 3H) ; MS (ES+) : 475.20 (M+1) ; MS (ES-) : 473.20 (M-1) .

【1772】

スキーム-422

10

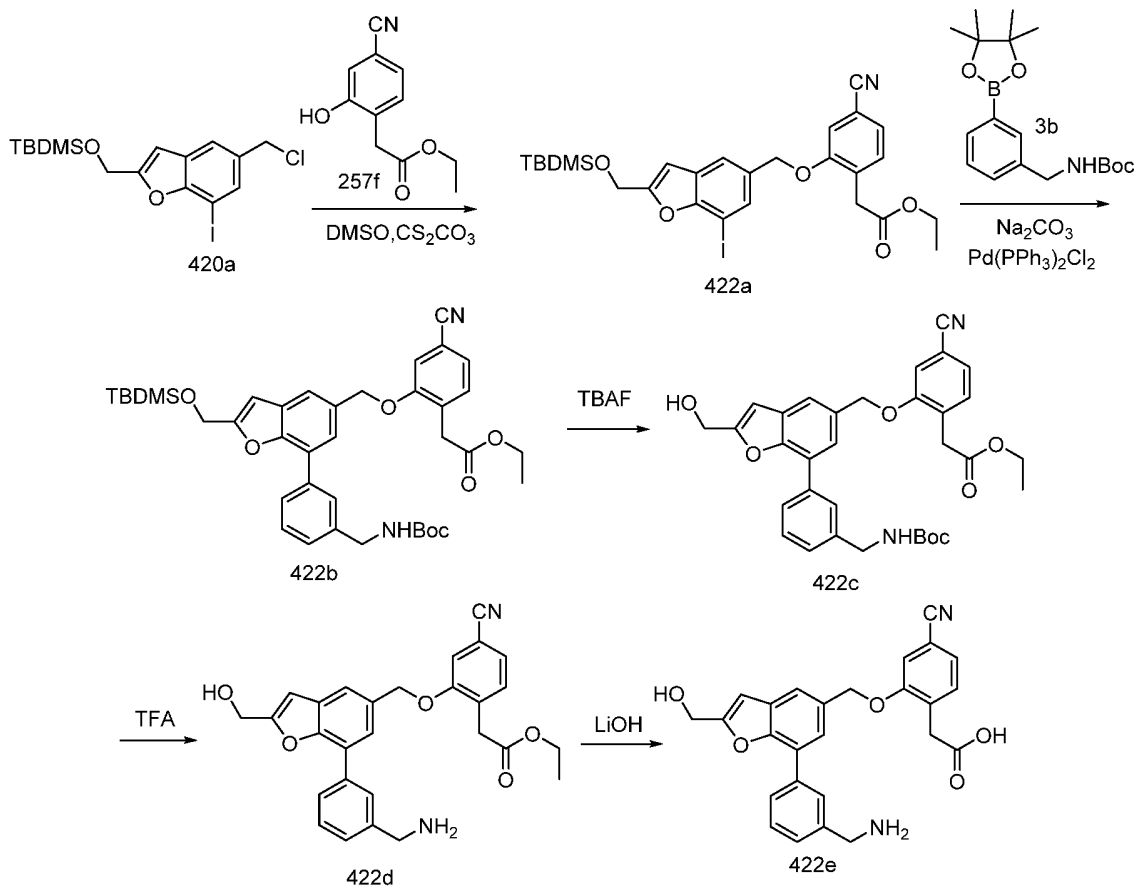
20

30

40

50

【化 4 4 0】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(422e)の調製

ステップ-1: 2-((2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422a)の調製

化合物422aは、スキーム-257のステップ-6に報告する手順に従って、tert-ブチル((5-(クロロメチル)-7-ヨードベンゾフラン-2-イル)メトキシ)ジメチルシラン(420a)(4.0g、9.16mmol)から、DMSO(40mL)中の2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(257f)(2.82g、13.74mmol)、 Cs_2CO_3 (8.95g、27.48mmol)を使用し、室温で18時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中15%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((2-((2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422a)(1.0g、13.36%)を薄黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58(d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 6.85(s, 1H), 5.08(s, 2H), 4.70(s, 2H), 3.88(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.58(s, 2H), 0.92(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.76(s, 9H), 0.00(s, 6H); MS(ES+): 605.5(M+1), (ES-): 604.5(M-1).

【1773】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミ

ノ)メチル)フェニル)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422b)の調製

化合物422bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(25mL)中の2-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422a)(1.0g、1.65mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(1.03g、3.12mmol)、水(5mL)中のNa₂CO₃(0.66g、6.24mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.14g、0.20mmol)を使用し、窒素雰囲気下、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中40%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422b)(620mg、54.86%)を薄黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.69(m, 2H), 7.64(dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 2H), 7.55-7.40(m, 4H), 7.30(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 5.29(s, 2H), 4.83(s, 2H), 4.25-4.16(m, 2H), 3.89(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 1.38(s, 9H), 0.93(t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89(s, 9H), 0.10(s, 6H).

【1774】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422c)の調製

化合物422cは、スキーム-421のステップ-3に報告する手順に従って、THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422b)(220mg、0.321mmol)から、TBAF(THF中1M)(0.402mL、0.402mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、4g、ヘキサン中0~50%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422c)(収量151mg、収率82%)を無色の油として得た。

【1775】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79-7.67(m, 2H), 7.64(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.52-7.38(m, 5H), 7.30(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.85(d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.51(t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.60(d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.23(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 1.38(s, 9H), 0.94(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 593.20(M+Na).

【1776】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(

4 2 2 d) の調製

化合物 4 2 2 d は、スキーム－1 のステップ－5 に報告する手順に従って、DCM (7 mL) 中の 2－(2－((7－(3－((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル)－2－(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ)－4－シアノフェニル) 酢酸エチル (4 2 2 c) (130 mg、0.228 mmol) から、TFA (0.338 mL、4.56 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル)－2－(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ)－4－シアノフェニル) 酢酸エチル (4 2 2 d) を得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS (ES+) : 471.20 (M+1) .

【1777】

ステップ－5 : 2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル)－2－(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ)－4－シアノフェニル) 酢酸 (4 2 2 e) の調製

化合物 4 2 2 e は、スキーム－1 のステップ－6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 5 mL) 中の 2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル)－2－(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ)－4－シアノフェニル) 酢酸エチル (4 2 2 d) (0.228 mmol ; 上記ステップ－4 から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (69 mg、1.6 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2－(2－((7－(3－(アミノメチル) フェニル)－2－(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン－5－イル) メトキシ)－4－シアノフェニル) 酢酸 (4 2 2 e) (41 mg、41%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 – 7.97 (m, 1H), 7.94 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.53 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.68 (s, 2H) ; MS (ES+) : 443.10 (M+1) ; 分析計算値 C₂₆H₂₂N₂O₅·HCl ·0.9 H₂O : C, 63.07 ; H, 5.05 ; N, 5.66 ; Cl, 7.16 ; 実測値 : C, 63.12 ; H, 4.85 ; N, 5.50 ; Cl, 6.97 .

【1778】

スキーム－423

10

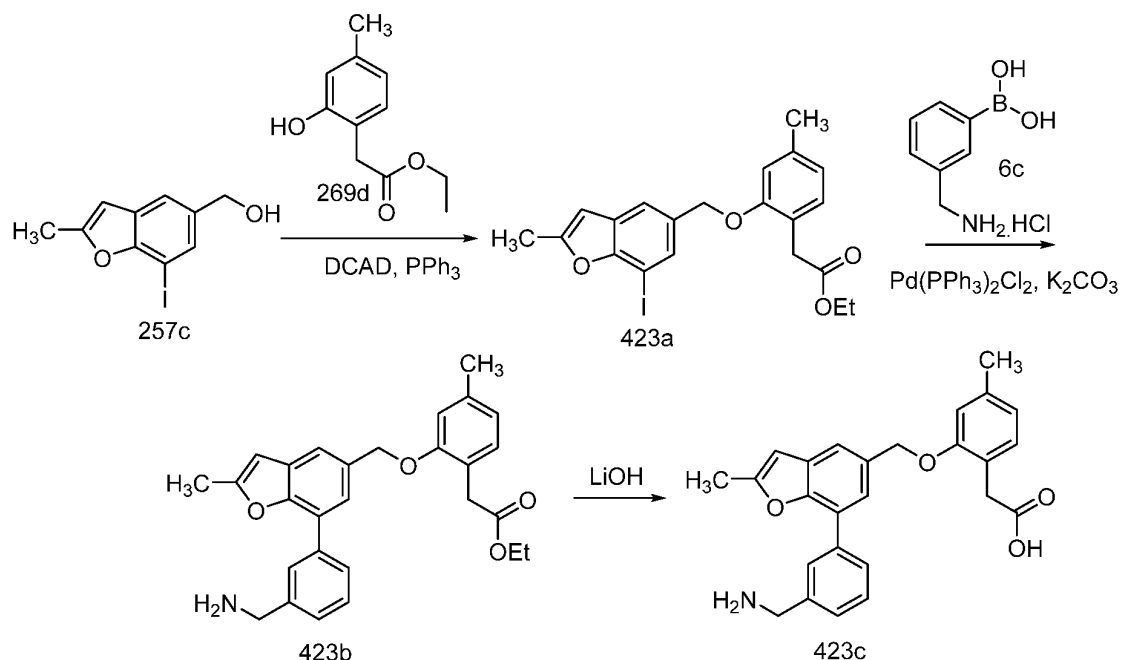
20

30

40

50

【化 4 4 1】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(423c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(423a)の調製

化合物423aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(40mL)中の(7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メタノール(257c)(1.5g、5.21mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.775g、6.77mmol)2-((2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(269d)(1.315g、6.77mmol)及び(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.485g、6.77mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~8%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(423a)(収量1.85g、収率77%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07(d, 1H), 6.91(d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.76-6.70(m, 2H), 5.09(s, 2H), 4.01(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 2.48(d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS: 487.00(M+Na).

【1779】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(423b)の調製

化合物423bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(25mL)中の2-((2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(423a)(1.8g、3.88mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(1.09g、5.82mmol)、水(4mL)中のK₂CO₃(1.607g、11.63mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.408g、0.582mmol)を使用して、調製した。

mol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、DCM中0～5% MeOHによる溶出〕によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(423b) (収量1.05g、収率61%)を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.71 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.72 (ddd, J = 7.4, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.47 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 444.20 (M+1).

【1780】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(423c)の調製

化合物423cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (10mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(423b) (500mg、1.127mmol)から、水(10mL)中の水酸化リチウム水和物(386mg、9.02mmol)の溶液を使用し、16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C18 100g、0.1% HCl含有H₂O中0～60% MeCNによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(423c) (408mg、87%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.92 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 6.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS (ES+): 416.20 (M+1); MS (ES-): 414.20 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₅NO₄·HCl·0.5H₂O: C, 67.75; H, 5.90; N, 3.04; Cl, 7.69; 実測値: C, 67.66; H, 6.04; N, 3.01; Cl, 7.53.

【1781】

スキーム-424

10

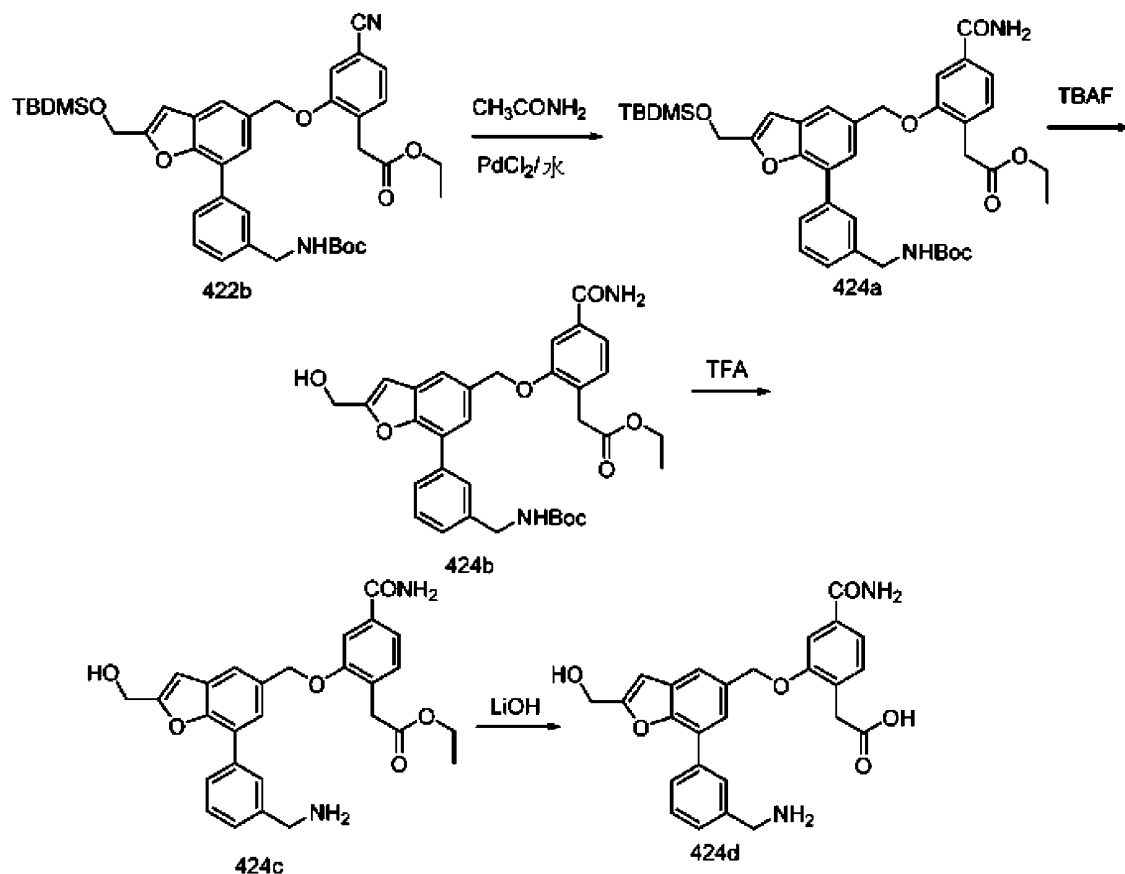
20

30

40

50

【化 4 4 2】



10

20

2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-(hydroxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-carbamoylphenyl)butanoic acid ethyl ester (424a) の調製

30

化合物 424a は、スキーム 238 のステップ 1 に報告する手順に従って、THF (15 mL) 及び水 (1.2 mL) 中の 2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-(hydroxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-carbamoylphenyl)butanoic acid ethyl ester (422b) (300 mg、0.438 mmol) から、アセトアミド (155 mg、2.63 mmol)、塩化パラジウム (II) (23 mg、0.131 mmol) を使用し、室温で 18 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中メタノールを 0~5% で用いる溶出) によって精製することで、2-((2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-2-(hydroxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-(4-carbamoylphenyl)butanoic acid ethyl ester (424a) (収量 76 mg、収率 25%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.31 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.90 - 6.89 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.9

40

50

0 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

【1782】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424b)の調製

化合物424bは、スキーム-421のステップ-3に報告する手順に従って、THF(10mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424a)(70mg、0.100mmol)から、TBAF(33mg、0.124mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、4g、ジクロロメタン中0~50%メタノールによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424b)(収量58mg、収率99%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 5.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.02 - 0.93 (m, 3H); MS: 611.20 (M+Na).

【1783】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424c)の調製

化合物424cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(7mL)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424b)(52mg、0.088mmol)から、TFA(0.131mL、1.767mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424c)(92mg)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 489.10 (M+1).

【1784】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(424d)の調製

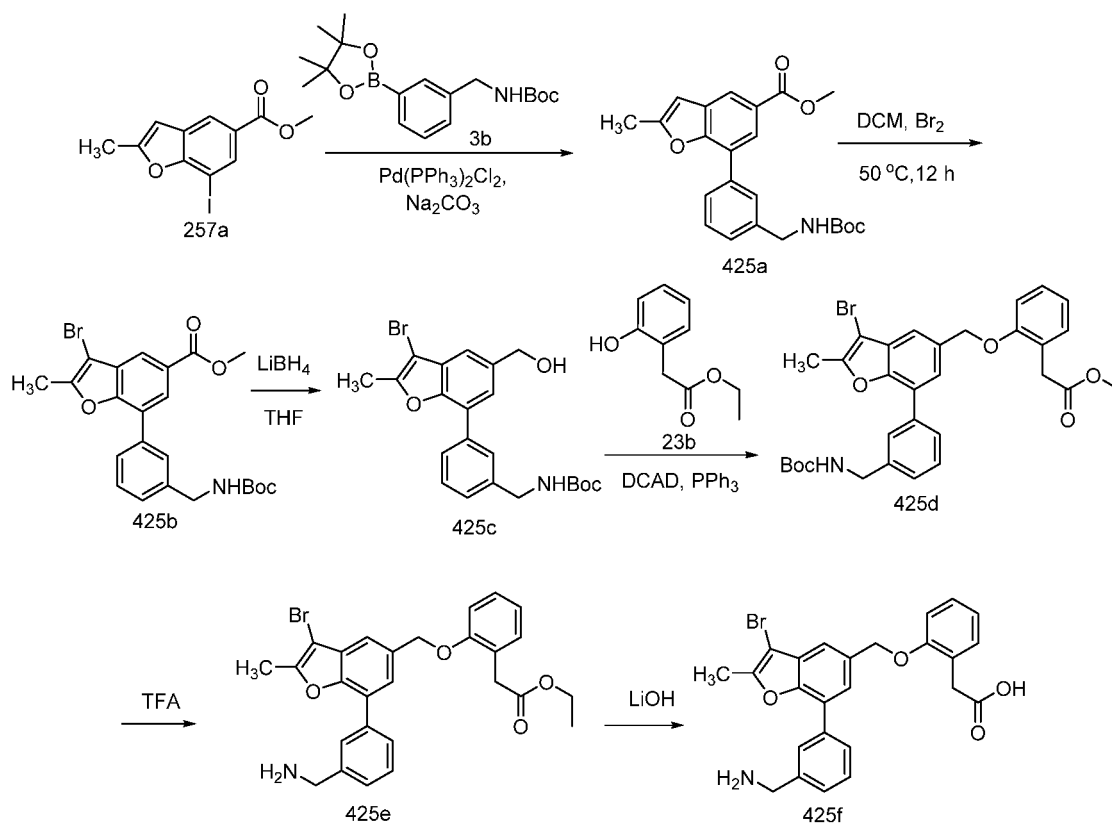
化合物424dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ5mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(424c)(0.08mmol; 上記ステップ-3から)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(27mg、0.640mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって

精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(424d)(3mg、7%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02-7.93(m, 3H), 7.69(s, 1H), 7.66-7.55(m, 3H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.44(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.28(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.51(t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.64-4.58(m, 2H), 4.14(s, 2H), 3.62(s, 2H); MS(ES⁺): 461.10(M+1)。

【1785】

スキーム-425

【化443】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-ブromo-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(425f)の調製

ステップ1: 7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(425a)の調製

化合物425aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(60mL)中の7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル(257a)(3.0g、9.49mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(3.79g、11.38mmol)、水(6.0mL)中のNa₂CO₃(3.01g、28.47mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.33g、1.89mmol)を使用し、窒素雰囲気下し、90℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中0~40%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、7-(3-((tert-ブト

キシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (425a) (2.1 g、56%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 1H), 6.80 (td, J = 6.1, 1.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.09 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

【1786】

ステップ-2: 3-ブromo-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (425b) の調製

DCM (300 mL) 中の7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (425a) (10.0 g、25.28 mmol) の溶液に、室温でBr₂ (4.04 g、25.28 mmol) を加え、50℃で12時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液 (300 mL) 中に注ぎ入れ、DCM (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン中0~40%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、3-ブromo-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (425b) (4.0 g、34%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

【1787】

ステップ-3: 3-(3-ブromo-5-(ヒドロキシメチル) - 2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (425c) の調製

化合物425cは、スキーム-76のステップ-2に報告する手順に従って、THF (160 mL) 中の3-ブromo-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (425b) (10.0 g、25.28 mmol) から、LiBH₄ (4.04 g、25.28 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、n-ヘプタン中40%EtOAcによる溶出] によって精製することで、3-(3-ブromo-5-(ヒドロキシメチル) - 2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (425c) (3.3 g、87%) を油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

【1788】

ステップ-4: 2-(2-((3-ブromo-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (425d) の調製

化合物425dは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (75 mL) 中の3-(3-ブromo-5-(ヒドロキシメチル) - 2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸tert-ブチル (425c) (3.3 g、7.39 mmol) から、トリフェニルホスフィン (2.52 g、9.61 mmol)、2-(2

10

20

30

40

50

ーヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (1.732 g、9.61 mmol) 及び DCM (60 mL) 中の (E) - ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス (4-クロロベンジル) (DCAD、3.53 g、9.61 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 20% 酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2- (2- ((3-ブロモ-7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (425d) (収量 3.40 g、収率 76%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.51 - 2.49 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1789】

ステップ-5: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (425e) の調製

化合物 425e は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2- (2- ((3-ブロモ-7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (425d) (250 mg、0.411 mmol) から、TFA (0.61 mL、8.22 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (425e) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 509.10 (M+1).

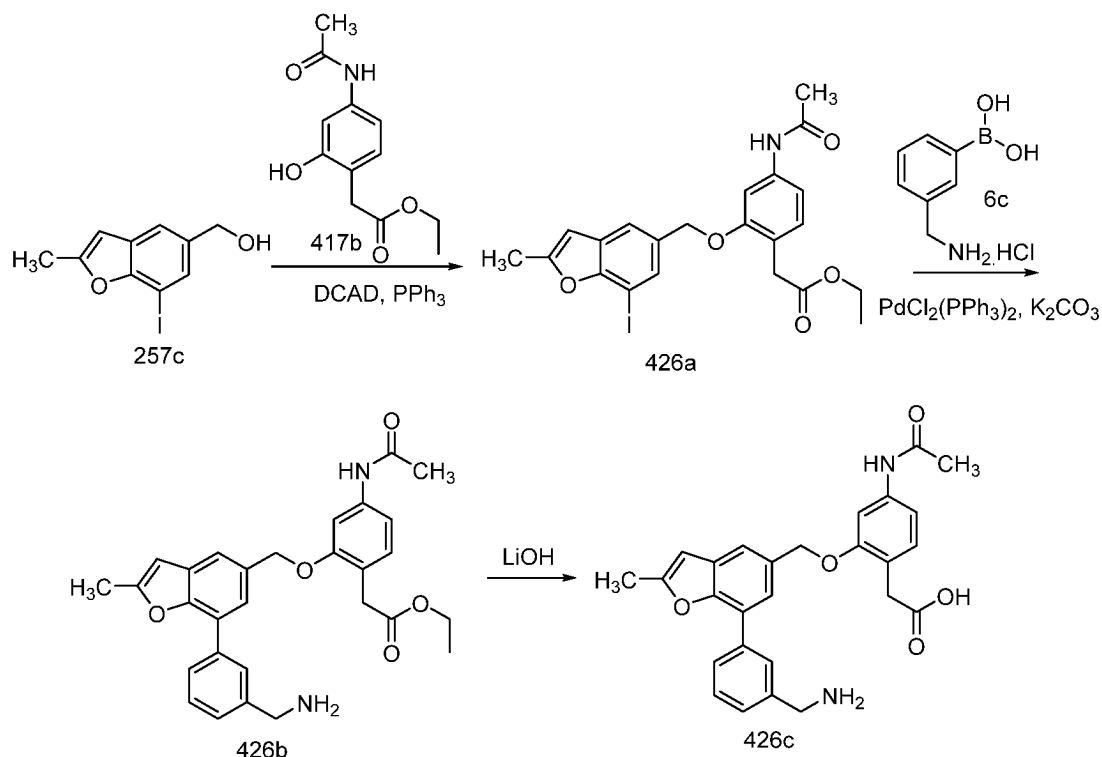
【1790】

ステップ-6: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (425f) の調製

化合物 425f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF / メタノール (それぞれ 7 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (425e) (0.411 mmol、上記ステップ-5 から) から、水 (7 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (141 mg、3.29 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0 ~ 0:1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -3-ブロモ-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (425f) (91 mg、46%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 3H), 7.98 - 7.93 (m, 1H), 7.90 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) : 480.10 (M+1); MS (ES-) : 478.05 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₂BrNO₄·HCl·H₂O: C, 56.14; H, 4.71; N, 2.62; Cl, 6.63; 実測値: C, 56.17; H, 4.67; N, 2.58; Cl, 6.49.

【1791】

スキーム－４２６
【化４４４】



２－（４－アセトアミド－２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４２６ｃ）の調製

ステップ１：２－（４－アセトアミド－２－（（７－ヨード－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４２６ａ）の調製

化合物４２６ａは、スキーム－２３のステップ－２に報告する手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（７－ヨード－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メタノール（２５７ｃ）（４８６ｍｇ、１．６８６ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（５７５ｍｇ、２．１９２ｍｍｏｌ）、２－（４－アセトアミド－２－ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（４１７ｂ）（４００ｍｇ、１．６８６ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボン酸ビス（４－クロロベンジル）（ＤＣＡＤ、８０５ｍｇ、２．１９２ｍｍｏｌ）を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、８０ｇ、ヘキサン中０～１００％酢酸エチルによる溶出）によって精製することで、２－（４－アセトアミド－２－（（７－ヨード－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４２６ａ）（収量４７２ｍｇ、収率５５％）を得た。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆）δ ９．９２（*s*，１Ｈ），７．６３（*d*，*J*＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（*d*，*J*＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（*s*，１Ｈ），７．１１－７．０９（*m*，２Ｈ），６．７３（*d*，*J*＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（*s*，２Ｈ），４．０１（*q*，*J*＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（*s*，２Ｈ），２．４８（*d*，*J*＝１．３Ｈｚ，３Ｈ），２．０２（*s*，３Ｈ），１．０８（*t*，*J*＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）；MS（ES⁺）：５０８．００（*M*＋１）。

【１７９２】

ステップ２：２－（４－アセトアミド－２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４２６ｂ）の調製

化合物 426b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 2- (4-アセトアミド-2- ((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (426a) (450 mg、0.887 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (249 mg、1.331 mmol)、水 (4 mL) 中の K_2CO_3 (368 mg、2.66 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (93 mg、0.133 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ジクロロメタン中 0~12% メタノールによる溶出) によって精製することで、2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (426b) (収量 258 mg、収率 60%) を薄黄色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.48 (d, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 487.20 (M+1).

【1793】

ステップ-3: 2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (426c) の調製

化合物 426c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (10 mL) 中の 2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (426b) (240 mg、0.493 mmol) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (169 mg、3.95 mmol) の溶液を使用し、16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー (C-18、0.1% HCl 含有 H_2O 中 0~100% MeCN による溶出) によって精製することで、2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (426c) (157 mg、69%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, D_2O 交換) δ 10.00 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.46 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H); MS (ES+): 459.20 (M+1); MS (ES-): 457.15 (M-1); 分析計算値 $C_{27}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 62.67; H, 5.75; N, 5.41; Cl, 6.85; 実測値: C, 62.86; H, 5.58; N, 5.28; Cl, 6.79.

【1794】

スキーム-427

10

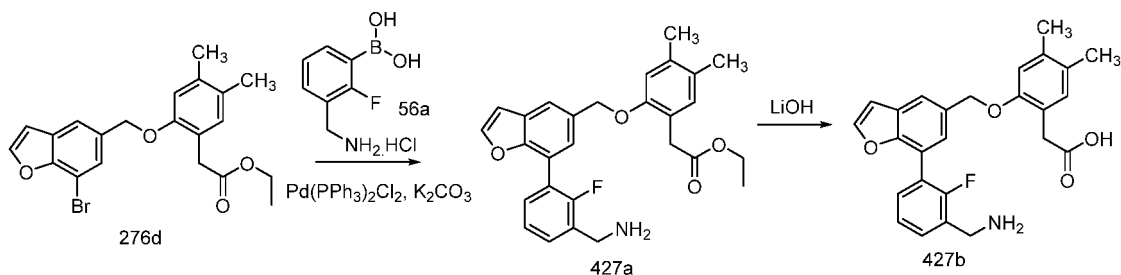
20

30

40

50

【化 4 4 5】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(427b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(427a)の調製

化合物427aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(276d)(400mg、0.959mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(295mg、1.438mmol)、水(0.5mL)中の K_2CO_3 (397mg、2.88mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(101mg、0.144mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(427a)(収量232mg、収率52%)を透明な油として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.03(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59(td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.45(td, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.31(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94(d, J = 2.7 Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.53(s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.13(s, 3H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) δ -121.77; MS: 362.20 (M + 1).

20

30

【1795】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(427b)の調製

化合物427bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ10mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(427a)(210mg、0.455mmol)から、水(10mL)中の水酸化リチウム水和物(117mg、2.73mmol)の溶液を使用し、16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C-18、0.1% HCl含有 H_2O 中0~100% MeCNによる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(427b)(91mg、46%)の

40

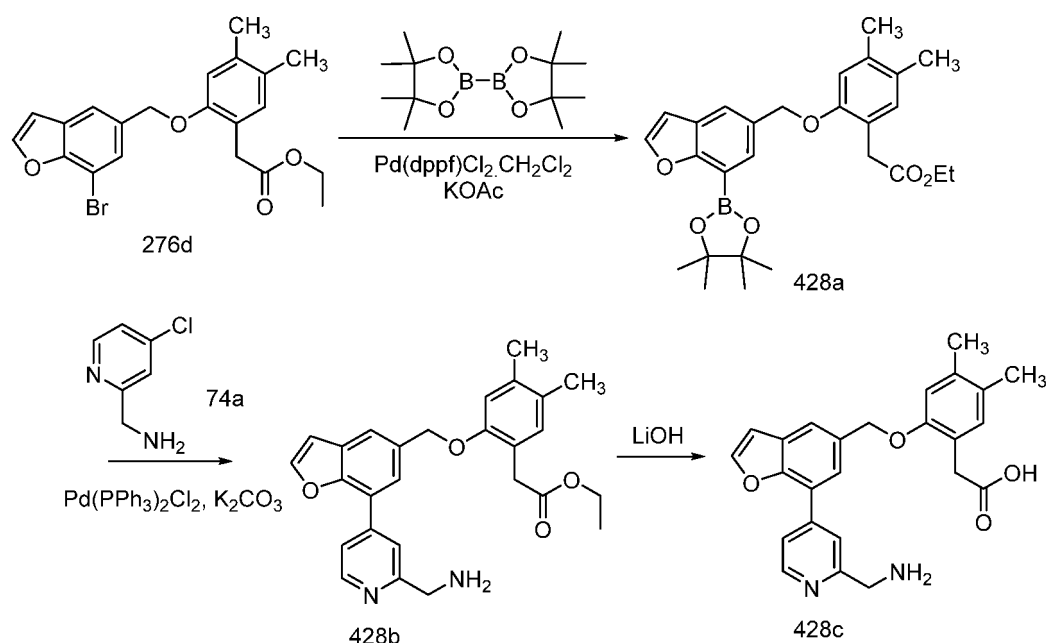
50

HCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 3H), 8.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.49; MS (ES+): 434.20 (M+1); MS (ES-): 432.20 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 64.59; H, 5.53; N, 2.90; Cl, 7.33; 実測値: C, 64.93; H, 5.31; N, 2.81; Cl, 6.99.

【1796】

スキーム-428

【化446】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル酢酸(428c)の調製

ステップ-1: 2-(4,5-ジメチル-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(428a)の調製

化合物428aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル酢酸エチル(276d)(1.00g、2.396mmol)から、無水ジオキサン(25mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.913g、3.59mmol)、酢酸カリウム(0.706g、7.19mmol)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(0.196g、0.240mmol)を窒素雰囲気下で使用し、90℃で18時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~12%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4,5-ジメチル-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(428a)(収量939mg、収率84%)を薄茶色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS: (ES+): 487.20 (M+Na).

【1797】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル (428b) の調製

化合物 428b は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ (10 mL) 中の 2-(4,5-ジメチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (428a) (450 mg、0.969 mmol) から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン (74a) (138 mg、0.969 mmol)、水 (1 mL) 中の K_2CO_3 (402 mg、2.91 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (102 mg、0.145 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル (0~100%)、次いでジクロロメタン/DMA80 (0~25%) による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル (428b) (収量 50 mg、収率 12%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 445.15 (M+1)

【1798】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸 (428c) の調製

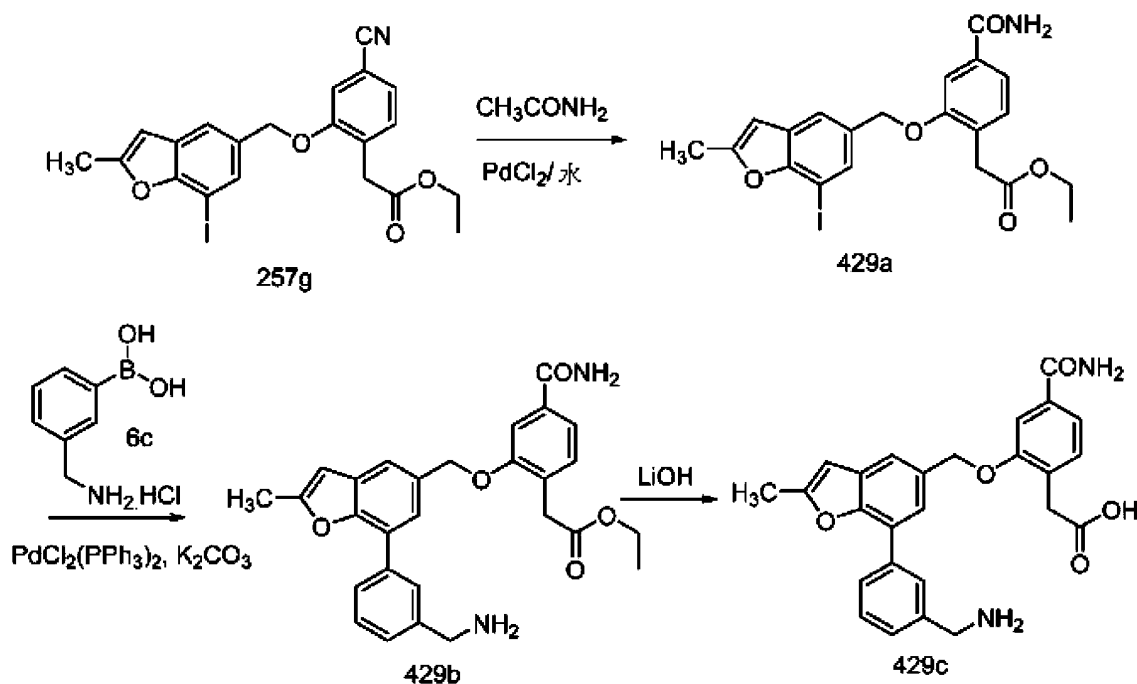
化合物 428c は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール (それぞれ 5 mL) 中の 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル (428b) (45 mg、0.101 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (26.0 mg、0.607 mmol) の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸 (428c) (21 mg、50%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D_2O 交換) δ 8.75 (dd, $J = 5.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.16 (s,

3 H), 2.10 (s, 3 H); MS (ES+): 417.15 (M+1); MS (ES-): 415.20 (M-1).

[1799]

スキーム-429

[化447]



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(429c)の調製

ステップ-1: 2-(4-カルバモイル-2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(429a)の調製

化合物429aは、スキーム-238のステップ-1に報告する手順に従って、THF(20mL)及び水(1.5mL)中の2-(4-シアノ-2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(257g)(500mg、1.052mmol)から、アセトアミド(373mg、6.31mmol)、塩化パラジウム(II)(56.0mg、0.316mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中メタノールを0~6%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-カルバモイル-2-((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(429a)(収量468mg、収率90%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98(s, 1H), 7.65(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60-7.53(m, 2H), 7.45(dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.29(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75(d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 4.02(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 2.48(d, 3H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS: 516.00 (M+Na).

[1800]

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(429b)の調製

化合物 429b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の 2- (4-カルバモイル-2- ((7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (429a) (450 mg、0.912 mmol) から、3- (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (256 mg、1.368 mmol)、水 (4 mL) 中の K_2CO_3 (378 mg、2.74 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (96 mg、0.137 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ジクロロメタン中 0~10% メタノールによる溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸エチル (429b) (収量 262 mg、収率 61%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51-7.35 (m, 5H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.48 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS: 473.20 ($M+1$).

【1801】

ステップ-3: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (429c) の調製

化合物 429c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 10 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸エチル (429b) (250 mg、0.529 mmol) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (136 mg、3.17 mmol) の溶液を使用し、16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による C18 カラムクロマトグラフィー] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-メチルベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (429c) (151 mg、64%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , D_2O 交換) δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H); MS (ES+): 445.15 ($M+1$); 分析計算値 $C_{26}H_{24}N_2O_5 \cdot 1.45 HCl \cdot 1.5 H_2O$: C, 59.55; H, 5.47; Cl, 9.80; N, 5.34; 実測値: C, 59.42; H, 5.53; Cl, 9.59; N, 5.37.

【1802】

スキーム-430

10

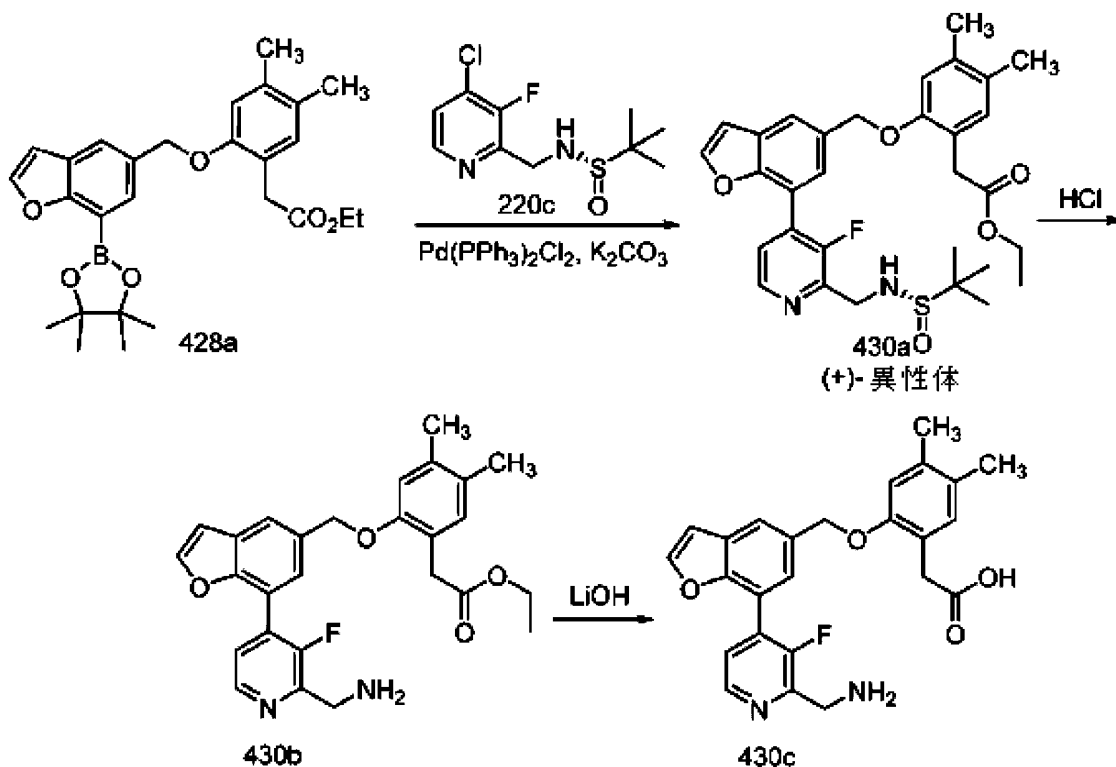
20

30

40

50

【化 4 4 8】



10

20

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸(430c)の調製

ステップ-1: (+)-(S)-2-((2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(430a)の調製

化合物430aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15 mL)中の2-(4,5-ジメチル-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(428a)(430 mg、0.926 mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(220c)(294 mg、1.111 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(97 mg、0.139 mmol)及び水(1.2 mL)中の K_2CO_3 (384 mg、2.78 mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40 g、DCM中0~3%メタノールによる溶出)によって精製することで、(+)-(S)-2-((2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(430a)(収量448 mg、収率85%)を得た。
MS: 567.30 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +36.667$ ($c = 0.06$, MeOH)。

30

40

【1803】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4,5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(430b)の調製

テトラヒドロフラン(15 mL)中の(+)-(S)-2-((2-((7-(2-((

50

1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(430a)(420mg、0.741mmol)の溶液に、濃HCl(0.741mL、2.223mmol)を室温で加え、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(430b)を得た。MS(ES+): 463.20 (M+1)。

【1804】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチルフェニル)酢酸(430c)の調製

化合物430cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ7mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチルフェニル)酢酸エチル(430b)(0.741mmol、上記ステップ-2から)から、水(7mL)中の水酸化リチウム水和物(254mg、5.93mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、MeCN/0.1% HCl含有H₂O(1:0~0:1)による溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4, 5-ジメチルフェニル)酢酸(430c)(83mg、26%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.43; MS(ES+): 435.20 (M+1); MS(ES-): 433.10 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₃FN₂O₄·HCl·1.25H₂O: C, 60.85; H, 5.41; N, 5.68; Cl, 7.18; 実測値: C, 60.63; H, 5.15; N, 5.65; Cl, 6.94。

【1805】

スキーム-431

10

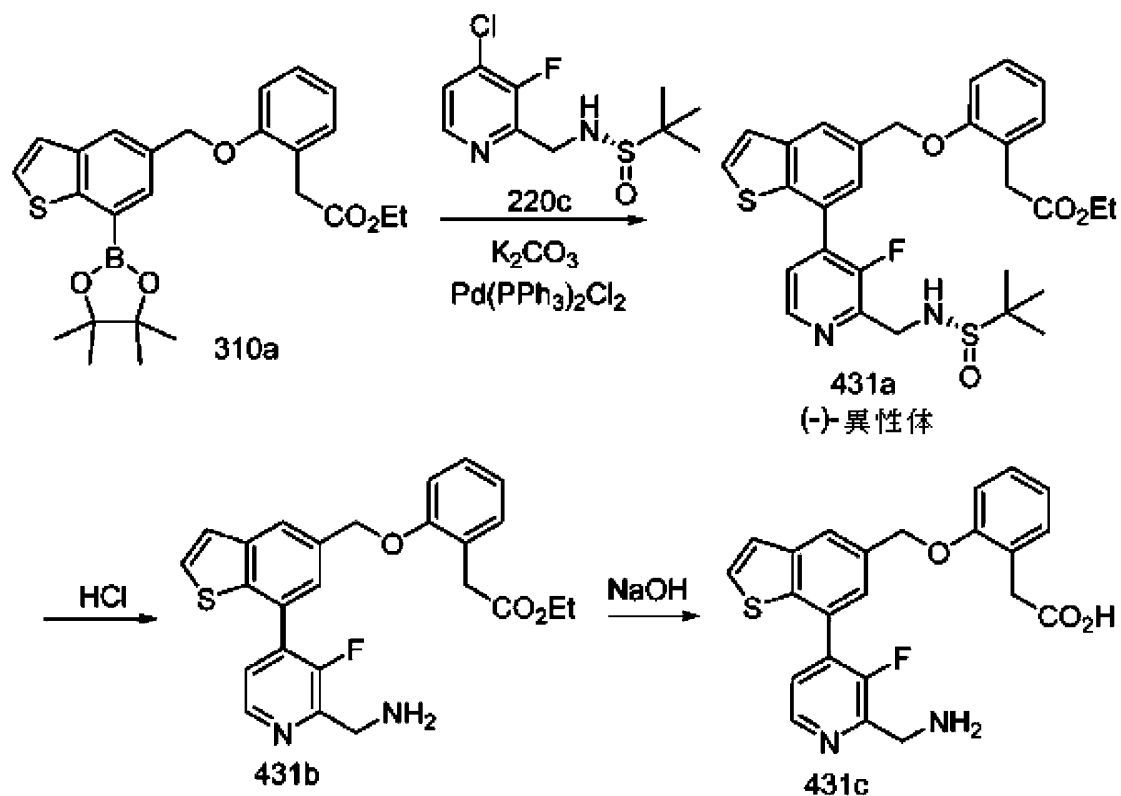
20

30

40

50

【化 4 4 9】



2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (431c) の調製

ステップ-1: (-) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィアミド) メチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (431a) の調製

30

化合物 431a は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (310a) (100 mg、0.221 mmol) から、(+)-N - ((4 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (220c) (64 mg、0.243 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (16 mg、0.022 mmol) 及び水 (1.0 mL) 中の K₂CO₃ (92 mg、0.663 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中 0 ~ 5 % MeOH による溶出] によって精製することで、(-) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィアミド) メチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (431a) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 555 (M+1) ; 旋光度 [α]_D = -8.00 (c = 0.05, MeOH) .

40

【1806】

ステップ-2: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (431b) の調製

MeOH (2 mL) 中の (-) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1 - ジメ

50

チルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (431a) (81mg; 上記ステップ-1から)の溶液に、ジオキサン中4M HCl (0.553mL、2.211mmol)を室温で加え、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12g、DCM中0~8% MeOHによる溶出)によって精製して、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (431b) (55mg)を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 451.00 (M+1)。

【1807】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (431c) の調製

化合物431cは、スキーム-4のステップ-4に報告する手順に従って、MeOH (3mL) 水 (1mL) 中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (431b) (55mg、上記ステップ-2から)から、NaOH (44mg、1.105mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100g)、アセトニトリル中水を0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾ [b] チオフェン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (431c) (収量15mg、収率16%)のHCl塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 423 (M+1), (ES-): 422 (M-1)。

【1808】

スキーム-432

10

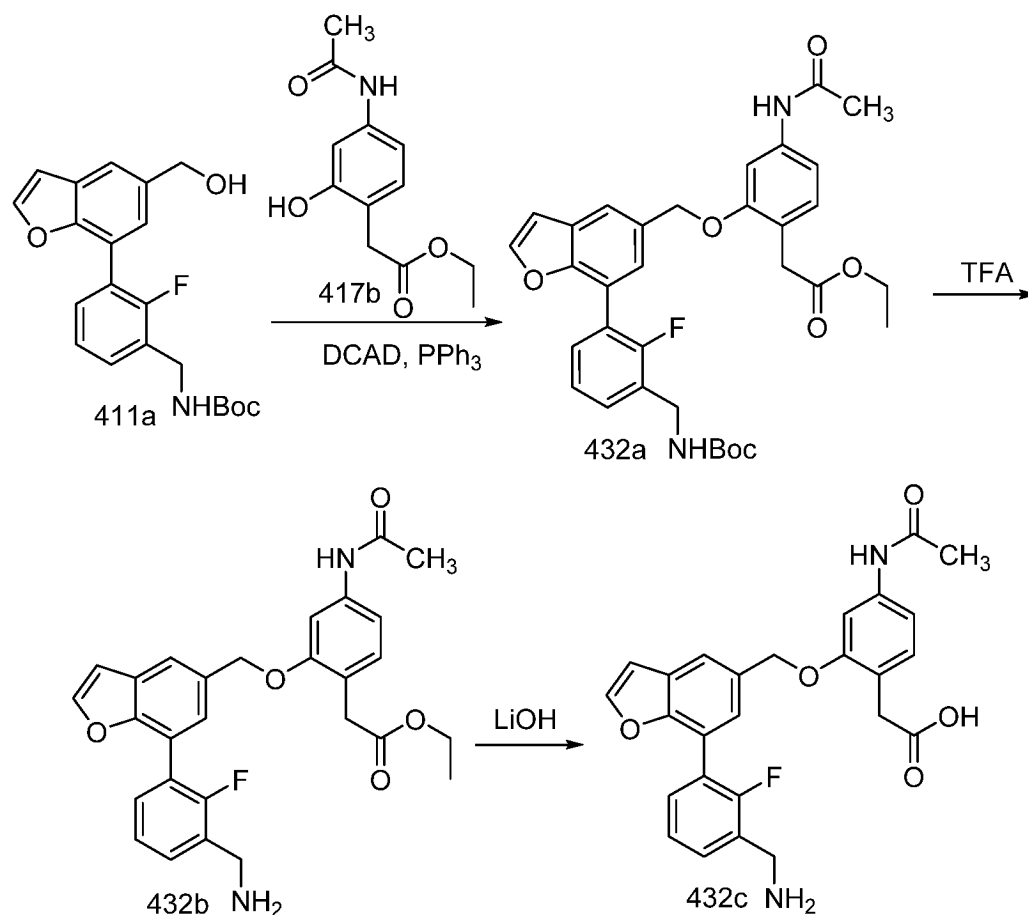
20

30

40

50

【化 4 5 0】



2-((4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(432c)の調製

ステップ1: 2-((4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(432a)の調製

化合物432aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(8mL)中の2-フルオロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(411a)(352mg、0.948mmol)から、トリフェニルホスフィン(249mg、0.948mmol)、2-((4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)(150mg、0.632mmol)及びDCM(8mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、348mg、0.948mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)、次いでヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(1:1)による溶出]によって精製することで、2-((4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(432a)(309mg)を薄茶色のゴム状物質として得た。MS(ES+): 613.20(M+1)。

【1809】

ステップ2: 2-((4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(432b)の調製

化合物 432b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (432a) (290 mg、0.491 mmol) から、TFA (0.729 mL、9.82 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (432b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 491.20 (M+1) .

【1810】

ステップ-3 : 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (432c) の調製

化合物 432c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF / MeOH (それぞれ 10 mL) 中の 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (432b) (0.491 mmol ; 上記ステップ-2 から) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.168 g、3.93 mmol) の溶液を使用し、21 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0 ~ 0:1) による溶出] によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (432c) (45 mg、17%) の HCl 塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.03 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.20; MS (ES+) : 463.10 (M+1); MS (ES-) : 461.15 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₃FN₂O₅·HCl·2.25H₂O: C, 57.89; H, 5.32; N, 5.19; Cl, 6.57; 実測値: C, 57.81; H, 5.27; N, 5.07; Cl, 6.30.

【1811】

スキーム-433

10

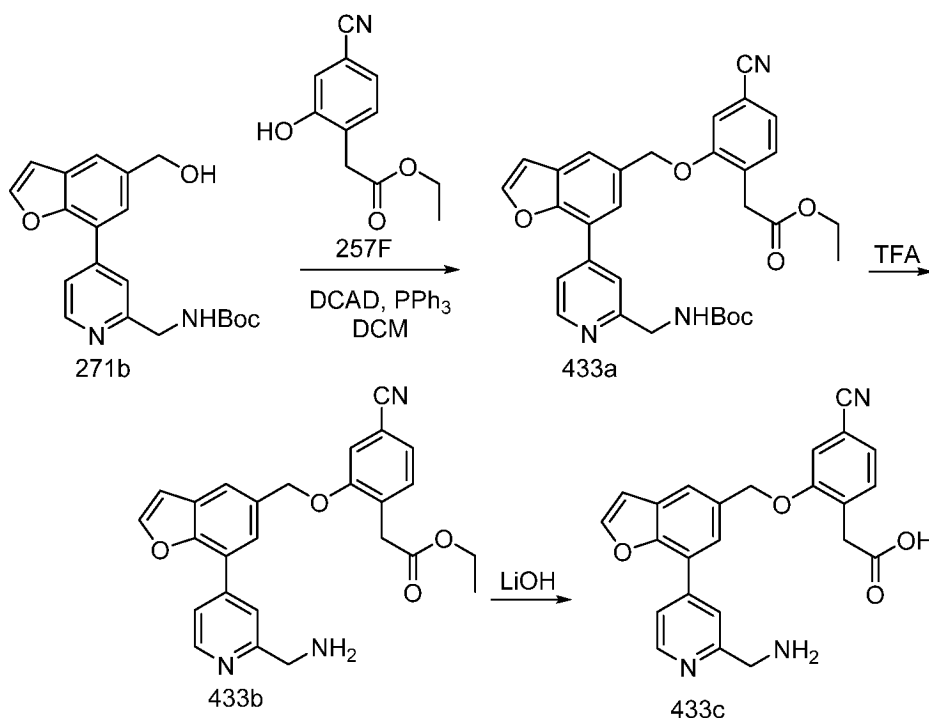
20

30

40

50

【化 4 5 1】



2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(433c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(433a)の調製

化合物433aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(15mL)中の((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(271b)(518mg、1.462mmol)から、トリフェニルホスフィン(575mg、2.193mmol)、2-(4-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(257f)(300mg、1.462mmol)及びDCM(15mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、805mg、2.193mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(433a)(332mg、42%)を薄ピンク色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.65-8.62(m, 1H), 8.13(d, J=2.2Hz, 1H), 7.85-7.78(m, 2H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.69-7.68(m, 1H), 7.64-7.63(m, 1H), 7.56-7.35(m, 3H), 7.12(d, J=2.2Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.32(d, J=6.1Hz, 2H), 3.89(q, J=7.1Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 1.39(s, 9H), 0.91(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES⁺): 542.20(M+1).

【1812】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(433b)の調製

化合物 433b は、スキーム 1 のステップ 5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (433a) (110 mg、0.203 mmol) から、TFA (0.302 mL、4.06 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (433b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 442.20 (M+1) .

【1813】

ステップ 3 : 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸 (433c) の調製

化合物 433c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 5 mL) 中の 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (433b) (0.203 mmol ; 上記ステップ 2 から) から、水 (6 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.070 g、1.624 mmol) の溶液を使用し、室温で 19 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1)] を用いて溶出する C-18 カラム] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸 (433c) (51 mg、61%) の HCl 塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.98 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.70 (s, 2H) ; MS (ES+) : 414.10 (M+1) ; 分析計算値 C₂₄H₁₉N₃O₄ · 1.75 HCl · 2.5 H₂O : C, 55.19 ; H, 4.97 ; N, 8.05 ; Cl, 11.88 ; 実測値 : C, 54.88 ; H, 4.67 ; N, 7.91 ; Cl, 11.92 .

【1814】

スキーム 434

10

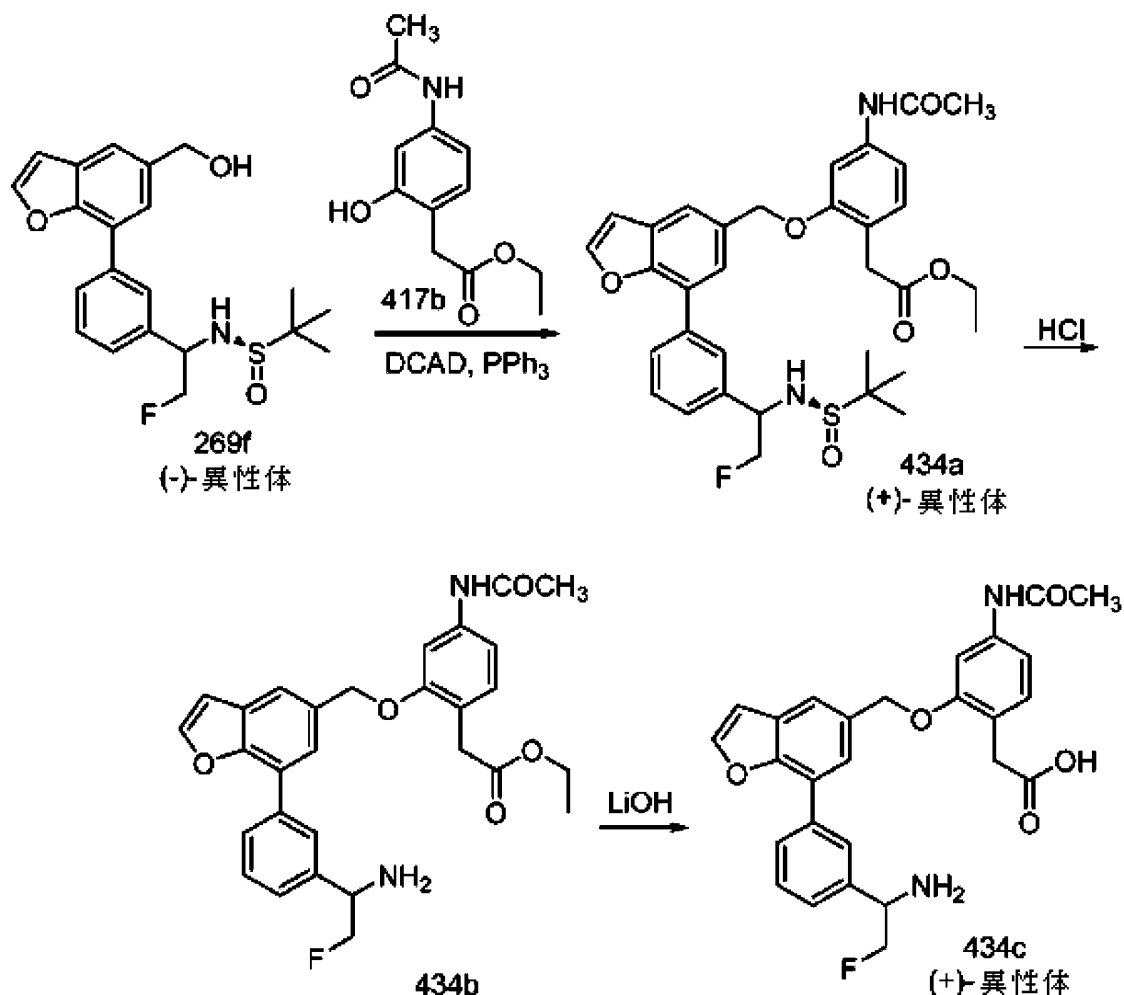
20

30

40

50

【化 4 5 2】



(+) - 2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (434c) の調製
 ステップ - 1 : (+) - 2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (434a) の調製

化合物 434a は、スキーム - 23 のステップ - 2 に報告する手順に従って、DCM (8 mL) 中の (-) - (R) - N - (2 - フルオロ - 1 - (3 - (5 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン - 7 - イル) フェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (269f) (260 mg、0.668 mmol) から、トリフェニルホスフィン (219 mg、0.835 mmol)、2 - (4 - アセトアミド - 2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (417b) (132 mg、0.556 mmol) 及び DCM (8 mL) 中の (E) - ジアゼン - 1, 2 - ジカルボン酸ビス (4 - クロロベンジル) (DCAD、306 mg、0.835 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、25 g、ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 0 ~ 2 : 1)、次いでヘキサン / 酢酸エチル中 10 % メタノール (1 : 1) による溶出] によって精製することで、(+) - 2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (434a) (150 mg、44 %) を薄黄色の固体を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94

(s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.79 – 4.47 (m, 3H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ – 216.97; MS (ES+): 609.20 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +1.9$ (c = 0.21, MeOH).

【1815】

ステップ-2: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (434b) の調製

化合物 434b は、スキーム-405 のステップ-4 に報告する手順に従って、THF (7 mL) 中の (+)-2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(1-(R)-1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (434a) (140 mg、0.230 mmol) から、3N HCl 水溶液 (0.230 mL、0.690 mmol) を使用し、室温で3時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (434b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 505.20 (M+1).

【1816】

ステップ-3: (+)-2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (434c) の調製

化合物 434c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ5 mL) 中の 2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (434b) (0.23 mmol; 上記ステップ-2 から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.079 g、1.840 mmol) の溶液を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18カラム、水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、(+)-2-(4-アセトアミド-2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (434c) (38 mg、35%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.89 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 – 7.01 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.97 – 4.66 (m, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.03 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ – 222.45; MS (ES+): 477.15 (M+1); MS (ES-): 475.10 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2.25\text{H}_2\text{O}$: C, 58.59; H, 5.55; N, 5.06; Cl, 6.41; 実測値: C, 58.54; H, 5.51; N, 5.01; Cl, 6.58; 旋光度 $[\alpha]_D = +11.11$ (c = 0.27, MeOH).

【1817】

スキーム-435

10

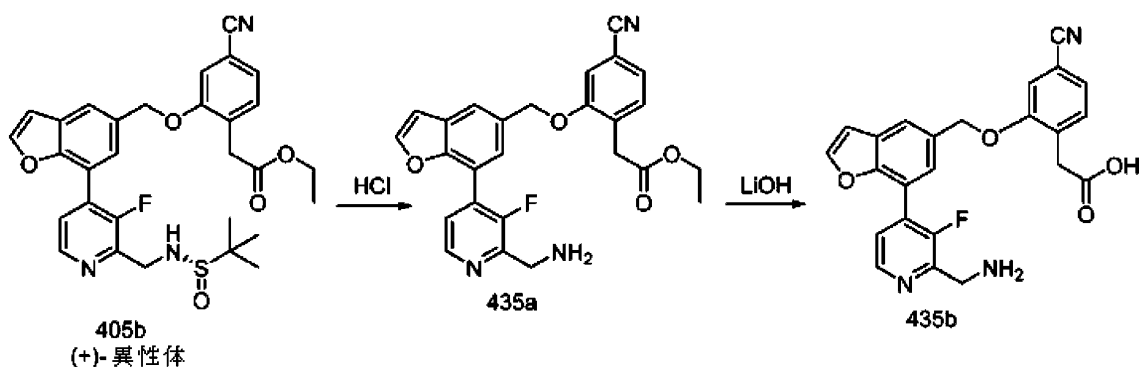
20

30

40

50

【化 4 5 3】



10

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(435b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(435a)の調製

テトラヒドロフラン(10 mL)中の(+)-(S)-2-(4-シアノ-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(405b)(215 mg、0.381 mmol)の溶液に、3 N HCl水溶液(0.381 mL、1.144 mmol)を室温で加え、5時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(435a)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 460.20 (M+1)。

20

【1818】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(435b)の調製

30

化合物435bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ8 mL)中の2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(435a)(0.381 mmol、上記ステップ-1から)から、水(12 mL)中の水酸化リチウム水和物(0.131 g、3.05 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C18、100 g、MeCN/0.1% HCl含有H₂O(1:0~0:1)による溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸(435b)(112 mg、68%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60-8.49(m, 3H), 8.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 7.48-7.37(m, 2H), 7.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 4.44-4.30(m, 2H), 3.68(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.40; MS(ES+): 432.10(M+1); 分析計算値 C₂₄H₁₈FN₃O₄·1.5 HCl·2.0 H₂O: C, 55.21; H, 4.54; N, 8.05; Cl, 10.18; 実測値: C, 54.97; H, 4.33; N, 7.93; Cl, 10.32。

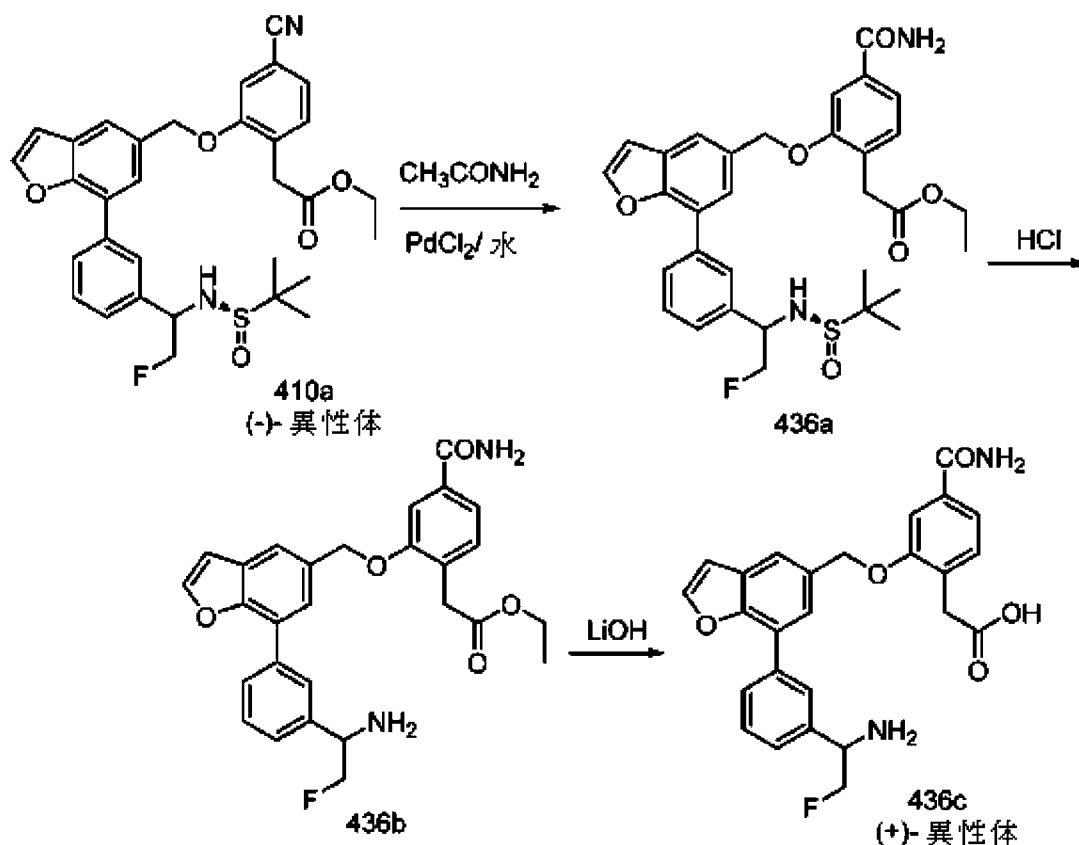
40

50

【 1 8 1 9 】

スキーム－４３６

【化４５４】



(+) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (1 - アミノ - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - カルバモイルフェニル) 酢酸 (436c) の調製
 ステップ - 1 : 2 - (4 - カルバモイル - 2 - ((7 - (3 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィニアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (436a) の調製

化合物 436a は、スキーム - 238 のステップ - 1 に報告する手順に従って、THF (9 mL) 及び水 (0.8 mL) 中の (-) - 2 - (4 - シアノ - 2 - ((7 - (3 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィニアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (410a) (200 mg、0.347 mmol) から、アセトアミド (123 mg、2.081 mmol)、塩化パラジウム (II) (19 mg、0.104 mmol) を使用し、室温で 18 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、ヘキサン中 9 : 1 の EtOAc / MeOH を 0 ~ 50 % で用いる溶出) によって精製することで、2 - (4 - カルバモイル - 2 - ((7 - (3 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィニアミド) - 2 - フルオロエチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (436a) (73 mg、35 %) を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$

Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.80 – 4.43 (m, 3H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -217.01; MS (ES+): 595.20 (M+1).

【1820】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (436b) の調製

THF (4 mL) 中の 2-(4-カルバモイル-2-(7-(3-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (436a) (65 mg, 0.109 mmol) の溶液に、3 N HCl 水溶液 (0.109 mL, 0.328 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (436b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 491.20 (M+1).

【1821】

ステップ-3: (+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸 (436c) の調製

化合物 436c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 3 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル (436b) (0.109 mmol, 上記ステップ-2 から) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (37 mg, 0.872 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム (C18, 100 g, MeCN/0.1% HCl 含有 H₂O (1:0 ~ 0:1) による溶出) によって精製することで、(+)-2-(2-(7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸 (436c) (18 mg, 36%) の HCl 塩を薄黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.88 (s, 3H), 8.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.97 – 4.68 (m, 3H), 3.65 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -222.61; MS (ES+): 463.15 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +7.75$ (c = 0.155, MeOH).

【1822】

スキーム-437

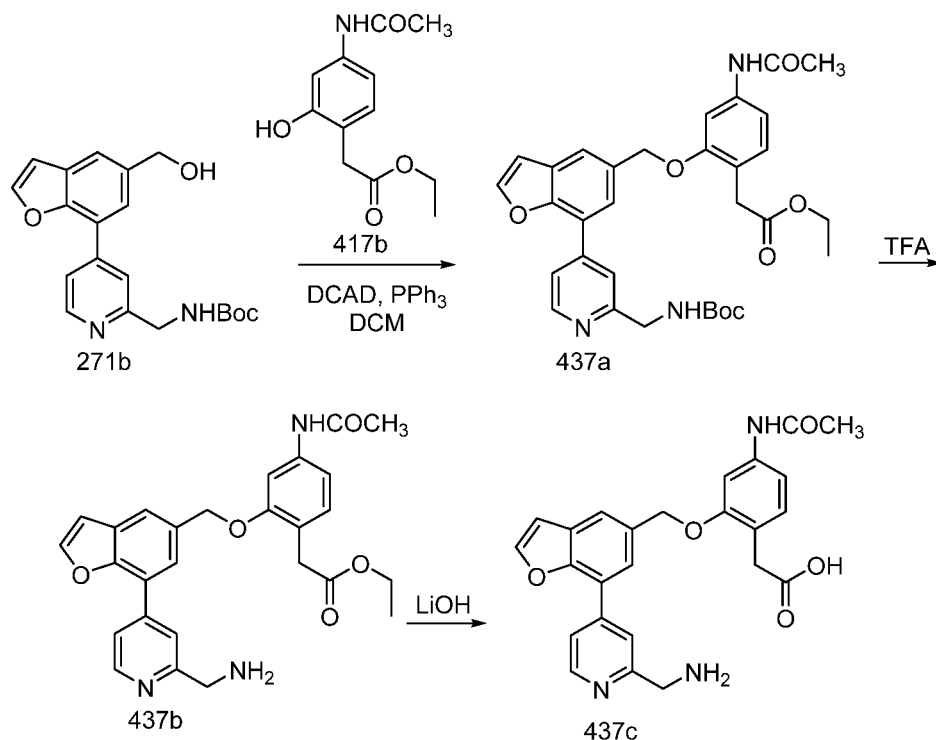
10

20

30

40

【化 4 5 5】



10

20

2-((4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(437c)の調製

ステップ1: 2-((4-アセトアミド-2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(437a)の調製

化合物437aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(9mL)中の((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(271b)(269mg、0.759mmol)から、トリフェニルホスフィン(249mg、0.948mmol)、2-((4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)(150mg、0.632mmol)及びDCM(9mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、348mg、0.948mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、2-((4-アセトアミド-2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(437a)(178mg、49%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(s, 1H), 8.63(dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.81(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.70(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.42(m, 2H), 7.16-7.02(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.32(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 2.03(s, 3H), 1.40(s, 9H), 0.95(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES⁺): 574.20(M+1).

30

40

【1823】

50

ステップ-2: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(437b)の調製

化合物437bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(15 mL)中の2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(437a)(165 mg、0.288 mmol)から、TFA(0.427 mL、5.75 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(437b)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS(ES+): 474.20 (M+1).

【1824】

ステップ-3: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(437c)の調製

化合物437cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ6 mL)中の2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(437b)(0.288 mmol; 上記ステップ-2から)から、水(6 mL)中の水酸化リチウム水和物(99 mg、2.304 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、50 g、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(437c)(61 mg、48%)のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 3H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.03 (s, 3H); MS(ES+): 446.20 (M+1); MS(ES-): 444.10 (M-1); 分析計算値C₂₅H₂₃N₃O₅·2HCl·3H₂O: C, 52.45; H, 5.46; N, 7.34; Cl, 12.39; 実測値: C, 52.43; H, 5.44; N, 7.23; Cl, 12.18.

【1825】

スキーム-438

10

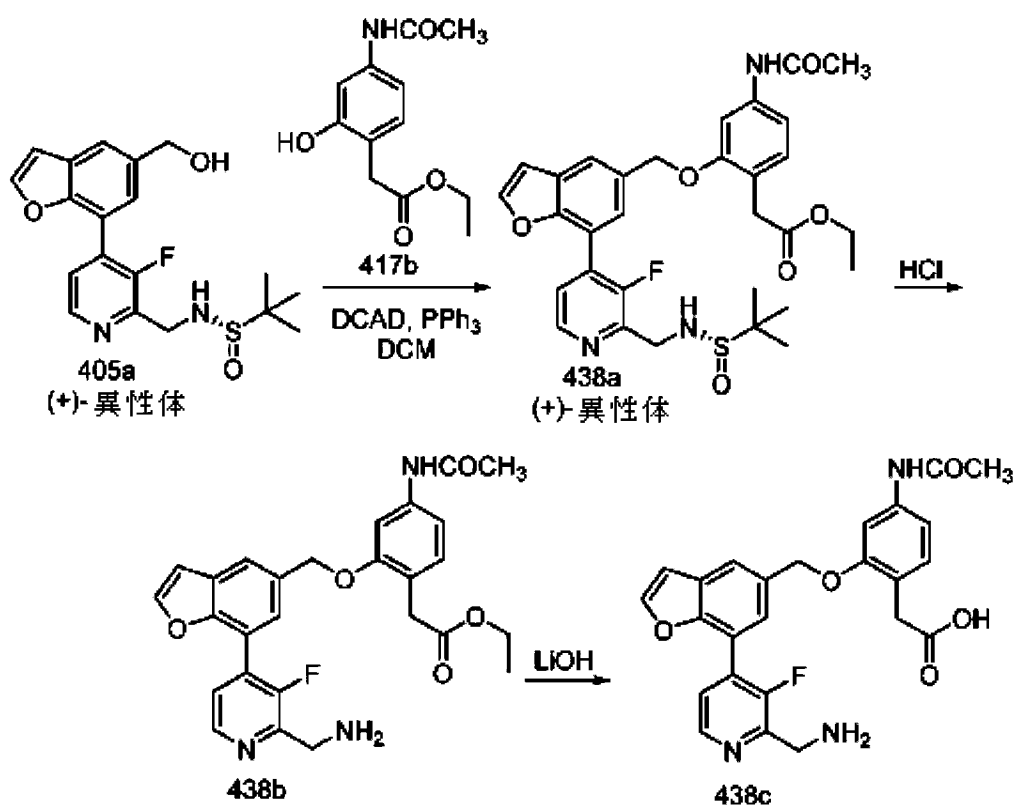
20

30

40

50

【化 4 5 6】



2-((4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(438c)の調製
 ステップ1: (+)-(S)-2-((4-アセトアミド-2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(438a)の調製

化合物438aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(9mL)/THF(3.5mL)中の(+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(405a)(286mg、0.759mmol)から、トリフェニルホスフィン(249mg、0.948mmol)、2-((4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(417b)(150mg、0.632mmol)及びDCM(9mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、348mg、0.948mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、酢酸エチル及びメタノールの9:1混合物/ヘキサン(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-((4-アセトアミド-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(438a)(85mg、23%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(s, 1H), 8.52(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68(t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16-6.98(m, 3H), 5.86(t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.43-4.38(m, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 2

. 03 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127.79; MS (ES+): 596.20 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +36.67$ (c = 0.24, MeOH).

【1826】

ステップ-2: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (438b) の調製

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (+) - (S) - 2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (438a) (80 mg, 0.134 mmol) の溶液に、3 N HCl 水溶液 (0.134 mL, 0.403 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (438b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 492.10 (M+1).

【1827】

ステップ-3: 2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (438c) の調製

化合物 438c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 4 mL) 中の 2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (438b) (0.134 mmol, 上記ステップ-2 から) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (46 mg, 1.072 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18, 100 g, 水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(4-アセトアミド-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (438c) (72 mg, 94%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 3H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.03 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.15; MS (ES+): 464.15 (M+1); MS (ES-): 462.15 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5 \cdot 1.5\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 52.48; H, 5.20; N, 7.34; Cl, 9.29; 実測値: C, 52.56; H, 5.02; N, 7.31; Cl, 8.98.

【1828】

スキーム-439

10

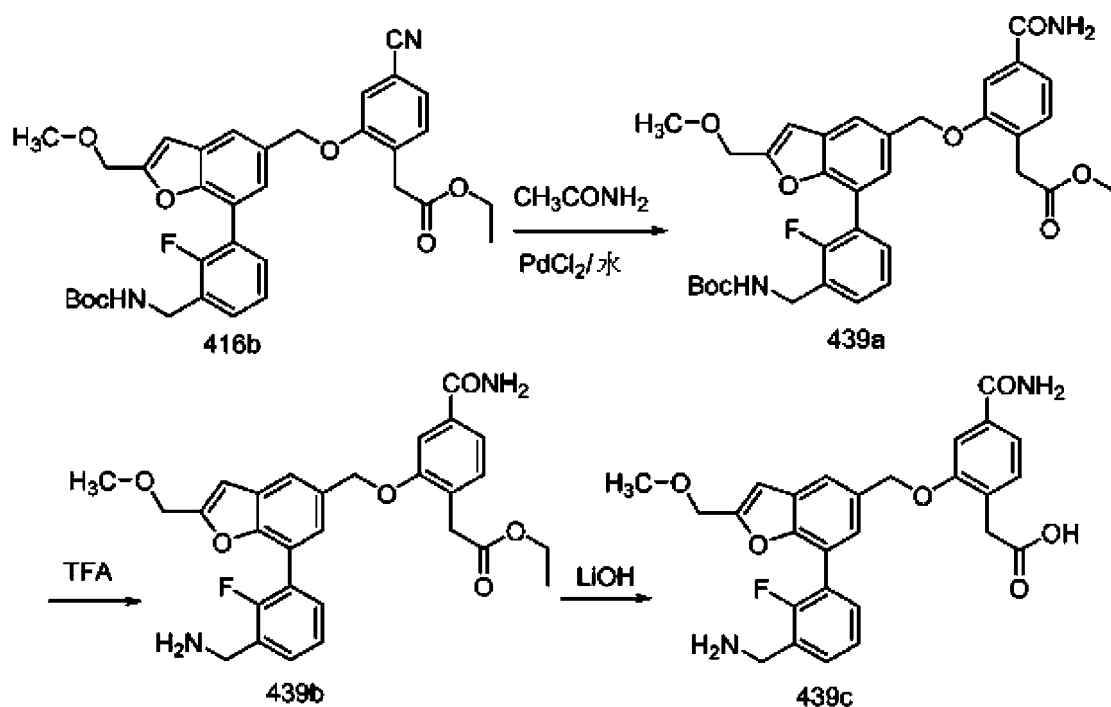
20

30

40

50

【化 4 5 7】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸(439c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(439a)の調製

化合物439aは、スキーム-238のステップ-1に報告する手順に従って、THF(9mL)及び水(0.8mL)中の2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(416b)(300mg、0.498mmol)から、アセトアミド(176mg、2.99mmol)、塩化パラジウム(II)(27mg、0.149mmol)を使用し、室温で18時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中9:1のEtOAc/MeOHを0~60%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(439a)(214mg、69%)をオフホワイトのロウ状油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.99(s, 1H), 7.74(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62(d, 1H), 7.55-7.25(m, 8H), 7.00(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.26(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 3.29(s, 3H), 1.41(s, 9H), 0.96(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -118.72. [1829]

30

40

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-カルバモイルフェニル)酢酸エチル(439b)の調製

50

化合物 439b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸エチル (439a) (180 mg、0.290 mmol) から、TFA (0.431 mL、5.80 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸エチル (439b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 521.20 (M+1) .

【1830】

ステップ-3 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (439c) の調製

化合物 439c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF / MeOH (それぞれ 6 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸エチル (439b) (0.29 mmol、上記ステップ-2 から) から、水 (6 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.099 g、2.320 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、水 (0.1 % HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-カルバモイルフェニル) 酢酸 (439c) (80 mg、56 %) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.45 (s, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); MS (ES+) : 493.10 (M+1) ; 分析計算値 C₂₇H₂₅FN₂O₆ · HCl · 3H₂O : C, 55.62 ; H, 5.53 ; N, 4.81 ; Cl, 6.08 ; 実測値 : C, 55.89 ; H, 5.15 ; N, 4.72 ; Cl, 6.15 .

【1831】

スキーム-440

10

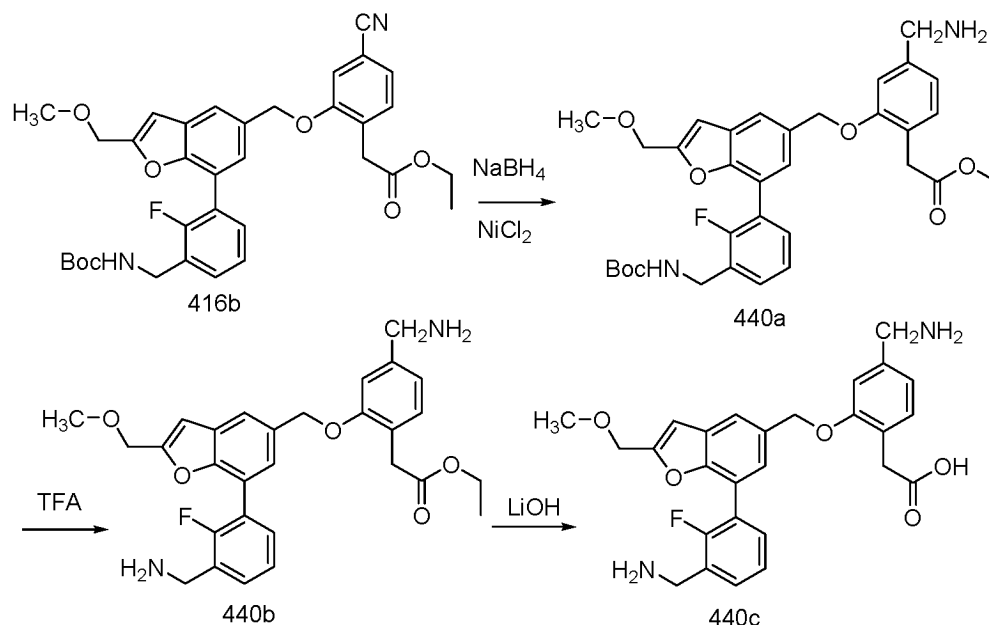
20

30

40

50

【化 4 5 8】



10

20

2-((4-(aminomethyl)-2-((7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid (440c) の調製

ステップ-1: 2-((4-(aminomethyl)-2-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (440a) の調製

化合物 440a は、スキーム-256 のステップ-2 に報告する手順に従って、メタノール (20 mL) 中の 2-((2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-cyanophenyl)acetic acid ethyl ester (416b) (400 mg、0.664 mmol) から、塩化ニッケル (II) 六水和物 (39 mg、0.166 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (151 mg、3.98 mmol) を使用し、N1-(2-アミノエチル) エタン-1, 2-ジアミン (0.143 mL、1.327 mmol) をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、2-((4-(aminomethyl)-2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (440a) (166 mg) を無色のゴム状物質として得た。MS (ES+): 607.30 (M+1)。

30

40

【1832】

ステップ-2: 2-((4-(aminomethyl)-2-((7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (440b) の調製

化合物 440b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (12 mL) 中の 2-((4-(aminomethyl)-2-((7-(3-((tert-butoxycarbonyl)aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)phenyl)acetic acid ethyl ester (440a) (150 mg、0.247 mmol) から、TFA (0.367 mL、4.94 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-((4-(aminomethyl)-2-((7-(3-(ア

50

ミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (440b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 507.20 (M+1) .

【1833】

ステップ-3 : 2 - (4 - (アミノメチル) - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (440c) の調製

化合物 440c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF / MeOH (それぞれ 6 mL) 中の 2 - (4 - (アミノメチル) - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (440b) (0.247 mmol、上記ステップ-2 から) から、水 (6 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (85 mg、1.976 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0 ~ 0:1) による溶出] によって精製することで、2 - (4 - (アミノメチル) - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (440c) (88 mg、75%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 6H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.70; MS (ES+) : 479.20 (M+1); MS (ES-) : 477.20 (M-1); 分析計算値 C₂₇H₂₇FN₂O₅ · 2HCl · 2.5H₂O : C, 54.37; H, 5.75; N, 4.70; Cl, 11.89; 実測値 : C, 54.24; H, 5.70; N, 4.76; Cl, 11.94.

【1834】

スキーム-441

10

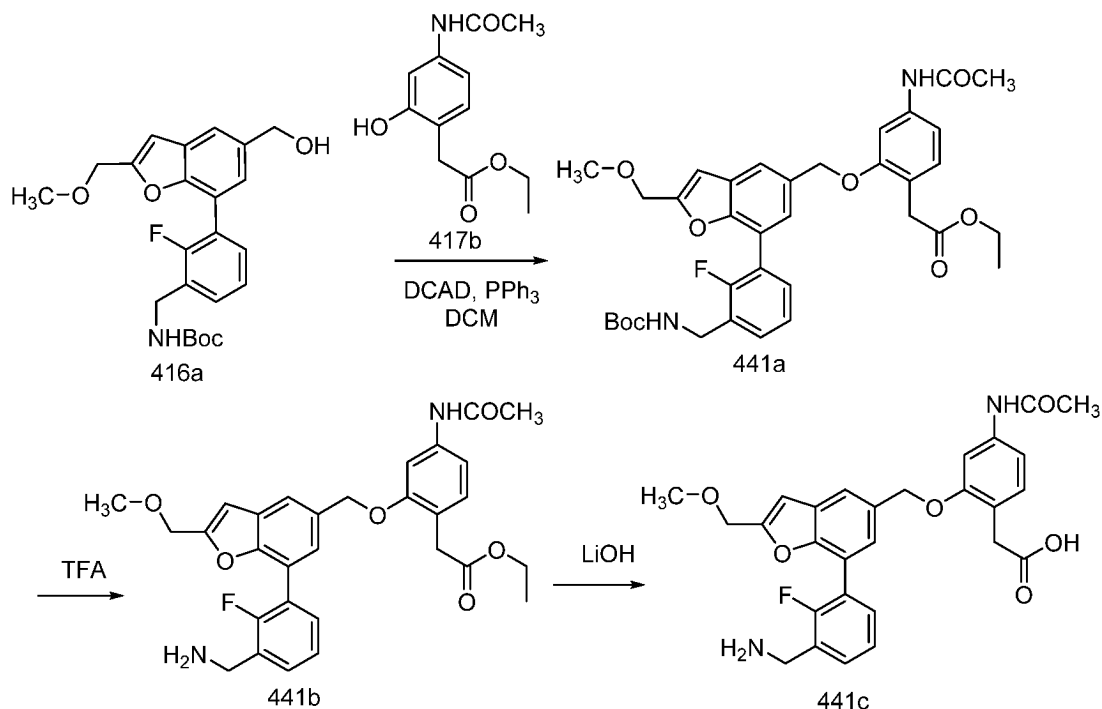
20

30

40

50

【化 4 5 9】



2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (441c) の調製

ステップ-1: 2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (441a) の調製

化合物 441a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (9 mL) / THF (3.5 mL) 中の 2-フルオロ-3- (5- (ヒドロキシメチル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ベンジルカルバミン酸 tert-ブチル (416a) (360 mg、0.867 mmol) から、トリフェニルホスフィン (257 mg、0.980 mmol)、2- (4-アセトアミド-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (417b) (155 mg、0.653 mmol) 及び DCM (9 mL) 中の (E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス (4-クロロベンジル) (DCAD、360 mg、0.980 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 9:1 の酢酸エチル/メタノールを 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) -2- (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (441a) (195 mg、47%) を透明な油として得た。¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.27 (m, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 657.25 (M+Na).

【1835】

ステップ-2: 2- (4-アセトアミド-2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-

フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (441b) の調製

化合物 441b は、スキーム - 1 のステップ - 5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (441a) (100 mg、0.158 mmol) から、TFA (0.234 mL、3.15 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (441b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 535.20 (M+1) .

10

【1836】

ステップ - 3 : 2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (441c) の調製

化合物 441c は、スキーム - 1 のステップ - 6 に報告する手順に従って、THF / メタノール (それぞれ 4 mL、1 : 1) 中の 2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (441b) (0.158 mmol、上記ステップ - 2 から) から、水 (4 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (54 mg、1.264 mmol) の溶液を使用し、室温で 17.5 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2 - (4 - アセトアミド - 2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (441c) (72 mg、90%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.48; MS (ES+) : 507.20 (M+1); MS (ES-) : 505.20 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₇FN₂O₆·HCl·2.5H₂O : C, 57.19; H, 5.66; N, 4.76; Cl, 6.03; 実測値 : C, 57.04; H, 5.22; N, 4.71; Cl, 5.89.

20

30

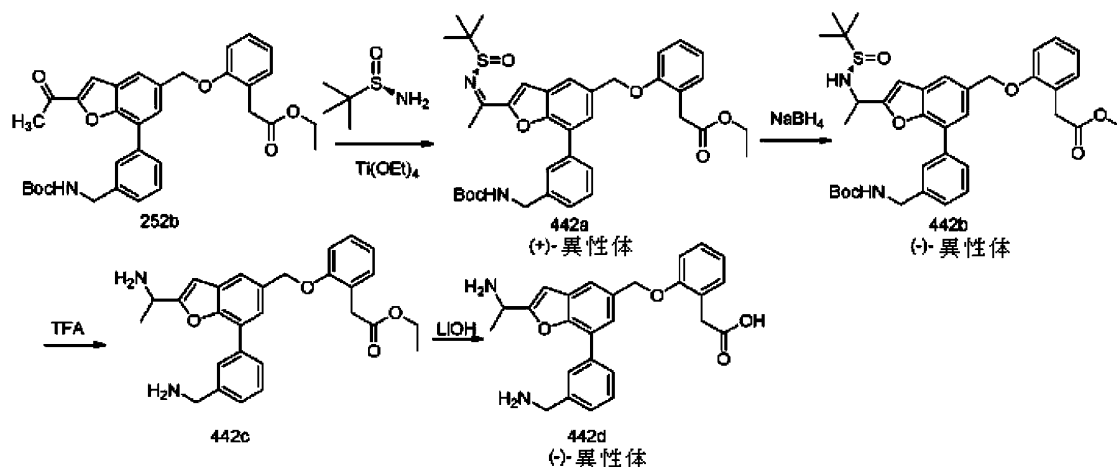
【1837】

スキーム - 442

40

50

【化 4 6 0】



10

(-) - 2 - (2 - ((2 - (1 - アミノエチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (442d) の調製

ステップ-1: (+) - (R, Z) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((tert-ブチルスルフィニル) イミノ) エチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (442a) の調製

20

化合物 442a は、スキーム-258 のステップ-1 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2 - (2 - ((2 - アセチル - 7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (252b) (500 mg、0.897 mmol) 及び (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (137 mg、1.121 mmol) から、テトラエトキシチタン (0.376 mL、1.793 mmol) を使用し、還流下で 16 時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~2:1) による溶出] によって精製することで、(+)- (R, Z) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((tert-ブチルスルフィニル) イミノ) エチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (442a) (391 mg、66%) を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 - 7.78 (m, 4H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 旋光度 [α]_D = +48.00 (c = 0.3, MeOH).

30

40

【1838】

ステップ-2: (-) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) エチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (442b) の調製

化合物 442b は、スキーム-258 のステップ-2 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (12 mL) 中の (+) - (R, Z) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((tert-ブチルスルフィニル) イミノ) エチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル)

50

酢酸エチル (442a) (350mg、0.530mmol) から、水素化ホウ素ナトリウム (41mg、1.059mmol) を使用し、室温で10時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール (1:0~1:1) による溶出] によって精製することで、(-)-2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (442b) (215mg、61%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 5.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.67 - 4.45 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 685.20 (M+Na); 旋光度 [α]_D = -26.67 (c = 0.06, MeOH).

【1839】

ステップ-3: 2-(2-(2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (442c) の調製

化合物 442c は、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (15mL) 中の (-)-2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (442b) (200mg、0.302mmol) から、TFA (0.448mL、6.03mmol) を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (442c) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 459.20 (M+1).

【1840】

ステップ-4: (-)-2-(2-(2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (442d) の調製

化合物 442d は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (6mL; 1:1) 中の 2-(2-(2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (442c) (0.302mmol、上記ステップ-3から) から、水 (6mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.103g、2.416mmol) の溶液を使用し、室温で20時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、100g、0.1% HCl 含有 H₂O 中アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、(-)-2-(2-(2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (442d) (40mg、31%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 - 8.70 (m, 3H), 8.52 (s, 3H), 8.27 - 8.11 (m, 1H), 7.99 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 4.23 - 4

10

20

30

40

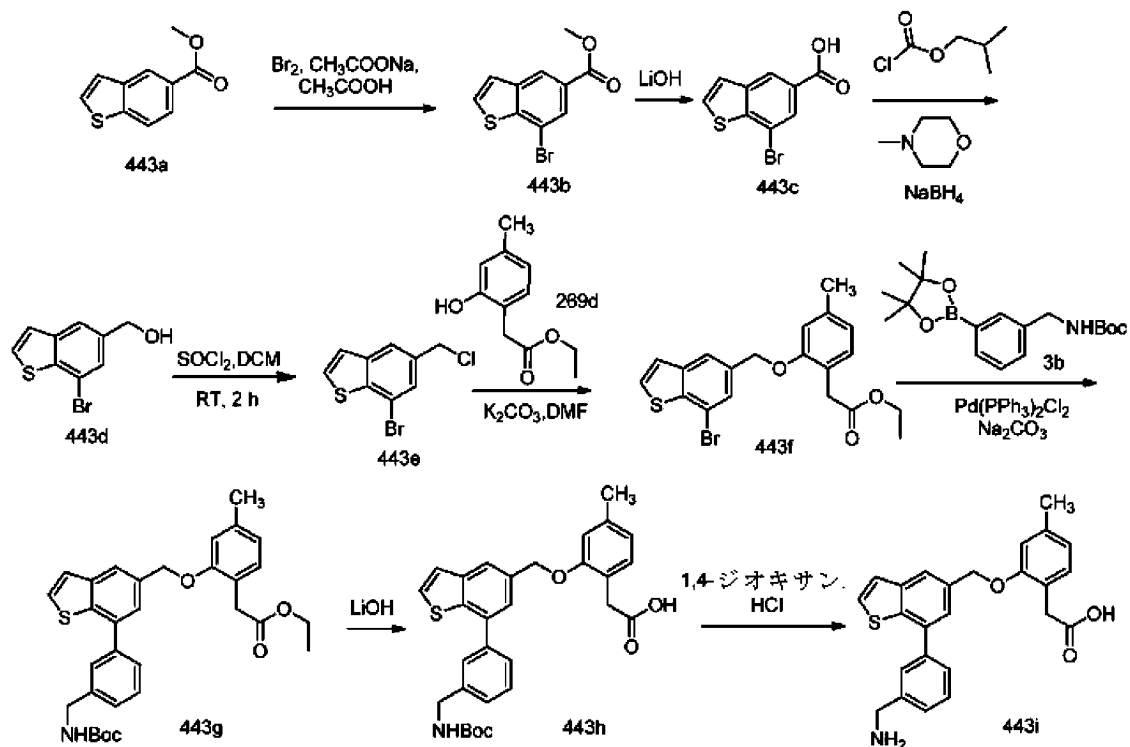
50

. 08 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+): 431.10 (M+1); MS (ES-): 429.20 (M-1); 分析計算値 $C_{26}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 0.5CF_3COOH \cdot 3.0H_2O$: C, 56.10; H, 5.84; N, 4.85; Cl, 6.13; 実測値: C, 56.22; H, 5.89; N, 4.61; Cl, 6.09; キラルHPLC 89.06% ee; [方法: エタノール/ヘプタン90:10 [0.1% DEA/ヘプタン:0.1% DEA/エタノール], 温度: 15°C, UV検出: = 242 nm; 流量: 1 mL/分; ランタイム: 70分; 化合物(452d) (R_t = 45.273分, 5.47%) 化合物(442d) (R_t = 51.833分; 94.53%)] ; 旋光度 [α]_D = -8.0 (c = 0.05, MeOH).

[1841]

スキーム-443

[化461]



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(443i)の調製

ステップ1: 7-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル(443b)の調製

AcOH(20.0 mL)中のベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル(443a)(1.00 g、5.20 mmol)の攪拌溶液に、室温で酢酸ナトリウム(1.70 g、20.71 mmol)、Br₂(1.66 g、10.38 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(100 mL)中に注ぎ入れ、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をNa₂SO₄で精製し、濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中1% EtOAcによる溶出)によって精製して、7-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチル(443b)(0.80 g、57%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(dd, J = 8.5, 1.6 Hz,

z, 1H), 3.86 (s, 3H).

【1842】

ステップ2: 7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸 (443c) の調製
化合物443cは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ6.6mL) 中の7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸メチル (443b) (2.20g、8.11mmol) から、水 (6.6mL) 中のLiOH (0.680g、16.20mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸 (443c) (2.00g、96%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

10

【1843】

ステップ3: (7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) メタノール (443d) の調製

化合物443dは、スキーム23のステップ1に報告する手順に従って、7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸 (443c) (2.00g、7.77mmol) から、THF (20mL) 中のN-メチルモルホリン (0.868g、8.55mmol)、クロロギ酸イソブチル (1.168g、8.55mmol) 及びNaBH₄ (0.441g、11.65mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン中2~4% EtOAcによる溶出) によって精製することで、(7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) メタノール (443d) (1.10g、58%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 5.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H).

20

【1844】

ステップ4: 7-ブロモ-5-(クロロメチル) ベンゾ [b] チオフェン (443e) の調製

化合物443eは、スキーム257のステップ4に報告する手順に従って、DCM (30mL) 中の(7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) メタノール (443d) (3.0g、12.34mmol) から、SOCl₂ (2.93g、24.62mmol)、DMF (0.5mL) を使用し、反応物を室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン中1~2% EtOAcによる溶出) によって精製することで、7-ブロモ-5-(クロロメチル) ベンゾ [b] チオフェン (443e) (2.90g、90%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 1H), 4.98 (s, 2H).

30

【1845】

ステップ5: 2-(2-((7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (443f) の調製

化合物443fは、スキーム152のステップ2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(クロロメチル) ベンゾ [b] チオフェン (443e) (1.0g、3.82mmol) から、DMF (20mL) 中の2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (269d) (1.85g、9.55mmol) を使用し、K₂CO₃ (0.792g、5.73mmol) を使用し、室温で24時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、n-ヘプタン中1~3% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸エチル (443f) (1.14g、71%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz

40

50

z, クロロホルム-d) δ 7.84 – 7.60 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 2H), 5.13 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1846】

ステップ-6: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(443g)の調製

化合物443gは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、アセトニトリル(25mL)中の2-(2-(7-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(443f)(1.0g、2.38mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(1.18g、3.57mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.167g、0.237mmol)及び水(8mL)中のNa₂CO₃(0.756g、7.14mmol)の溶液を使用し、窒素雰囲気下、90℃で2時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中1~3% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(443g)(1.0g、77%)をオフホワイトの半固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 5H), 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1847】

ステップ-7: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(443h)の調製

化合物443hは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ4.5mL、1:1)中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(443g)(0.9g、1.64mmol)から、水(4.5mL)中の水酸化リチウム水和物(0.173g、4.12mmol)の溶液を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(443h)(0.7g、82%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 5H), 7.31 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

【1848】

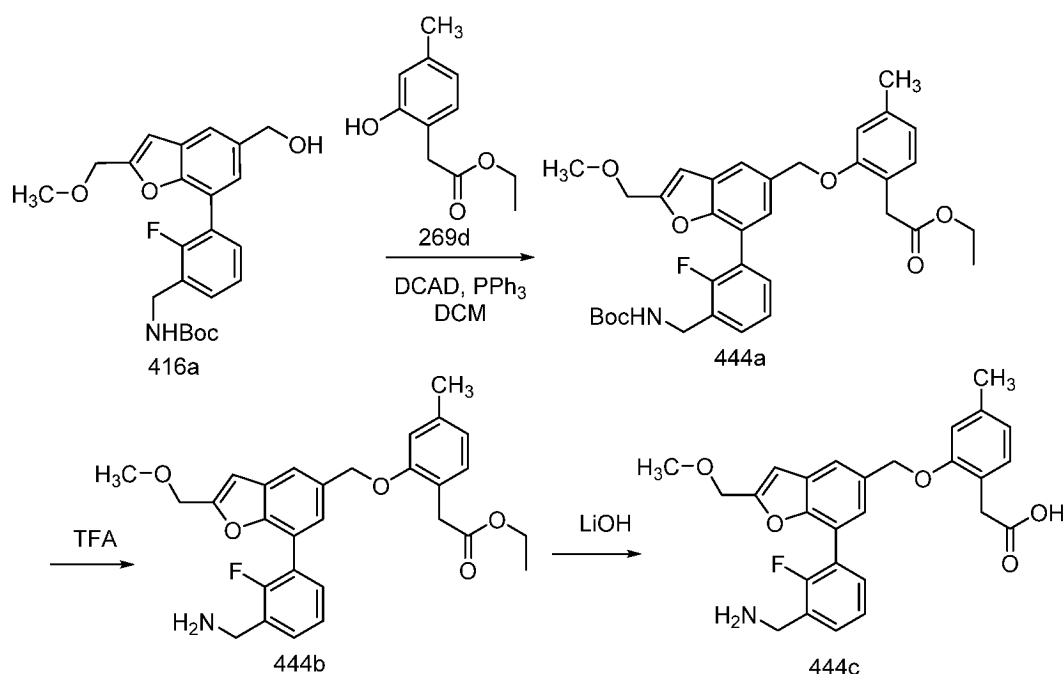
ステップ-8: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(443i)の調製

化合物 443 i は、スキーム 257 のステップ 10 に報告する手順に従って、1,4-ジオキサン (35 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenyl)benzo[b]thiophen-5-yl)methoxy-4-methylphenyl acetate (443 h) (0.7 g、1.35 mmol) から、1,4-ジオキサン・HCl の溶液 (28%、3.5 mL) を使用し、室温で 4 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(aminomethyl)phenyl)benzo[b]thiophen-5-yl)methoxy-4-methylphenyl) acetate (443 i) (22 mg) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ES⁺): 418.10 (M+1); MS (ES⁻): 416.10 (M-1).

【1849】

スキーム 444

【化 462】



2-(2-(7-(3-(aminomethyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy-4-methylphenyl) acetate (444 c) の調製

ステップ 1: 2-(2-(7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)-2-fluorophenyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-5-yl)methoxy-4-methylphenyl acetate エチル (444 a) の調製

化合物 444 a は、スキーム 23 のステップ 2 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-fluoro-3-(5-(hydroxymethyl)-2-(methoxymethyl)benzofuran-7-yl)benzyl carbamate tert-butyl (416 a) (513 mg、1.236 mmol) から、トリフェニルホスフィン (405 mg、1.545 mmol)、2-(2-hydroxy-4-methylphenyl) acetate エチル (269 d) (2

0.0 mg、1.03 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の (E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、567 mg、1.545 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン/酢酸エチル (1:0~3:1~1:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (444a) (413 mg、68%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.27 (m, 5H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -121.01; MS (ES+): 614.20 (M+Na).

【1850】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (444b) の調製

化合物 444b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (444a) (395 mg、0.668 mmol) から、TFA (0.992 mL、13.35 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (444b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 492.20 (M + 1).

【1851】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (444c) の調製

化合物 444c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/メタノール (それぞれ 10 mL、1:1) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (444b) (0.668 mmol、上記ステップ-2 から) から、水 (10 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.229 g、5.34 mmol) の溶液を使用し、室温で 14 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18 カラム、水 (0.1% HCl 含有)/アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (444c) (165 mg、53%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 3H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 – 6.93 (m, 1H), 6.74 – 6.70 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.28 (

10

20

30

40

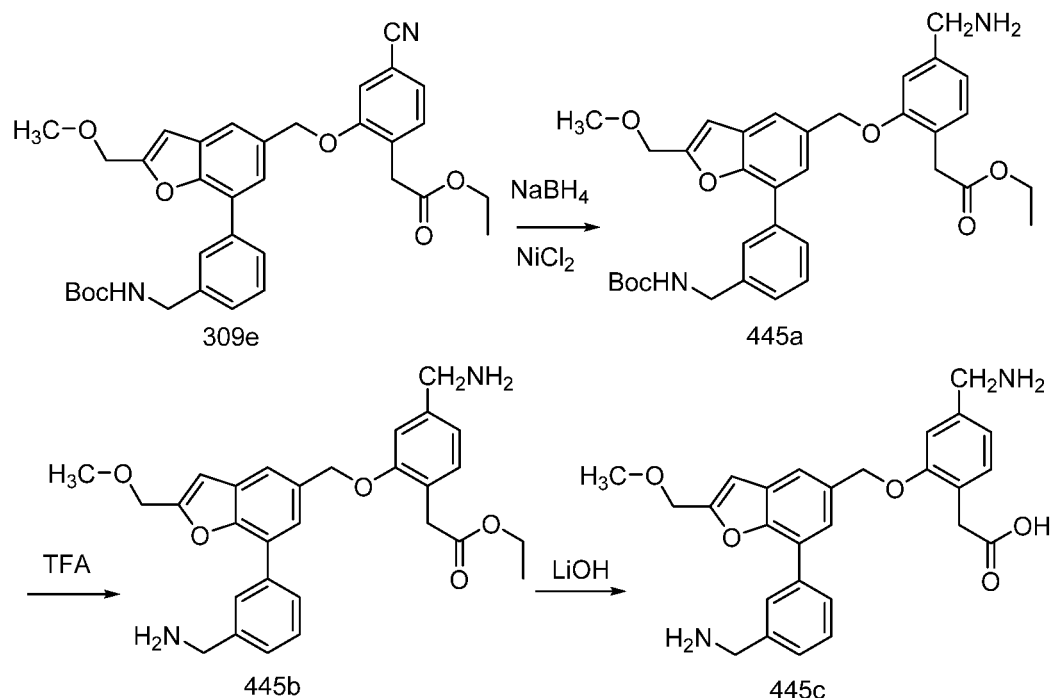
50

s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.73; MS (ES+): 464.20 (M+1); MS (ES-): 462.20 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62.61; H, 5.64; N, 2.70; Cl, 6.84; 実測値: C, 62.31; H, 5.53; N, 2.86; Cl, 7.08.

【1852】

スキーム-445

【化463】



2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(445c)の調製
 ステップ-1: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(445a)の調製

化合物445aは、スキーム-256のステップ-2に報告する手順に従って、メタノール(15mL)中の2-(2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(309e)(300mg、0.513mmol)から、塩化ニッケル(II)六水和物(31mg、0.128mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(116mg、3.08mmol)を使用し、N1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン(0.111mL、1.026mmol)をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム/メタノール(1:0~19:1)による溶出]によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(445a)(117mg)を得た。MS (ES+): 589.30 (M+1).

【1853】

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

エチル (445b) の調製

化合物 445b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (445a) (110 mg、0.187 mmol) から、TFA (0.278 mL、3.74 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (445b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 489.20 (M+1) .

10

【1854】

ステップ-3 : 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (445c) の調製

化合物 445c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 4 mL) 中の 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (445b) (0.187 mmol、上記ステップ-2 から) から、水 (6 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.064 g、1.496 mmol) の溶液を使用し、室温で 19 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (445c) (3 ステップで 53 mg、24%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 6H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.93 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33 (s, 3H); MS (ES+) : 461.20 (M+1); MS (ES-) : 460.20 (M-1); 分析計算値 C₂₇H₂₈N₂O₅ · 2.0 HCl · 2.6 H₂O : C, 55.88; H, 6.11; N, 4.83; Cl, 12.22; 実測値 : C, 55.84; H, 5.84; N, 4.79; Cl, 12.00.

20

30

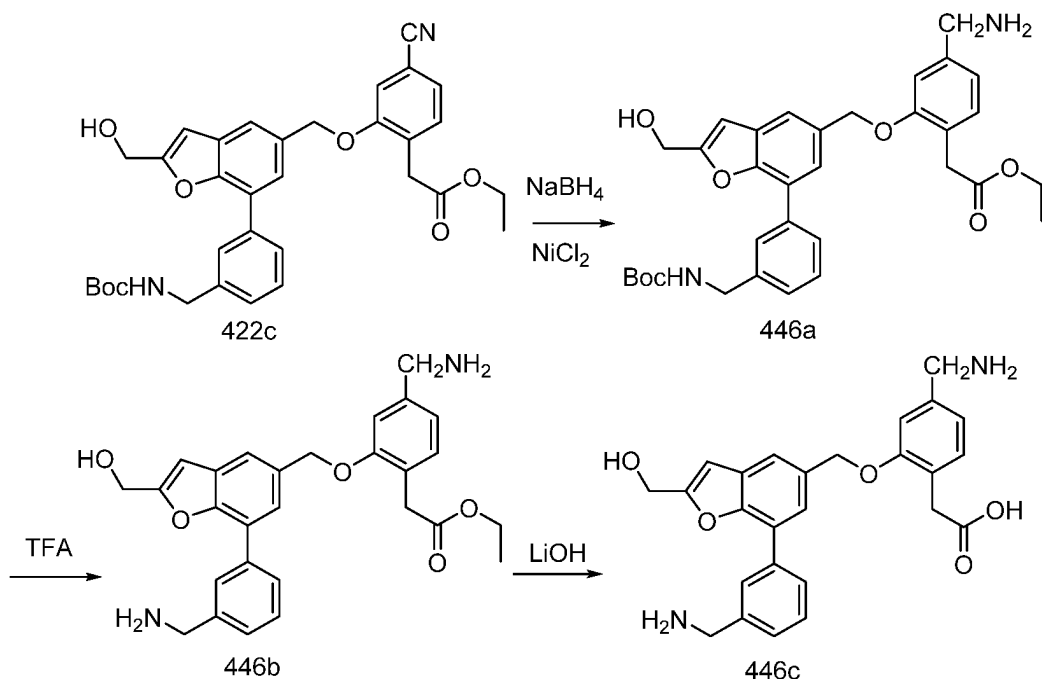
【1855】

スキーム-446

40

50

【化 4 6 4】



10

20

2-((4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(446c)の調製

ステップ-1: 2-((4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(446a)の調製

化合物446aは、スキーム-256のステップ-2に報告する手順に従って、メタノール(15mL)中の2-((2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル)酢酸エチル(422c)(320mg、0.561mmol)から、塩化ニッケル(II)六水和物(33mg、0.140mmol)及び水素化ホウ素ナトリウム(127mg、3.36mmol)を使用し、N1-(2-アミノエチル)エタン-1,2-ジアミン(0.111mL、1.026mmol)をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム/メタノール(1:0~19:1)による溶出]によって精製することで、2-((4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(446a)(84mg)を無色のゴム状物質として得た。

30

40

【1856】

ステップ-2: 2-((4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(446b)の調製

化合物446bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(10mL)中の2-((4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(446a)(80mg、0.139mmol)から、TFA(0.207mL、2.78mmol)を使用し、室温で20時間攪拌

50

して、調製した。これをワークアップし、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(446b)を得、これをそのまま次のステップに使用した。

【1857】

ステップ-3: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(446c)の調製

化合物446cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ4mL)中の2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(446b)(0.139mmol、上記ステップ-2から)から、水(6mL)中の水酸化リチウム水和物(0.048g、1.112mmol)の溶液を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(446c)(32mg、52%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.44 (s, 6H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.95 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.56 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+): 447.10 (M+1); MS (ES-): 445.10 (M-1); 分析計算値C₂₆H₂₆N₂O₅·2HCl·1.5H₂O: C, 57.15; H, 5.72; N, 5.13; Cl, 12.98; 実測値: C, 57.12; H, 5.44; N, 5.13; Cl, 12.74.

【1858】

スキーム-447

10

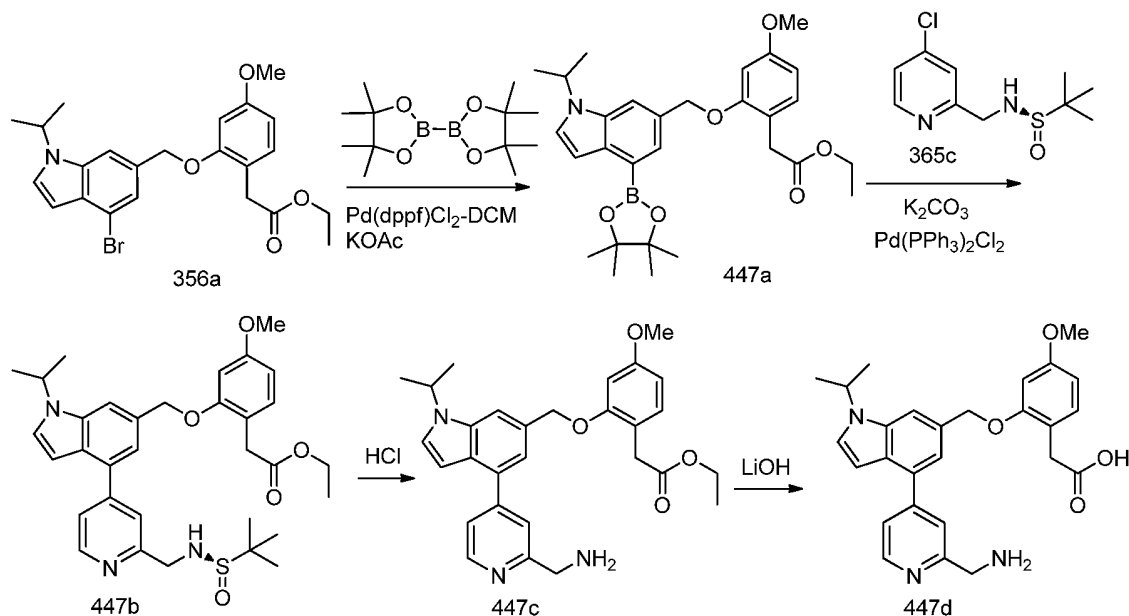
20

30

40

50

【化 4 6 5】



10

20

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(447d)の調製

ステップ-1: 2-((2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(447a)の調製

化合物447aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((4-プロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(356a)(0.85g、1.85mmol)から、無水ジオキサン(15mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.70g、2.77mmol)、酢酸カリウム(0.54g、5.54mmol)及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (0.23g、0.28mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、ヘキサン中 EtOAc /メタノール(9:1)を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(447a)(収量0.7g、収率75%)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.70(d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.47(d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.09(d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J = 3.1, 0.7\text{ Hz}$, 1H), 6.70(d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.46(dd, $J = 8.3, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.17(s, 2H), 4.76(p, $J = 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.00(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.51(s, 2H), 1.45(d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.32(s, 12H), 1.05(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); $\text{MS (ES}^+)$: 508.2 ($\text{M}+1$); 530.2 ($\text{M}+\text{Na}$).

30

40

【1859】

ステップ-2: 2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)

50

メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447b) の調製

化合物447bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (4mL) 中の2 - (2 - ((1 - イソプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447a) (350mg、0.69mmol) から、(+)-(S)-N-((4 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (365c) (204mg、0.83mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (73mg、0.10mmol) 及び水 (1mL) 中の K_2CO_3 (286mg、2.07mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447b) (収量300mg、収率74%) を黄色の油として得た。MS (ES+) : 592.3 (M+1)。

【1860】

ステップ-3 : 2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447c) の調製

化合物447cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM (5mL) 中の2 - (2 - ((4 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447b) (300mg、0.51mmol) から、HCl (ジオキサン中4M; 0.380mL、1.52mmol) を使用し、室温で1時間攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447c) (収量170mg、収率69%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+) : 488.3 (M+1)。

【1861】

ステップ-4 : 2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (447d) の調製

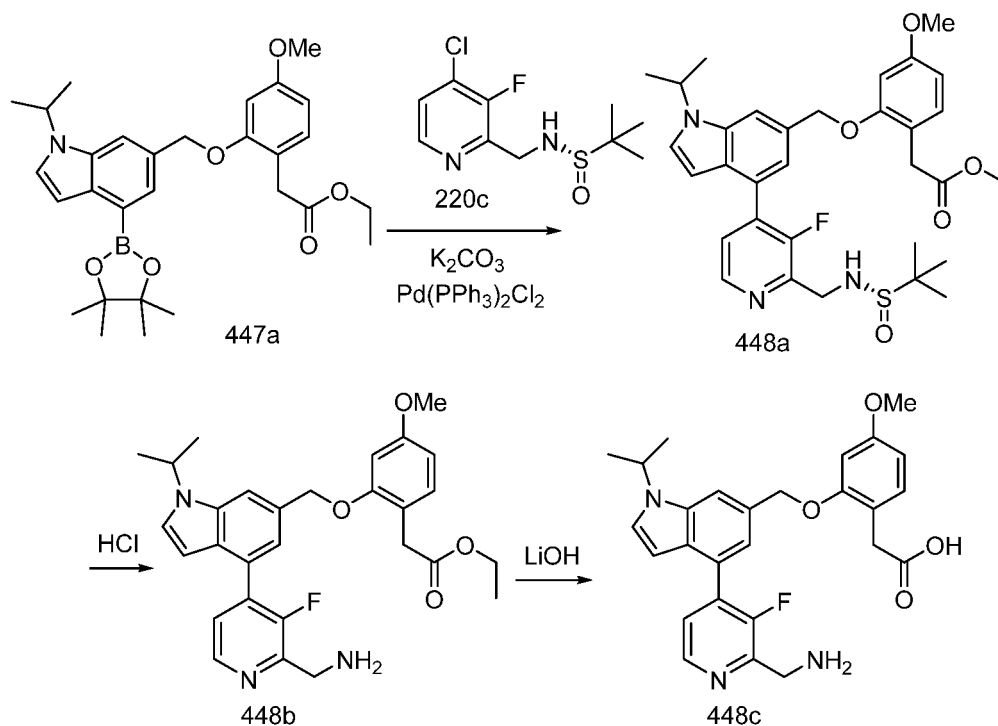
化合物447dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ4mL) 中の2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (447c) (170mg、0.35mmol) から、水 (1mL) 中の水酸化リチウム (117mg、2.79mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (447d) (収量105mg、収率66%) の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.72 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.83 (p

, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), $4.05 \text{ (s, } 2\text{H)}$, $3.70 \text{ (s, } 3\text{H)}$, $3.36 \text{ (s, } 2\text{H)}$, $1.50 \text{ (d, } J = 6.6 \text{ Hz, } 6\text{H)}$; MS (ES+): $460.2 \text{ (M}+1)$; MS (ES-): $458.2 \text{ (M}-1)$; 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 67.91 ; H, 6.54 ; N, 8.80 ; 実測値: C, 68.04 ; H, 6.46 ; N, 8.80 .

【1862】

スキーム-448

【化466】



2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(448c)の調製

ステップ1: 2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(448a)の調製

化合物448aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-(1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(447a)(350mg、0.69mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(219mg、0.83mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(73mg、0.10mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (286mg、2.07mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(448a)(収量300mg、収率

71%)を黄色の油として得た。MS (ES+) : 610.3 (M+1) ; 622.3 (M+Na) .

【1863】

ステップ-2 : 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(448b)の調製

化合物448bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(448a)(300mg、0.49mmol)から、HCl(ジオキサン中4M; 0.37mL、1.48mmol)を使用し、室温で1時間攪拌し、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(448b)(収量240mg、収率96%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.35(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.48(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21(t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.10(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.36(t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.82(p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.95-3.92(m, 2H), 3.91-3.86(m, 2H), 3.54(s, 2H), 3.17(s, 3H), 1.50(d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+) : 506.2 (M+1) .

【1864】

ステップ-3 : 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(448c)の調製

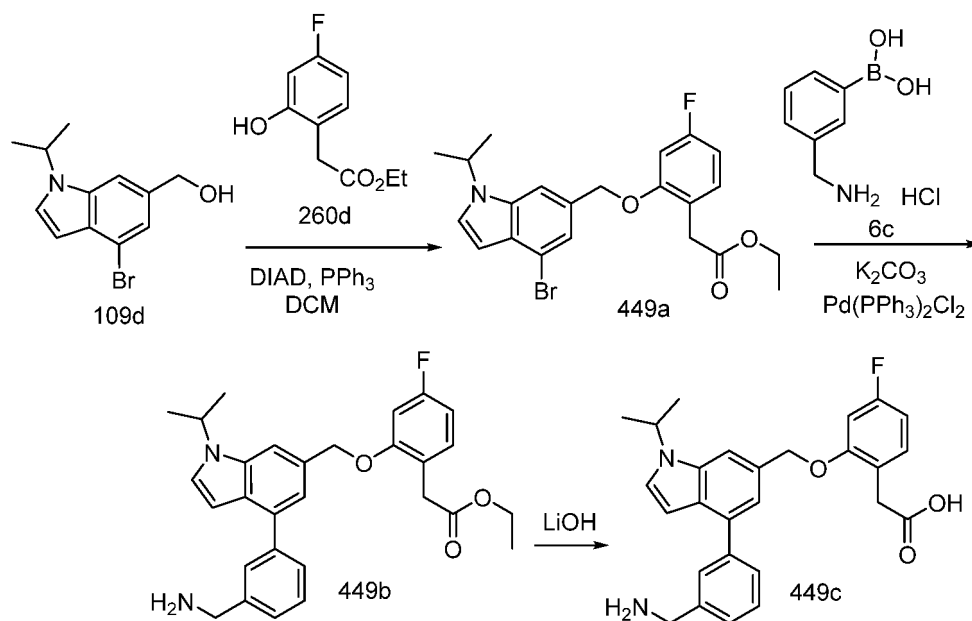
化合物448cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ4mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(448b)(170mg、0.35mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム(159mg、3.80mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(448c)(収量135mg、収率60%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46(d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.51(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.27(t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.09(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.37(t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.82(h, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98(d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.47(s, 2H), 1.49(d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -130.79; MS(ES+) : 478.2 (M+1); MS(ES-) : 476.2 (M-1); 分析計算値C₂₇H₂₈FN₃O₄·0.5H₂O: C, 66.65; H, 6.01; N

, 8.64; 実測値: C, 66.45; H, 5.96; N, 8.57.

【1865】

スキーム-449

【化467】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(449c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(449a)の調製

化合物449aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、THF中の(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メタノール(109d)(1.56g、5.82mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.68g、6.40mmol)、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(260d)(1.27g、6.40mmol)及びDIAD(1.24mL、6.40mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、40g、ヘキサン中EtOAc/メタノール(9:1)を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(449a)(収量1g、収率38%)を薄黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66-7.63(m, 2H), 7.28(d, J=1.1 Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.02(dd, J=11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.73(td, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.42(dd, J=3.3, 0.8 Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.75(h, J=6.6 Hz, 1H), 4.02(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 1.47(d, J=6.6 Hz, 6H), 1.07(t, J=7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 449.1(M+1); MS(ES-): 447.0(M-1).

【1866】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(449b)の調製

化合物449bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン

(5 mL) 中の 2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (449a) (150 mg、0.34 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩 (6c) (82 mg、0.44 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (35.2 mg、0.05 mmol) 及び水 (1.0 mL) 中の K_2CO_3 (139 mg、1.00 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90°Cで3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、12 g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (449b) (収量110 mg、収率69%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.80 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 475.2 (M+1).

[1867]

ステップ-3: 2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (449c) の調製

化合物 449c は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (4 mL)、THF (4 mL) 中の 2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (449b) (110 mg、0.23 mmol) から、水 (1 mL) 中の水酸化リチウム (78 mg、1.85 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-((4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (449c) (収量70 mg、収率68%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.29 (dt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.66 – 6.55 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.81 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -115.20; MS (ES-): 445.2 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 71.19; H, 6.20; N, 6.15; 実測値: C, 71.04; H, 6.29; N, 6.12.

[1868]

スキーム-450

10

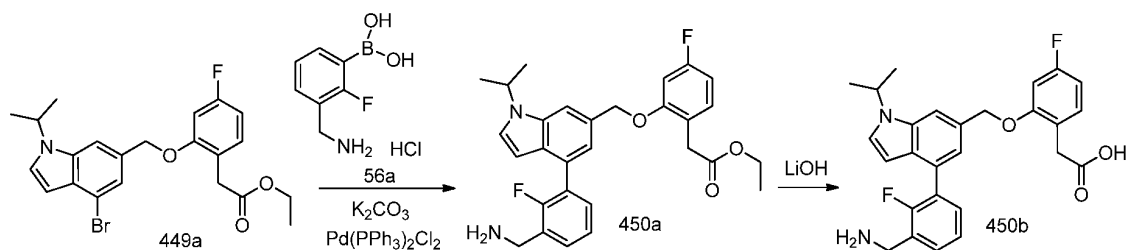
20

30

40

50

【化 4 6 8】



10

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(450b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(450a)の調製

化合物450aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(449a)(150mg、0.34mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(89mg、0.44mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(35mg、0.05mmol)及び水(1.0mL)中の K_2CO_3 (139mg、1.00mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、12g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(450a)(収量130mg、収率79%)を黄色のシロップ状物質として得た。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60-7.57(m, 1H), 7.56-7.53(m, 2H), 7.37(td, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.10(t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.72(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.31-6.26(m, 1H), 5.25(s, 2H), 4.80(p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.89(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.59(s, 2H), 1.49(d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR(282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -112.71, 122.60; MS(ES+): 493.2(M+1).

20

30

【1869】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(450b)の調製

化合物450bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(4mL)、THF(4mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(450a)(130mg、0.26mmol)から、水(1mL)中の水酸化リチウム(89mg、2.11mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)

40

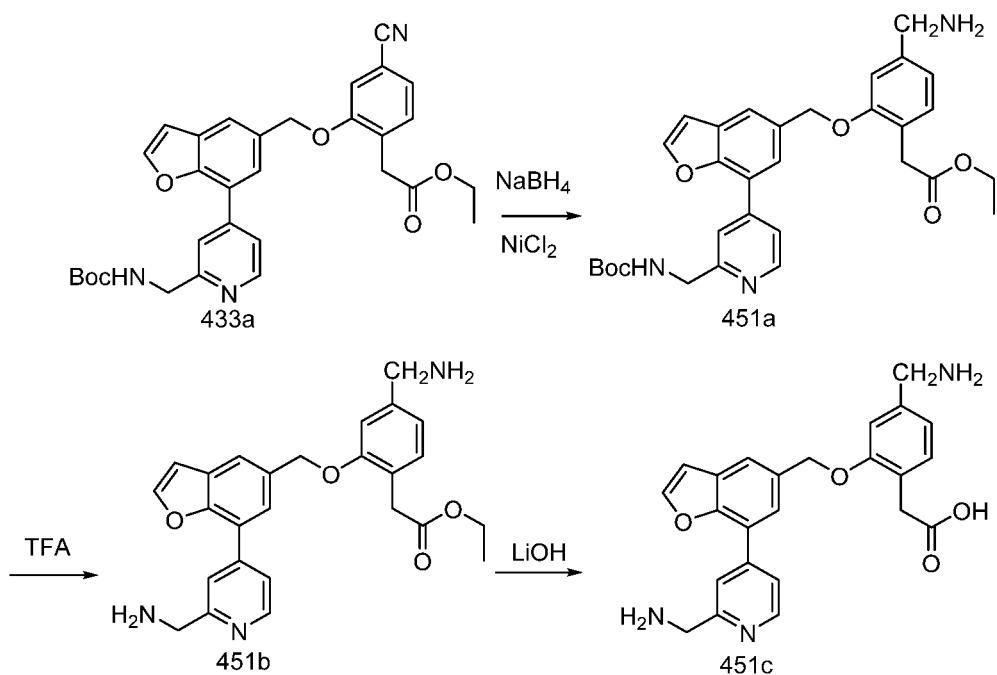
50

－４－フルオロフェニル）酢酸（４５０ｂ）（収量１０５ｍｇ、収率８６％）を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆）δ ７．６６（d，J＝３．１ Hz，１H），７．５４（d，J＝３．３ Hz，１H），７．５３－７．４１（m，２H），７．３０－７．１６（m，３H），６．９８（dd，J＝１１．４，２．５ Hz，１H），６．６８（td，J＝８．５，２．５ Hz，１H），６．３２（dd，J＝３．３，１．９ Hz，１H），５．２７（s，２H），４．８１（h，J＝６．６ Hz，１H），３．８８（s，２H），３．４９（s，２H），１．４８（d，J＝６．６ Hz，６H）；¹⁹F NMR（２８２ MHz，DMSO）δ －１１３．７７，１２１．０６；MS（ES⁺）：４６５．２（M⁺＋１）；MS（ES[−]）：４６３．２（M[−]−１）；分析計算値C₂₇H₂₆F₂N₂O₃・０．２５H₂O：C，６９．１４；H，５．７０；N，５．９７；実測値：C，６９．３３；H，５．６６；N，５．６７．

【１８７０】

スキーム－４５１

【化４６９】



２－（４－（アミノメチル）－２－（（７－（２－（アミノメチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４５１ｃ）の調製

ステップ－１：２－（４－（アミノメチル）－２－（（７－（２－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４５１ａ）の調製

化合物４５１ａは、スキーム－２５６のステップ－２に報告する手順に従って、メタノール（２０mL）中の２－（２－（（７－（２－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）ピリジン－４－イル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－シアノフェニル）酢酸エチル（４３３ａ）（３５０mg、０．６４６mmol）から、塩化ニッケル（II）六水和物（３８mg、０．１６２mmol）及び水素化ホウ素ナトリウム（１４７mg、３．８８mmol）を使用し、N１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．１４０mL、１．２９２mmol）をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム／メタノール（１：０～４：１）による溶出〕によって精製することで、２－（４－（アミノメチル）－２－（（７－（２－（（tert-ブトキシカルボニル）

アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (451a) (83mg) を無色のゴム状物質として得た。

【1871】

ステップ-2: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (451b) の調製

化合物451bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (8 mL) 中の2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (451a) (83mg、0.152mmol) から、TFA (0.226mL、3.04mmol) を使用し、室温で22時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (451b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 446.20 (M+1) .

【1872】

ステップ-3: 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (451c) の調製

化合物451cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ4mL) 中の2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (451b) (0.068g、0.152mmol) から、水 (4mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.052g、1.216mmol) の溶液を使用し、室温で17時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (451c) (3ステップで38mg、14%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.51 (2s, 6H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.12 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.60 (s, 2H); MS (ES+) : 418.10 (M+1); MS (ES-) : 416.10 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₃N₃O₄ · 2.75HCl · 3H₂O: C, 50.41; H, 5.60; N, 7.35; Cl, 17.05; 実測値: C, 50.07; H, 5.53; N, 7.22; Cl, 17.01.

【1873】

スキーム-452

10

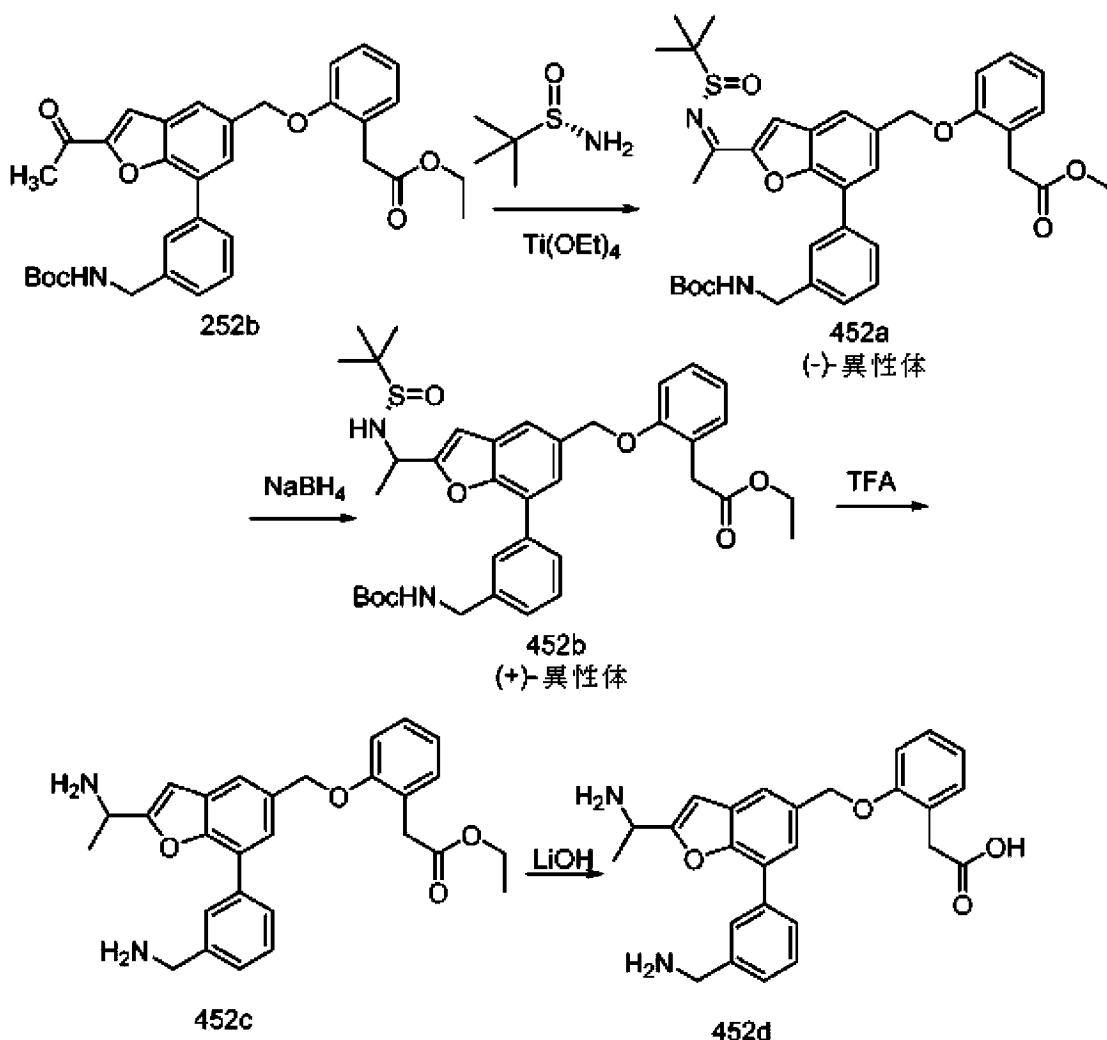
20

30

40

50

【化 4 7 0】



2-((2-((2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(452d)の調製

ステップ1: (-)-(S,Z)-2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(452a)の調製

化合物452aは、スキーム258のステップ1に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン(10mL)中の2-((2-((2-アセチル-7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(252b)(500mg、0.897mmol)及び(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(136mg、1.121mmol)から、テトラエトキシチタン(0.376mL、1.793mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、(-)-(S,Z)-2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(452a)(319mg、64%)を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.92-7.74(m, 5H), 7.52-7.39(

m, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 3H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 6.96 – 6.88 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 旋光度 $[\alpha]_D = -45.13$ (c = 0.195, MeOH).

【1874】

ステップ-2: (+) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((S) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィナムイド) エチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452b) の調製

化合物 452b は、スキーム-258 のステップ-2 に報告する手順に従って、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (-) - (S, Z) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((tert-ブチルスルフィニル) イミノ) エチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452a) (300 mg、0.454 mmol) から、水素化ホウ素ナトリウム (35 mg、0.908 mmol) を使用し、室温で 18 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中 10% メタノール (1:0 ~ 1:1) による溶出] によって精製することで、(+)-2-(2-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル)-2-(1-((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィナムイド) エチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452b) (160 mg、53%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 3H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 6.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.85 (m, 2H), 5.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.64 – 4.48 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 旋光度 $[\alpha]_D = +14.4$ (c = 0.125, MeOH).

【1875】

ステップ-3: 2 - (2 - ((2 - (1-アミノエチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452c) の調製

化合物 452c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (12 mL) 中の (+) - 2 - (2 - ((7 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) - 2 - (1 - ((S) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィナムイド) エチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452b) (150 mg、0.226 mmol) から、TFA (0.336 mL、4.53 mmol) を使用し、室温で 18 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2 - (2 - ((2 - (1-アミノエチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452c) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 459.20 (M+1).

【1876】

ステップ-4: 2 - (2 - ((2 - (1-アミノエチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (452d) の調製

化合物 452d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 5 mL) 中の 2 - (2 - ((2 - (1-アミノエチル) - 7 - (3 - (

10

20

30

40

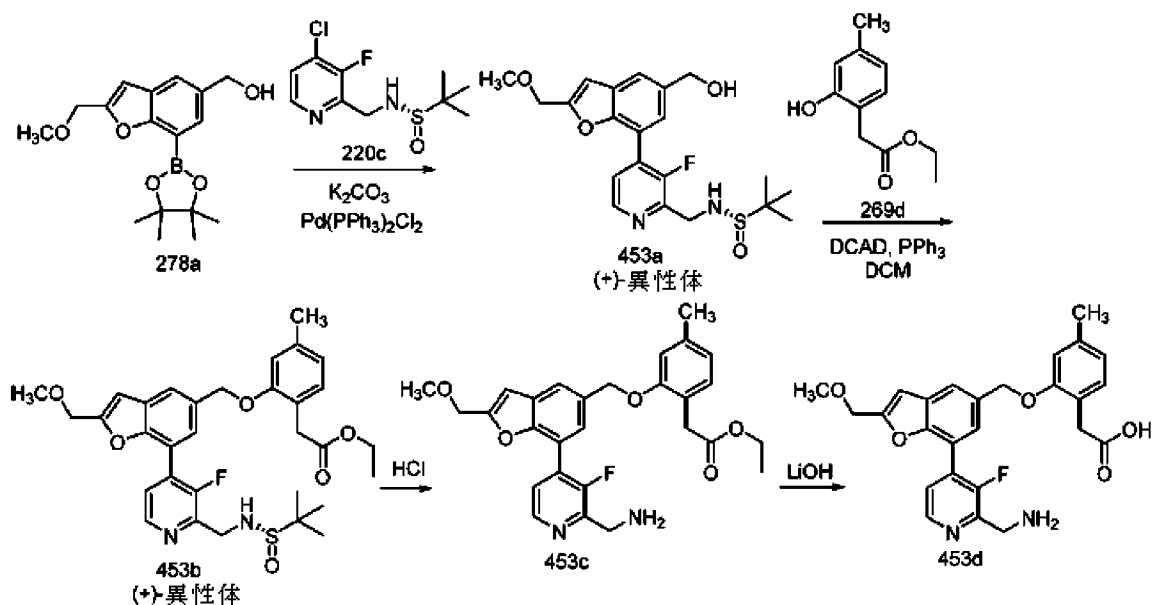
50

アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (452c) (0.226 mmol、上記ステップ-3から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (77 mg、1.808 mmol) の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、100 g、MeCN/0.1% HCl 含有 H₂O (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(2-(1-アミノエチル)-7-(3-(アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (452d) (20 mg、21%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.92 – 8.82 (m, 3H), 8.66 – 8.48 (m, 3H), 8.22 – 8.19 (m, 1H), 7.98 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.86 – 4.61 (m, 1H), 4.27 – 4.06 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+): 431.20 (M+1); MS (ES-): 429.15 (M-1).

[1877]

スキーム-453

[化471]



2-(2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-メチルフェニル) 酢酸 (453d) の調製

ステップ-1: (+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (453a) の調製

化合物 453a は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (25 mL) 中の (2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メタノール (278a) (1.5 g、4.71 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (

220 c) (1.248 g、4.71 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0.496 g、0.707 mmol) 及び水(3 mL)中の K_2CO_3 (1.955 g、14.14 mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で18時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(1:0~1:2)による溶出]によって精製することで、(+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィнамイド(453 a) (517 mg、26%)を茶色のゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (dd, $J = 4.9$, 0.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.69 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 5.6$, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.31 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (dd, $J = 5.8$, 2.1 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128.27; MS (ES+): 421.10 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +35.56$ ($c = 0.045$, MeOH).

【1878】

ステップ-2: (+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(453 b)の調製

化合物453 bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (10 mL)中の(+)-(S)-N-((3-フルオロ-4-(5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド(453 a) (476 mg、1.133 mmol)から、トリフェニルホスフィン(405 mg、1.545 mmol)、2-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル(269 d) (200 mg、1.030 mmol) 及びDCM (10 mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、567 mg、1.545 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナムイド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(453 b) (215 mg、35%)を無色のゴム状物質として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 1H), 5.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 2H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128.11; MS (ES+): 597.20 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +34.78$ ($c = 0.115$, MeOH).

【1879】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチル

フェニル) 酢酸エチル (453c) の調製

化合物453cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、THF (7mL) 中の (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチル スルフィンアミド) メチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (453b) (205mg、0.344mmol) から、HCl (3M水溶液; 0.344mL、1.031mmol) を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (453c) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 493.20 (M+1) .

10

【1880】

ステップ-4 : 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (453d) の調製

化合物453dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (7mL)、THF (7mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸エチル (453c) (0.344mmol; 上記ステップ-3から) から、水 (7mL) 中の水酸化リチウム (0.118g、2.75mmol) の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0 ~ 0:1) による溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸 (453d) (81mg、51%) のHCl塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 3H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.62; MS (ES+) : 465.10 (M+1); MS (ES-) : 463.10 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₅F N₂O₅ · 1.25HCl · 1.75H₂O: C, 57.66; H, 5.54; N, 5.17; Cl, 8.18; 実測値: C, 57.68; H, 5.40; N, 5.12; Cl, 8.19.

20

30

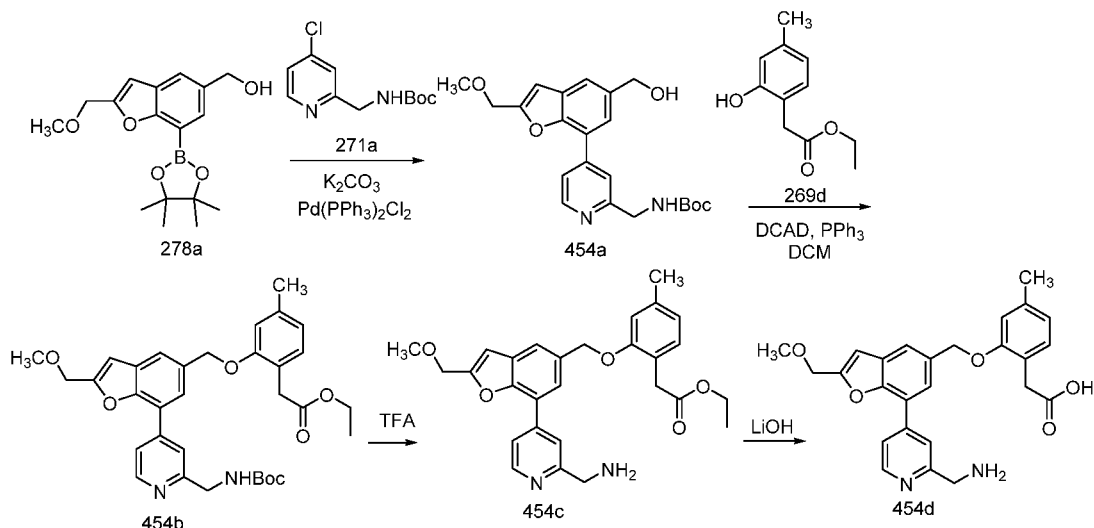
【1881】

スキーム-454

40

50

【化 4 7 2】



10

2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸 (454d) の調製
 ステップ-1: ((4 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル (454a) の調製

20

化合物 454a は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の (2 - (メトキシメチル) - 7 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (278a) (1241 mg、3.90 mmol) から、((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル (271a) (885 mg、3.65 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$) (384 mg、0.547 mmol) 及び水 (2.4 mL) 中の K_2CO_3 (1512 mg、10.94 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で18時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール (1:0~19:1) による溶出] によって精製することで、((4 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル (454a) (941 mg) を茶色のゴム状物質として得た。MS (ES+): 399.20 (M+1)。

30

【1882】

ステップ-2: 2 - (2 - ((7 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メチルフェニル)酢酸エチル (454b) の調製

40

化合物 454b は、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20 mL) 中の ((4 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル (454a) (900 mg、2.259 mmol) から、トリフェニルホスフィン (889 mg、3.39 mmol)、2 - (2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)酢酸エチル (269d) (570 mg、2.94 mmol) 及び DCM (20 mL) 中の (E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1244 mg、3.39 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール (1:0~1:1) に

50

よる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(454b)(2ステップで374mg、19%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.52 (m, 4H), 7.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.33 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 447.20 (M+1).

【1883】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(454c)の調製

化合物454cは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (25 mL)中の2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(454b)(360mg、0.626 mmol)から、TFA (0.931 mL、12.53 mmol)を使用し、室温で20時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(454c)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 475.20 (M+1).

【1884】

ステップ-4: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(454d)の調製

化合物454dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (10 mL)、THF (10 mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(454c)(0.626 mmol; 上記ステップ-3から)から、水(10 mL)中の水酸化リチウム(214 mg、5.01 mmol)の溶液を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(454d)(161 mg、58%)のHCl塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 3H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS (ES+): 447.20 (M+1); MS (ES-): 445.20 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₆N₂O₅ · 1.25 HCl · 1.75 H₂O: C, 59.64; H, 5.92; N, 5.35; Cl, 8.46; 実測値: C, 59.67; H, 5.70; N, 5.30; Cl, 8.67.

10

20

30

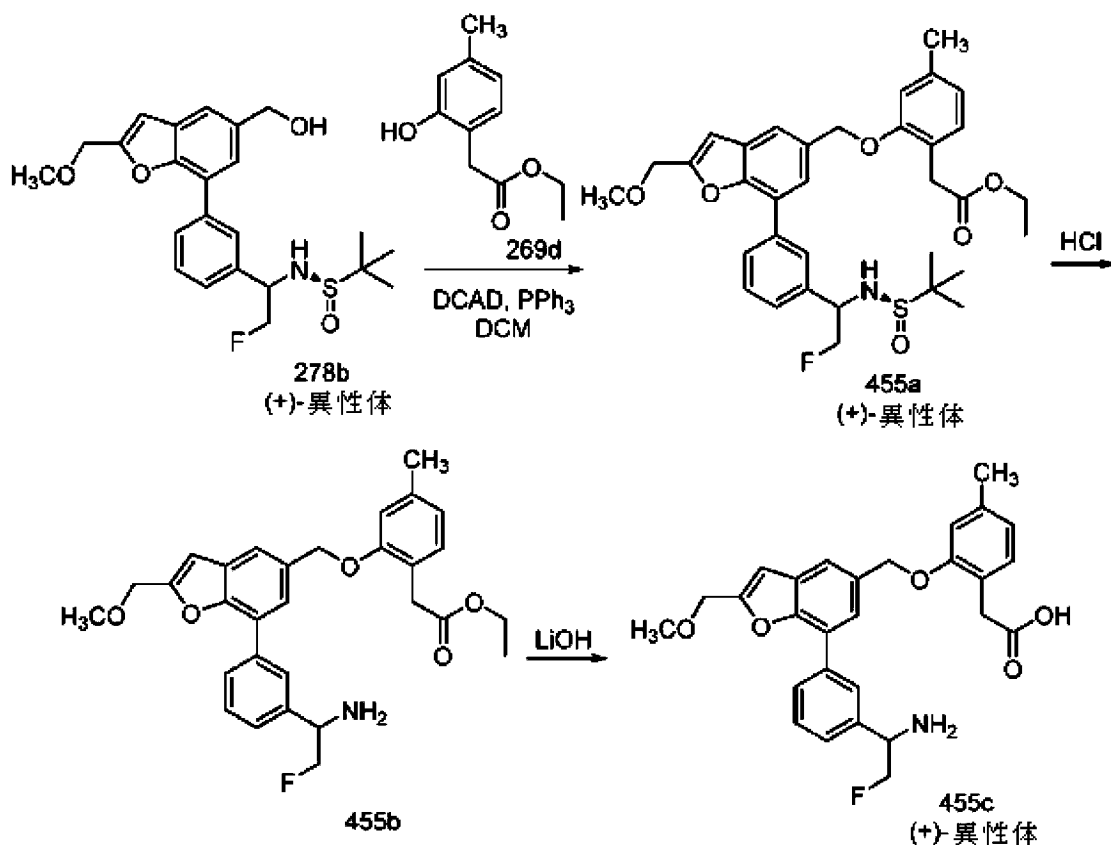
40

50

【 1 8 8 5 】

スキーム－４５５

【化４７３】



(+)－２－（２－（（７－（３－（１－アミノ－２－フルオロエチル）フェニル）－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸（４５５ｃ）の調製

ステップ－１：（+）－２－（２－（（７－（３－（１－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロエチル）フェニル）－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４５５ａ）の調製

化合物４５５ａは、スキーム－２３のステップ－２に報告する手順に従って、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（+）－（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロ－１－（３－（５－（ヒドロキシメチル）－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－７－イル）フェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２７８ｂ）（１．０ｇ、２．３０７ｍｍｏｌ）から、トリフェニルホスフィン（０．９０７ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、２－（２－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）酢酸エチル（２６９ｄ）（０．５８２ｇ、３．００ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボン酸ビス（４－クロロベンジル）（ＤＣＡＤ、１．２７０ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン（１：０～１：１）による溶出〕によって精製することで、（+）－２－（２－（（７－（３－（１－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロエチル）フェニル）－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－メチルフェニル）酢酸エチル（４５５ａ）（５５６ｍｇ、４０％）を白色固体として得た。¹H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*₆）δ ７．９０（*s*，１Ｈ），７．８５－７．７７（*m*，１Ｈ），７．６７（*d*，*J*＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）

, 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.78 – 4.46 (m, 5H), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -217.17; MS (ES+): 632.30 (M+Na); 旋光度 $[\alpha]_D = +4.66$ ($c = 0.815$, MeOH).

【1886】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(455b)の調製

THF(15mL)中の(+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(455a)(470mg、0.771mmol)の攪拌溶液に、3N HCl水溶液(0.771mL、2.312mmol)を室温で加え、3時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮乾固して、2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(455b)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 506.20 (M+1).

【1887】

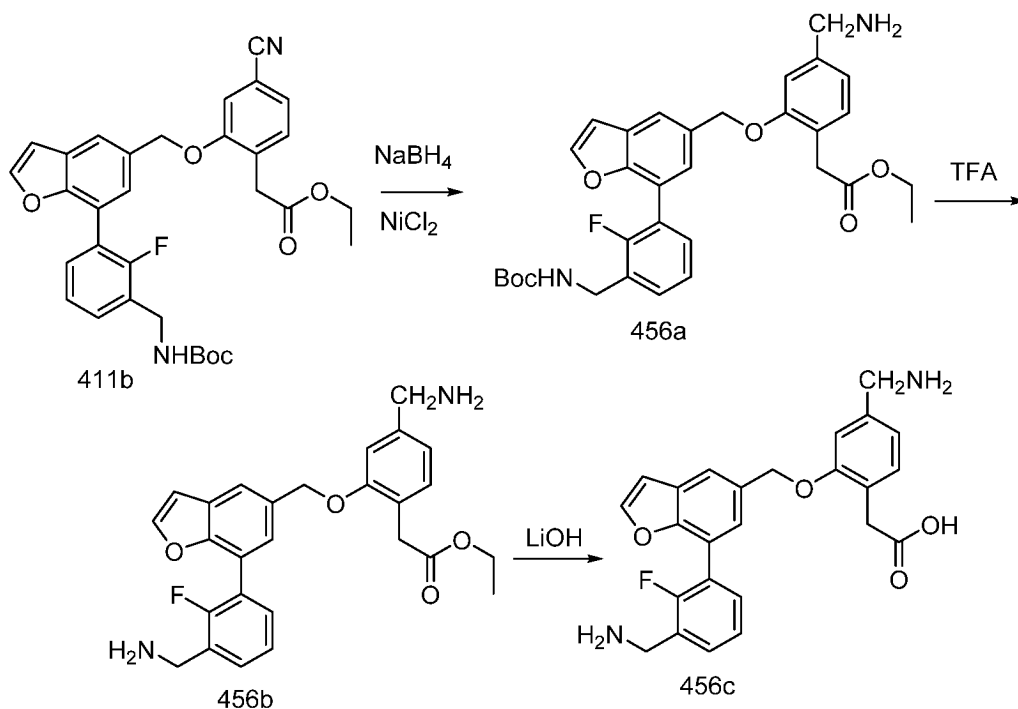
ステップ-3: (+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(455c)の調製

化合物455cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ10mL)中の2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(455b)(0.771mmol; 上記ステップ-2から)から、水(10mL)中の水酸化リチウム水和物(0.264g、6.17mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、(+)-2-(2-((7-(3-(1-アミノ-2-フルオロエチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(455c)(168mg、57%)のHCl塩を薄黄色の固体を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (td, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.72 (ddd, $J = 7.5, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.99 – 4.72 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -222.70; MS (ES+): 478.20 (M+1); MS (ES-): 476.20 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNO}_5 \cdot 0.95\text{HCl} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 61.86; H, 6.02; N, 2.58; Cl, 6.19; 実測値: C, 61.91; H, 5.71; N, 2.53; Cl, 6.07; 旋光度 $[\alpha]_D = +14.58$ ($c = 0.48$, MeOH).

【1888】

スキーム-456

【化 4 7 4】



2- (4- (アミノメチル) -2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (456c) の調製

ステップ-1: 2- (4- (アミノメチル) -2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (456a) の調製

化合物 456a は、スキーム-256 のステップ-2 に報告する手順に従って、メタノール中の 2- (2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-シアノフェニル) 酢酸エチル (411b) (310mg、0.555mmol) から、塩化ニッケル (II) 六水和物 (33mg、0.139mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (126mg、3.33mmol) を使用し、N1- (2-アミノエチル) エタン-1, 2-ジアミン (0.12mL、1.110mmol) をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム/メタノール (1:0~4:1) による溶出] によって精製することで、2- (4- (アミノメチル) -2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (456a) (141mg) を白色固体として得た。

【1889】

ステップ-2: 2- (4- (アミノメチル) -2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (456b) の調製

化合物 456b は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (8mL) 中の 2- (4- (アミノメチル) -2- ((7- (3- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (456a) (135mg、0.240mmol) から、TFA (0.356mL、4.80mmol) を使用し、室温で 20 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2- (4- (アミノメチル) -2- ((7- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸

エチル (456b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 463.20 (M+1) .

【1890】

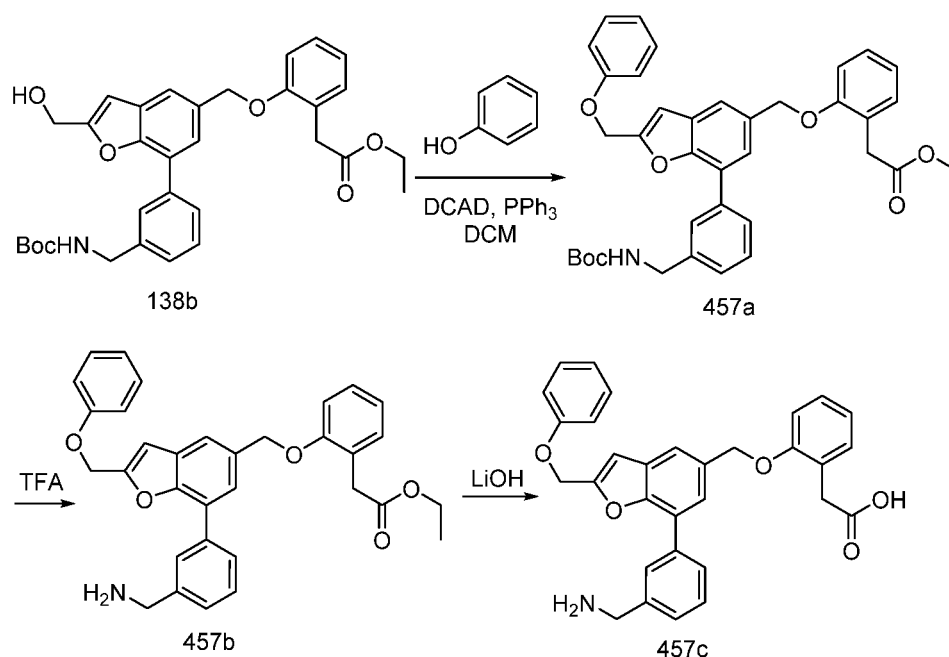
ステップ-3 : 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (456c) の調製

化合物 456c は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 5 mL) 中の 2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (456b) (0.111 g、0.240 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.082 g、1.920 mmol) の溶液を使用し、室温で 20 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(4-(アミノメチル)-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (456c) (3ステップで 69 mg、30%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.50 (s, 3H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (s, 2H); MS (ES+) : 435.10 (M+1); MS (ES-) : 433.20 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₃FN₂O₄·2HCl·1.25H₂O : C, 56.66; H, 5.23; N, 5.29; Cl, 13.38; 実測値 : C, 56.69; H, 4.98; N, 5.16; Cl, 12.84.

【1891】

スキーム-457

【化475】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(フェノキシメチル)ベン

ゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (457c) の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (457a) の調製

化合物457aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (8 mL) 中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-(ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (138b) (300 mg、0.550 mmol) から、トリフェニルホスフィン (216 mg、0.825 mmol)、フェノール (67.3 mg、0.715 mmol) 及びDCM (8 mL) 中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、303 mg、0.825 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン中酢酸エチル (1:0~3:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (457a) (202 mg、59%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 5H), 7.13 - 7.05 (m, 4H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1892】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (457b) の調製

化合物457bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の2-(2-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (457a) (190 mg、0.306 mmol) から、TFA (0.454 mL、6.11 mmol) を使用し、室温で18時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (457b) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 522.20 (M+1).

【1893】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (457c) の調製

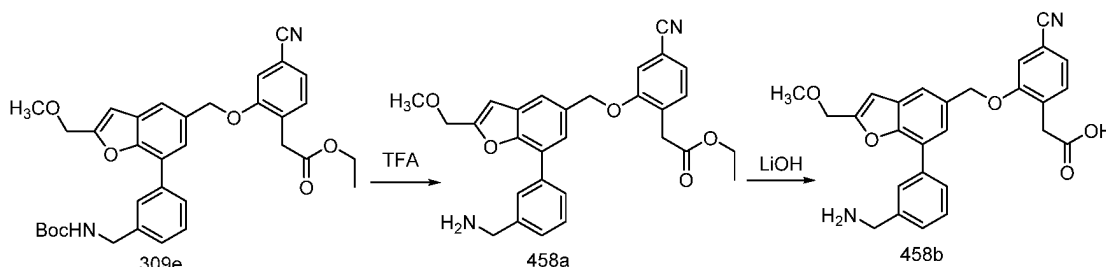
化合物457cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ5 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (457b) (0.306 mmol; 上記ステップ-2から) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (105 mg、2.448 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18カラム、水 (0.1% HCl 含有) /アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル) フェニル) -2-(フェノキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (457c) (20 mg、13%) のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 3H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (dt,

$J = 7.4, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.75 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.65 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $7.62 - 7.51$ (m, 2H), $7.36 - 7.28$ (m, 2H), 7.22 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.13 (s, 1H), $7.12 - 7.04$ (m, 3H), $7.02 - 6.95$ (m, 1H), $6.94 - 6.85$ (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES+): 494.15 (M+1); MS (ES-): 492.20 (M-1).

【1894】

スキーム-458

【化476】



2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル酢酸(458b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル酢酸エチル(458a)の調製

化合物458aは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(7.5mL)中の2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル酢酸エチル(309e)(0.250g、0.427mmol)から、TFA(7.5mL)を使用して、調製した。これをワークアップし、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル酢酸エチル(458a)(0.1g、48%)をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 7.46 (dd, $J = 12.7, 5.6 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 7.02 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.73 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 0.96 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}, 3\text{H}$).

【1895】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル酢酸(458b)の調製

化合物458bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ7.5mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-シアノフェニル酢酸エチル(458a)(0.1g、0.206mmol)から、水(7.5mL)中の水酸化リチウム水和物(0.0173g、0.412mmol)の溶液を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-

10

20

30

40

50

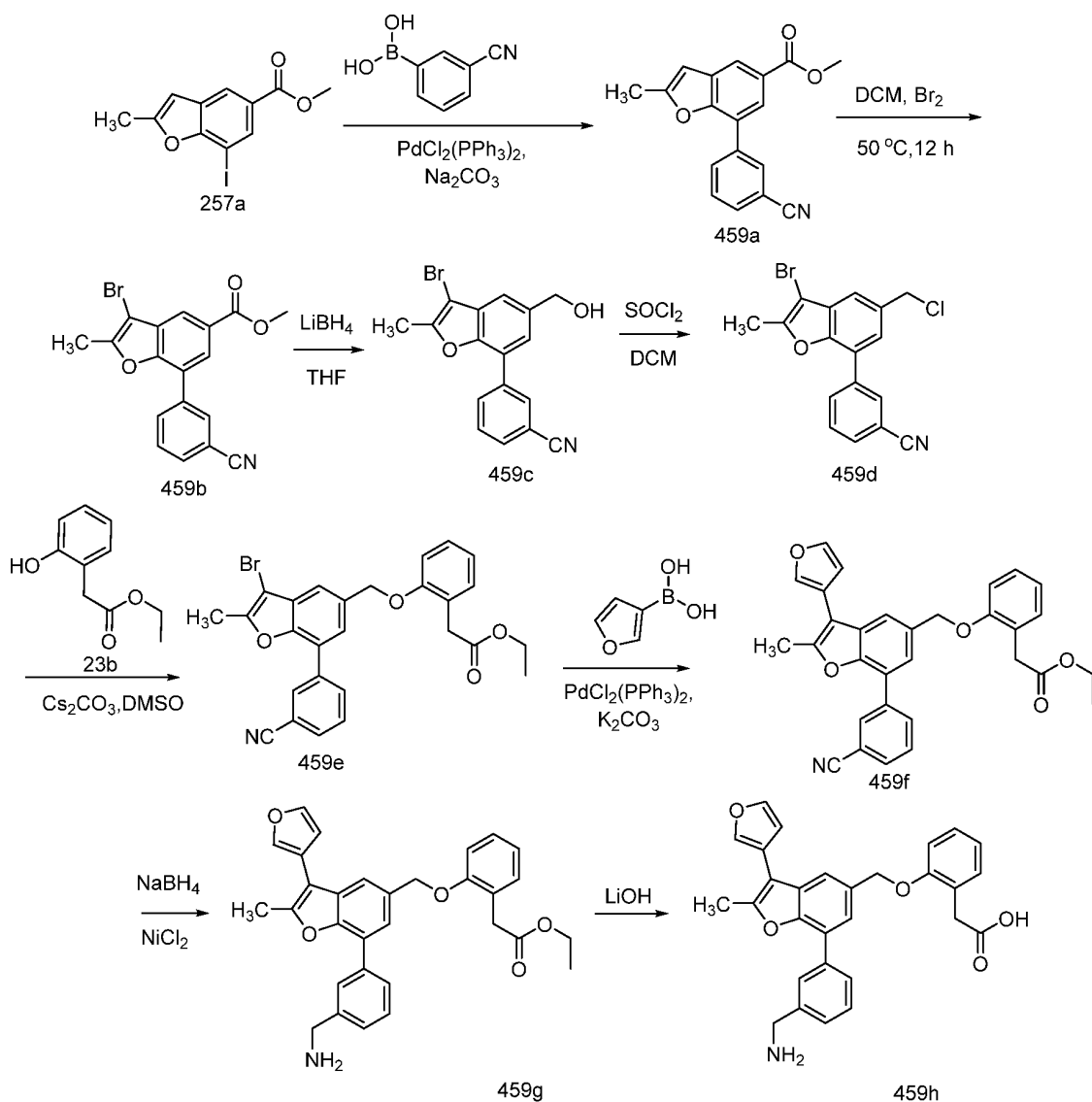
4-シアノフェニル) 酢酸 (458b) (0.015 g, 17%) のHCl塩をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.33 (s, 3H).

【1896】

スキーム-459

【化477】

10



20

30

40

2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(フラン-3-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (459h) の調製

ステップ-1: 7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (459a) の調製

化合物 459a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、アセトニトリル (60 mL) 中の 7-ヨード-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (257a) (10 g, 31.63 mmol) から、(3-シアノフェニル) ボロン酸 (5.57 g, 37.96 mmol)、水 (20.0 mL) 中の Na₂CO₃ (310.5 g、

50

94.90 mmol) の溶液、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4.44 g、6.32 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、90℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、*n*-ヘプタン中0~40%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (459a) (6.0 g、65%) を油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.34 – 8.27 (m, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 2H), 8.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 1H), 6.91 – 6.74 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

【1897】

ステップ-2: 3-ブromo-7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (459b) の調製

化合物 459b は、スキーム-425 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の 7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (459a) (1.0 g、3.43 mmol) から、 Br_2 (540 mg、3.43 mmol) を使用し、50℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、*n*-ヘプタン中0~40%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、3-ブromo-7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (459b) (1.2 g、34%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.16 – 8.05 (m, 3H), 7.99 (ddd, $J = 7.8, 1.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J = 7.7, 0.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

【1898】

ステップ-3: 3-(3-ブromo-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンゾニトリル (459c) の調製

化合物 459c は、スキーム-76 のステップ-2 に報告する手順に従って、THF (30 mL) 中の 3-ブromo-7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-カルボン酸メチル (459b) (1.0 g、2.70 mmol) から、 LiBH_4 (0.472 g、21.60 mmol) を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、*n*-ヘプタン中40% EtOAc による溶出] によって精製することで、3-(3-ブromo-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンゾニトリル (459c) (0.6 g、65%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 – 8.23 (m, 1H), 8.25 – 8.12 (m, 1H), 7.91 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 7.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H).

【1899】

ステップ-4: 3-(3-ブromo-5-(クロロメチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンゾニトリル (459d) の調製

化合物 459d は、スキーム-257 のステップ-4 に報告する手順に従って、DCM (64 mL) 中の 3-(3-ブromo-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンゾニトリル (459c) (3.2 g、9.35 mmol) から、 SOCl_2 (2.22 g、18.70 mmol) を使用し、反応物を0℃で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、*n*-ヘプタン中10% EtOAc による溶出) によって精製することで、3-(3-ブromo-5-(クロロメチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イル) ベンゾニトリル (45

10

20

30

40

50

9 d) (3.2 g、95%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 – 8.26 (m, 1H), 8.26 – 8.16 (m, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

【1900】

ステップ-5: 2-(2-((3-ブromo-7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(459e)の調製

化合物459eは、スキーム-257のステップ-6に報告する手順に従って、3-(3-ブromo-5-(クロロメチル)-2-メチルベンゾフラン-7-イル)ベンゾニトリル(459d) (3.2 g、8.87 mmol) から、DMF (32 mL) 中の2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b) (1.59 g、8.87 mmol) を使用し、Cs₂CO₃ (2.89 g、8.87 mmol) を使用し、室温で12時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘプタン中20% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-((3-ブromo-7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(459e) (3.2 g、72%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1901】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-シアノフェニル)-3-(フラン-3-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(459f)の調製

化合物459fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、1,4-ジオキサン(20 mL)中の2-(2-((3-ブromo-7-(3-シアノフェニル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(459e) (504 mg、1 mmol) から、フラン-3-イルボロン酸(168 mg、1.500 mmol)、水(20.0 mL)中のK₂CO₃ (415 mg、3.00 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (140 mg、0.2 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、100 °Cで16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~9:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-シアノフェニル)-3-(フラン-3-イル)-2-メチルベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(459f) (368 mg、75%) を黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 – 8.31 (m, 1H), 8.29 – 8.25 (m, 1H), 8.19 – 8.17 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1902】

ステップ-7: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(フラン

－３－イル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４５９ｇ）の調製

化合物４５９ｇは、スキーム－２５６のステップ－２に報告する手順に従って、メタノール（２０ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－シアノフェニル）－３－（フラン－３－イル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４５９ｆ）（３５０ｍｇ、０．７１２ｍｍｏｌ）から、塩化ニッケル（Ⅱ）六水和物（４２ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）及び水素化ホウ素ナトリウム（１６２ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ）を使用し、Ｎ１－（２－アミノエチル）エタン－１，２－ジアミン（０．１５４ｍＬ、１．４２４ｍｍｏｌ）をクエンチするために使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム／メタノール（１：０～９：１）による溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（フラン－３－イル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４５９ｇ）（３１ｍｇ）を薄黄色の固体として得た。MS（ES⁺）：４９６．２０（M⁺１）。

【１９０３】

ステップ－８：２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（フラン－３－イル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４５９ｈ）の調製

化合物４５９ｈは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、THF／メタノール（それぞれ３ｍＬ）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（フラン－３－イル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４５９ｇ）（２９ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）から、水（３ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１５ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１７時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C－１８カラム、水（０．１％HCl含有）／アセトニトリル（１：０～０：１）による溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）フェニル）－３－（フラン－３－イル）－２－メチルベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４５９ｈ）（１２ｍｇ、４４％）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００MHz，DMSO－d₆）δ １２．２０（s，１H），８．３２（s，３H），８．２０－８．１７（m，１H），７．９９－７．９６（m，１H），７．９６－７．９２（m，１H），７．８９（t，J＝１．７Hz，１H），７．８２－７．８０（m，１H），７．６６－７．５０（m，３H），７．２９－７．１８（m，２H），７．１０（d，J＝８．０Hz，１H），６．９５（dd，J＝１．８，０．９Hz，１H），６．９３－６．８７（m，１H），５．２８（s，２H），４．１５（s，２H），３．６０（s，２H），２．６０（s，３H）；MS（ES⁺）：４６８．１０（M⁺１）；MS（ES⁻）：４６６．１０（M－１）。

【１９０４】

スキーム－４６０

10

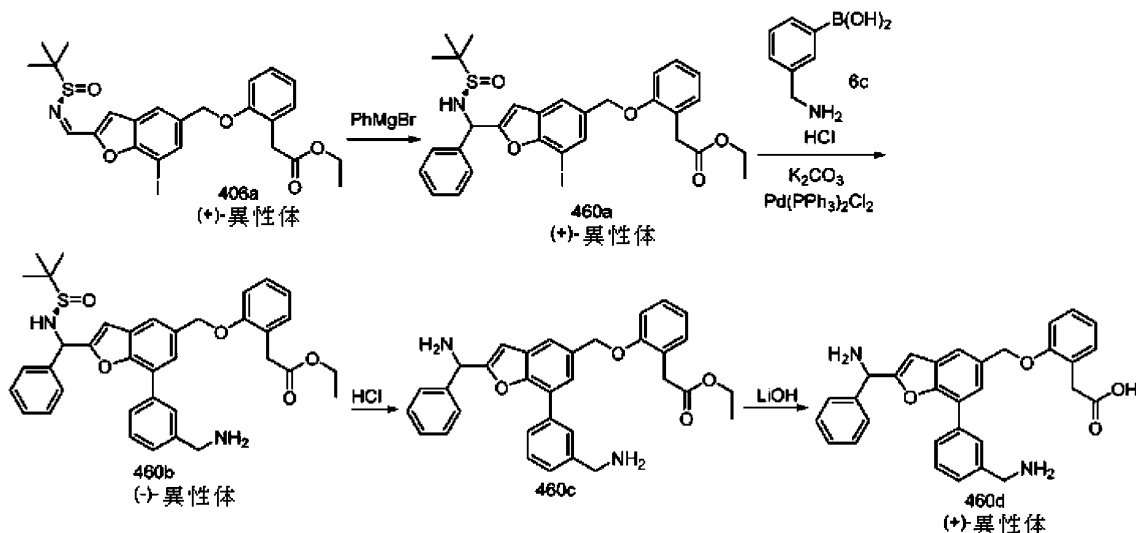
20

30

40

50

【化 4 7 8】



10

(+) - 2 - (2 - ((2 - (アミノ(フェニル)メチル) - 7 - (3 - (アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(460d)の調製
 ステップ-1: (+) - 2 - (2 - ((2 - ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)(フェニル)メチル) - 7 - ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(460a)の調製

20

-8℃まで冷却したトルエン(30mL)中の(+)-(R, Z) - 2 - (2 - ((2 - ((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル) - 7 - ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(406a)(1.4g、2.467mmol)の溶液に、臭化フェニルマグネシウム(2.467mL、2.467mmol)を加え、-8℃で2時間攪拌し、14時間かけて室温まで温めた。反応混合物をNH₄Cl(60mL)飽和水溶液、水(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(120mL)で抽出した。有機層をブライン(60mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~1:1)による溶出]によって精製して、(+)-2-(2-((2-((R)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)(フェニル)メチル) - 7 - ヨードベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(460a)(717mg、45%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 - 3.89 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.18 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 646.10 (M+1); 旋光度 [α]_D = +5.52 (c = 0.905, MeOH)。

30

40

【1905】

ステップ-2: (-) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル)フェニル) - 2 - ((R) - 1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)(フェニル)メチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(460b)の調製

化合物460bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の(+)-2-(2-((2-((R)-1, 1-ジメチルエチルスル

50

フィンアミド) (フェニル) メチル) - 7 - ヨードベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (460a) (480mg、0.744mmol) から、3 - (アミノメチル) フェニルボロン酸塩酸塩 (6c) (209mg、1.115mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (104mg、0.149mmol) 及び水 (2mL) 中の K₂CO₃ (308mg、2.231mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム/メタノール (1:0~9:1) による溶出] によって精製することで、(-) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) (フェニル) メチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (460b) (301mg、65%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 5.6, 1.7 Hz, 3H), 7.47 - 7.18 (m, 7H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.89 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 625.30 (M+1); 旋光度 [α]_D = -12.17 (c = 0.115, MeOH).

【1906】

ステップ - 3: 2 - (2 - ((2 - (アミノ (フェニル) メチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (460c) の調製

化合物 460c は、スキーム - 257 のステップ - 10 に報告する手順に従って、THF (5mL) 中の (-) - 2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 2 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) (フェニル) メチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (460b) (280mg、0.448mmol) から、3N HCl 水溶液 (0.448mL、1.344mmol) を使用し、室温で4時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2 - (2 - ((2 - (アミノ (フェニル) メチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (460c) を得、これをそのまま次のステップに使用した。

【1907】

ステップ - 4: (+) - 2 - (2 - ((2 - (アミノ (フェニル) メチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (460d) の調製

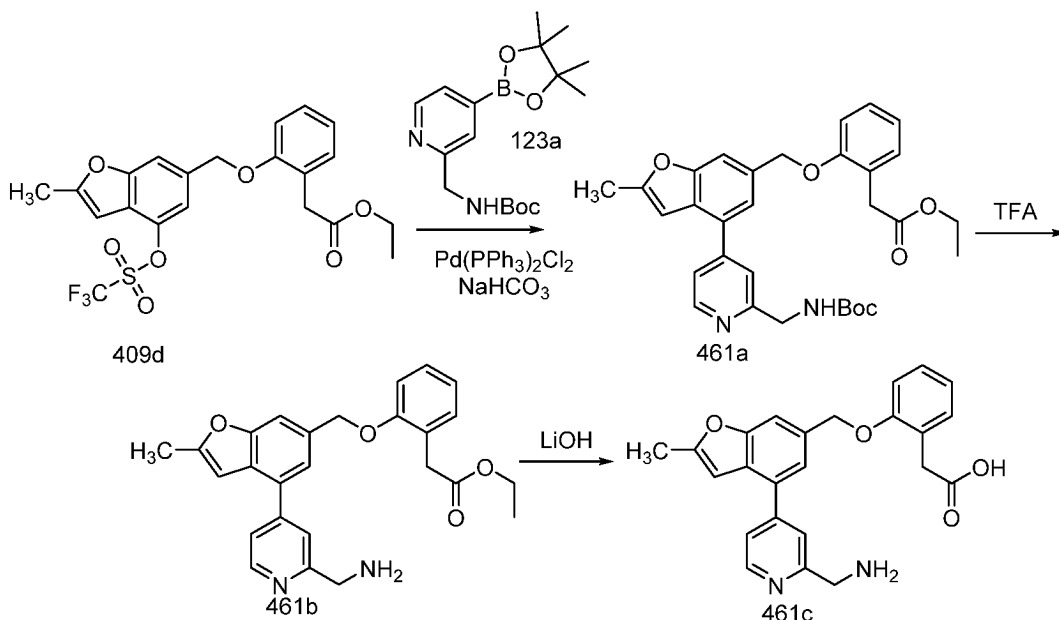
化合物 460d は、スキーム - 1 のステップ - 6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 5mL) 中の 2 - (2 - ((2 - (アミノ (フェニル) メチル) - 7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (460c) (0.448mmol、上記ステップ - 3 から) から、水 (5mL) 中の水酸化リチウム水和物 (123mg、2.87mmol) の溶液を使用し、室温で18時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、(+)-2-(2-((2-(アミノ(フェニル)メチル)-7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(460d)の固体(129mg、59%)HCl塩を白色として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 3H), 8.66 (s, 3H), 8.18 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 4H), 7.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7

. 27 – 7.16 (m, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); MS (ES⁻): 491.20 (M-1); 分析計算値 $C_{31}H_{28}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 63.81; H, 5.53; N, 4.80; Cl, 12.15; 実測値: C, 63.89; H, 5.29; N, 4.71; Cl, 12.02; 旋光度 $[\alpha]_D = +16.07$ ($c = 0.56$, MeOH).

【1908】

スキーム-461

【化479】



2-((2-((4-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(461c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(461a)の調製

化合物461aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((2-((2-メチル-4-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(409d)(515mg、1.090mmol)から、(4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(546mg、1.635mmol)、水(1mL)中の重炭酸ナトリウム(275mg、3.27mmol)の溶液、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (230mg、0.327mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3.5時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中0~5%メタノールによる溶出)、(シリカゲル、24g、ヘキサン中酢酸エチルを0~50%で用いる溶出)によって2回精製することで、2-((2-((4-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(461a)(収量404mg、収率70%)を黄色っぽい固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.60(dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.66(t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.58 – 7.51(m, 3H), 7.

4.9 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.91 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.77 – 6.74 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 531.30 (M+1).
【1909】

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(461b)の調製

化合物461bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM(25 mL)中の2-(2-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(461a)(390 mg、0.735 mmol)から、TFA(0.566 mL、7.35 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中メタノールを0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(461b)(収量290 mg、収率92%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+): 431.15 (M+1).

【1910】

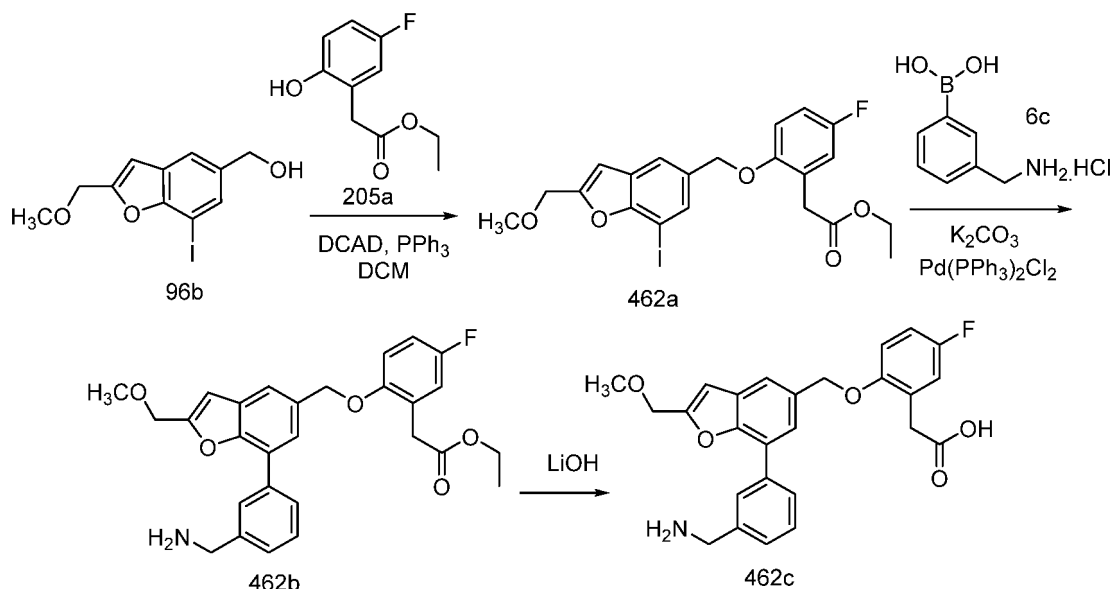
ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(461c)の調製

化合物461cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ8 mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(461b)(280 mg、0.650 mmol)から、水(8 mL)中の水酸化リチウム水和物(109 mg、2.60 mmol)の溶液を使用し、室温で18時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー(C-18、50 g カラム、0.1% HCl/水中0~100%アセトニトリルによる溶出)によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-メチルベンゾフラン-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(461c)(収量125 mg、収率48%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 8.47 (s, 3H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.36 – 4.21 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); 分析計算値 C₂₄H₂₂N₂O₄ · 1.75 HCl · H₂O: C, 59.52; H, 5.36; Cl, 12.81; N, 5.78; 実測値: C, 59.51; H, 5.21; Cl, 12.45; N, 5.83.

【1911】

スキーム-462

【化 4 8 0】



10

2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(462c)の調製

20

ステップ-1: 2-(5-フルオロ-2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(462a)の調製

化合物462aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(60mL)中の(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(2.00g、6.29mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.786g、6.81mmol)、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(205a)(1.038g、5.24mmol)及びDCM(60mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.501g、6.81mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(5-フルオロ-2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(462a)(収量2.18g、収率84%)を透明な油として得、これを静置すると固化した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.04(m, 4H), 5.12(s, 2H), 4.59-4.52(m, 2H), 4.03(qd, J = 7.1, 0.6 Hz, 2H), 3.63(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -123.93; MS(ES+): 521.00(M+N a)。

30

40

【1912】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(462b)の調製

化合物462bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-(5-フルオロ-2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(462a)(400mg、0.803mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(226mg、1.204mmol)、水(1.8mL)中の炭酸カリウム(333mg、

50

2.408 mmol) の溶液、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (113 mg、0.161 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM中0~5%メタノールによる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (462b) (収量70 mg、収率19%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.07; MS (ES+): 478.20 (M+1).

[1913]

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸 (462c) の調製

化合物462cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール (それぞれ5 mL) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (462b) (66 mg、0.138 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (36 mg、0.829 mmol) の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、水 (0.1% HCl) / アセトニトリルを0~70%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸 (462c) (収量30 mg、収率48%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 3H), 7.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.32 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.07; MS (ES+): 450.2 (M+1); 分析計算値 C₂₆H₂₄FNO₅·HCl·H₂O: C, 61.97; H, 5.40; Cl, 7.04; N, 2.78; 実測値: C, 62.00; H, 5.27; Cl, 6.91; N, 2.84.

[1914]

スキーム-463

10

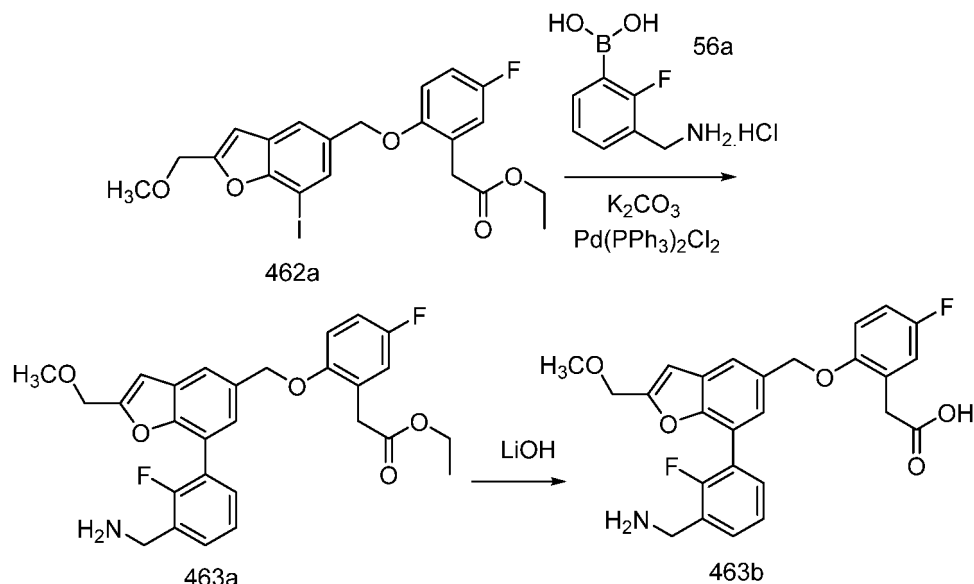
20

30

40

50

【化 4 8 1】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(463b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(463a)の調製

化合物463aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-((5-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(462a)(400mg、0.803mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩塩(56a)(136mg、0.803mmol)、水(1.8mL)中の炭酸カリウム(333mg、2.408mmol)の溶液、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (113mg、0.161mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中0~7%メタノールによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(463a)(収量127mg、収率32%)を茶色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -121.95, -124.03; MS (ES+): 496.10 (M+1).

【1915】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(463b)の調製

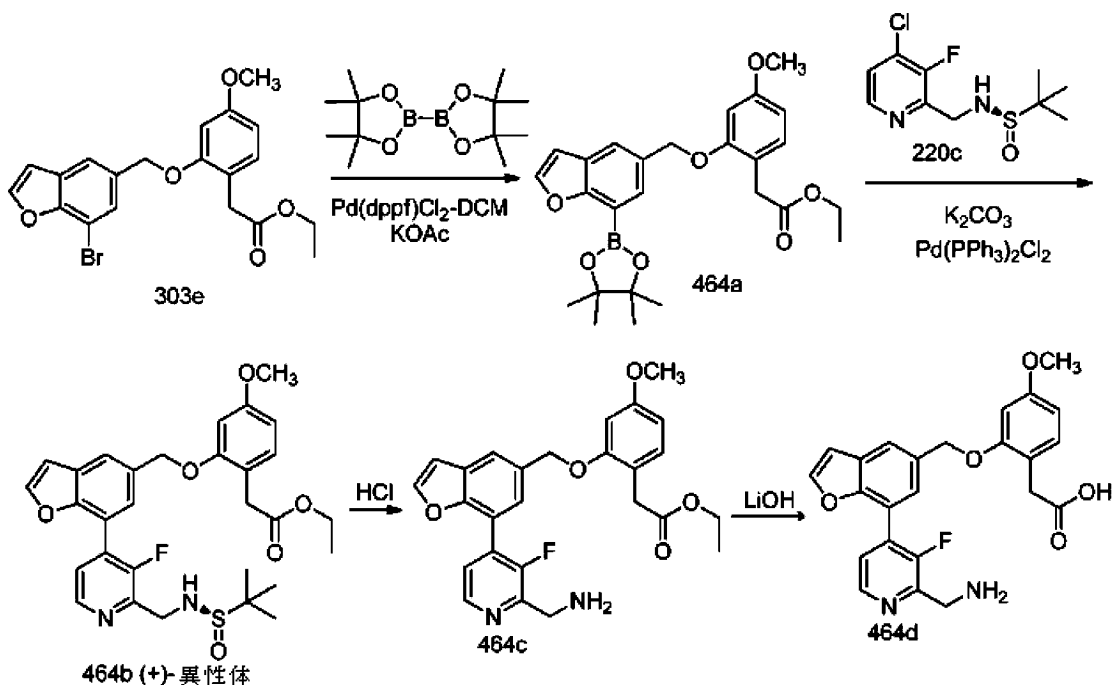
化合物463bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メ

タノール（それぞれ 5 mL）中の 2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-2-（メトキシメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-5-フルオロフェニル）酢酸エチル（463a）（120 mg、0.242 mmol）から、水（5 mL）中の水酸化リチウム水和物（62 mg、1.453 mmol）の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C-18 カラム、水（0.1% HCl）／アセトニトリルを 0～70% で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-2-（メトキシメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-5-フルオロフェニル）酢酸（463b）（収量 84 mg、収率 74%）の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.61（s, 3H）, 7.77（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.74 – 7.62（m, 2H）, 7.47 – 7.38（m, 2H）, 7.15 – 7.02（m, 3H）, 7.00（s, 1H）, 5.22（s, 2H）, 4.52（s, 2H）, 4.17（s, 2H）, 3.59（s, 2H）, 3.29（s, 3H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -118.68, -124.03; MS（ES⁺）: 468.10（M+1）; 分析計算値 C₂₆H₂₃F₂NO₅·HCl·1.25H₂O C, 59.32; H, 5.07; Cl, 6.73; N, 2.66; 実測値: C, 59.55; H, 4.93; N, 2.74; Cl, 6.81.

【1916】

スキーム-464

【化482】



2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸（464d）の調製

ステップ-1：2-（4-メトキシ-2-（（7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（464a）の調製

化合物 464a は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-（2-（（7-プロモベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸エチル（303e）（4.0 g、9.54 mmol）から、無水ジオキサン（100 mL）中のビス（ピナコラト）ジボロン（3.63 g、14.31 mmol）、酢酸カリウム（

2.81 g、28.6 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.779 g、0.954 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、90℃で12時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、ヘキサン中0~15%酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-(4-メトキシ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (464a) (収量3.61 g、収率81%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.10 - 1.00 (m, 3H).

[1917]

ステップ-2: (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メトキシフェニル)酢酸エチル (464b) の調製

化合物 464b は、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (30 mL) 中の 2 - (4-メトキシ-2 - ((7 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (464a) (1.00 g、2.144 mmol) から、(+)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (0.681 g、2.57 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0.226 g、0.322 mmol) 及び水 (3 mL) 中の K₂CO₃ (0.889 g、6.43 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、DCM中0~3.5%メタノールによる溶出) によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メトキシフェニル)酢酸エチル (464b) (収量689 mg、収率57%) をゴム状の薄茶色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -127.99; MS (ES+): 569.20 (M+1); 旋光度 [α]_D = +28.27 (c = 0.375, MeOH).

[1918]

ステップ-3: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-メトキシフェニル)酢酸エチル (464c) の調製

化合物 464c は、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の (+)- (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-

イル)メトキシ)－4－メトキシフェニル)酢酸エチル(464b)(650mg、1.143mmol)から、HCl(3M水溶液;1.143mL、3.43mmol)を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2－(2－((7－(2－(アミノメチル)－3－フルオロピリジン－4－イル)ベンゾフラン－5－イル)メトキシ)－4－メトキシフェニル)酢酸エチル(464c)を得、これをそのまま次のステップに使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 – 8.52 (m, 5H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.55; MS(ES+): 465.15 (M+1).

10

【1919】

ステップ4: 2－(2－((7－(2－(アミノメチル)－3－フルオロピリジン－4－イル)ベンゾフラン－5－イル)メトキシ)－4－メトキシフェニル)酢酸(464d)の調製

化合物464dは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ10mL)中の2－(2－((7－(2－(アミノメチル)－3－フルオロピリジン－4－イル)ベンゾフラン－5－イル)メトキシ)－4－メトキシフェニル)酢酸エチル(464c)(1.143mmol;上記ステップ3から)から、水(10mL)中の水酸化リチウム(392mg、9.14mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2－(2－((7－(2－(アミノメチル)－3－フルオロピリジン－4－イル)ベンゾフラン－5－イル)メトキシ)－4－メトキシフェニル)酢酸(464d)(353mg、71%)のHCl塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.66 – 8.59 (m, 4H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.40; MS(ES+): 437.10 (M+1); MS(ES-): 435.10 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₁FN₂O₅·1.1HCl·1.25H₂O: C, 57.76; H, 4.97; N, 5.61; Cl, 7.81; 実測値: C, 57.56; H, 5.09; N, 5.64; Cl, 7.95.

20

30

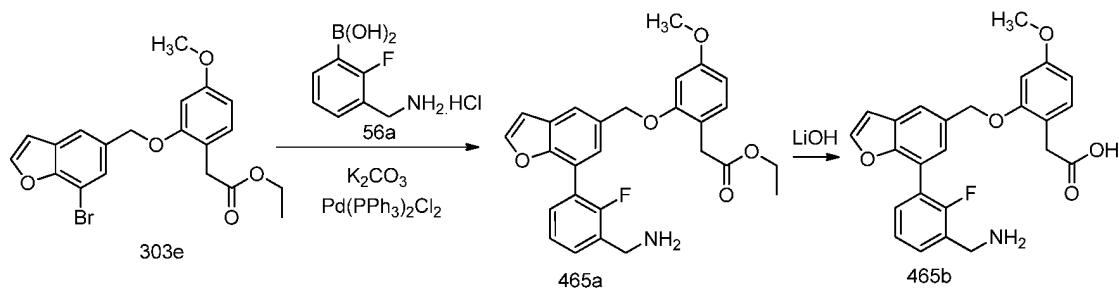
【1920】

スキーム465

40

50

【化 4 8 3】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(465b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(465a)の調製

化合物465aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303e)(300mg、0.716mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(220mg、1.073mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(75mg、0.107mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (297mg、2.147mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中0~5%メタノールによる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(465a)(収量138mg、収率42%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.75(d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.63-7.56(m, 1H), 7.45(td, $J = 7.4, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40(s, 1H), 7.31(t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.05(d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.70(d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.48(dd, $J = 8.3, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 3.89(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.83(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.52(s, 2H), 0.97(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -121.75; MS(ES+): 464.10($\text{M}+1$).

20

30

【1921】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(465b)の調製

化合物465bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ5mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(465a)(125mg、0.270mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム(69mg、1.618mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(465b)(収量104mg、収率89%)のHCl塩を白色固体として得

40

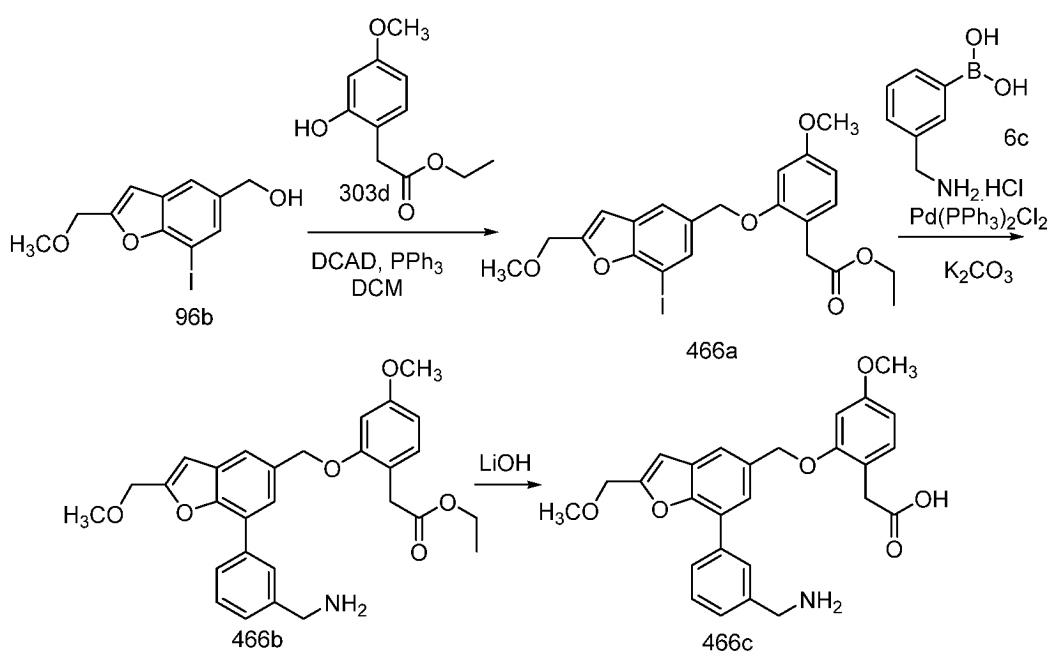
50

た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 3H), 8.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -118.42; MS (ES+): 436.10 (M+1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$: C, 61.86; H, 5.09; Cl, 7.30; N, 2.89; 実測値: C, 61.53; H, 5.23; N, 2.92; Cl, 7.62.

【1922】

スキーム-466

【化484】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(466c)の調製

ステップ-1: 2-(2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(466a)の調製

化合物466aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (60 mL) 中の(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b) (2.00 g、6.29 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1.786 g、6.81 mmol)、2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d) (1.101 g、5.24 mmol) 及びDCM (60 mL) 中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.501 g、6.81 mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120 g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(466a) (収量2.24 g、収率84%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.

0.7 (s, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 511.00 (M+1).

【1923】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (466b) の調製

化合物466bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の2-(2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (466a) (500 mg、0.980 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩 (6c) (275 mg、1.470 mmol)、水 (1.8 mL) 中の炭酸カリウム (406 mg、2.94 mmol) の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (138 mg、0.196 mmol) を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、DCM中0~10%メタノールによる溶出) によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (466b) (収量375 mg、収率78%) を茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 490.20 (M+1).

【1924】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (466c) の調製

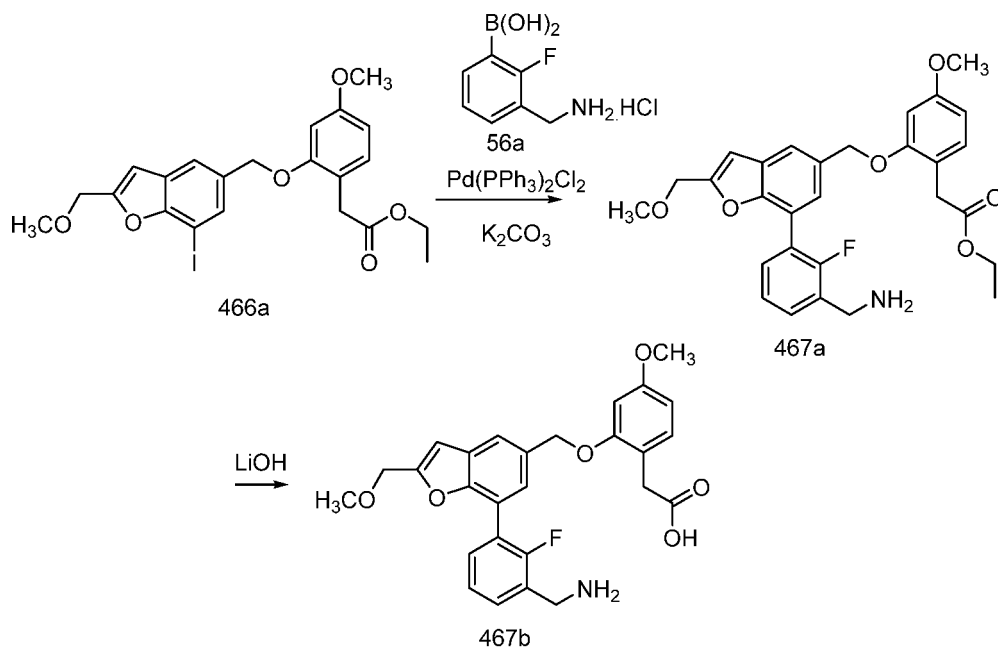
化合物466cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール (それぞれ5 mL、1:1) 中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (466b) (350 mg、0.715 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (184 mg、4.29 mmol) の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1:0~0:1) による溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (466c) (収量175 mg、収率53.0%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 3H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.58 (s, 2H),

4. 12 (s, 2H), 3. 73 (s, 3H), 3. 51 (s, 2H), 3. 33 (s, 3H); MS (ES+): 462. 10 (M+1); MS (ES-): 460. 20 (M-1); 分析計算値 $C_{27}H_{27}NO_6 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 63. 97; H, 5. 77; N, 2. 76; Cl, 6. 99; 実測値: C, 63. 90; H, 5. 65; N, 2. 74; Cl, 6. 84.

【1925】

スキーム-467

【化485】



2-(2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(467b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(467a)の調製

化合物467aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15 mL)中の2-(2-(2-(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(466a)(500 mg、0. 980 mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(166 mg、0. 980 mmol)、水(1. 8 mL)中の炭酸カリウム(406 mg、2. 94 mmol)の溶液、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (138 mg、0. 196 mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 g、DCM中0~7%メタノールによる溶出)によって精製することで、2-(2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(467a)(収量227 mg、収率46%)を茶色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7. 71 (d, J = 1. 7 Hz, 1H), 7. 63 - 7. 54 (m, 1H), 7. 44 (td, J = 7. 4, 1. 9 Hz, 1H), 7. 39 (t, J = 1. 3 Hz, 1H), 7. 31 (t, J = 7. 6 Hz, 1H), 7. 10 (d, J = 8. 3 Hz, 1H), 6. 98 (s, 1H), 6. 70 (d, J = 2. 4 Hz, 1H), 6. 48 (dd, J = 8. 3, 2. 4 Hz, 1H), 5. 21 (s, 2

H), 4.52 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121.97; MS (ES+): 508.20 (M+1).

【1926】

ステップ-2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(467b)の調製

化合物467bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ5mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(467a)(200mg、0.394mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(101mg、2.364mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(467b)(収量76mg、収率40%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 3H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -118.66; MS (ES+): 480.20 (M+1); MS (ES-): 478.20 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FNO}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 61.77; H, 5.38; N, 2.67; Cl, 6.75; 実測値: C, 61.67; H, 5.37; N, 2.64; Cl, 6.66.

【1927】

スキーム-468

10

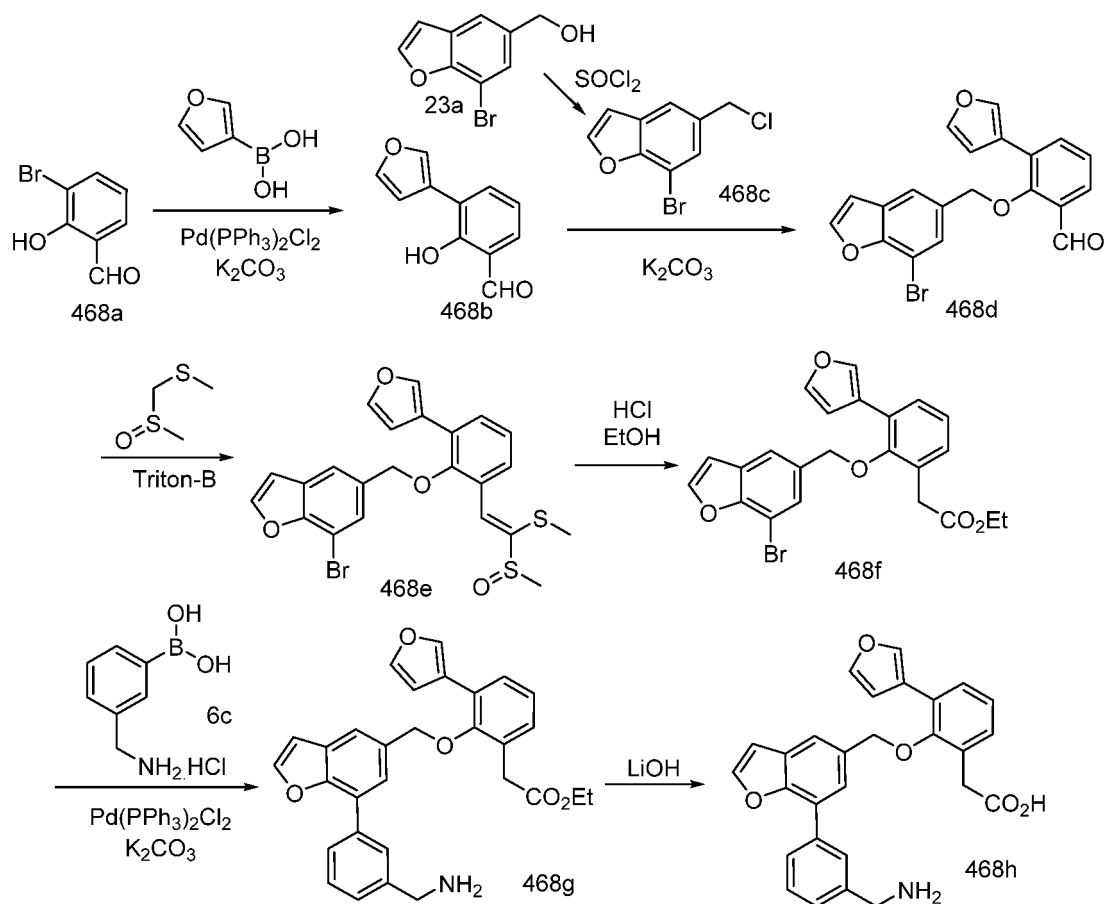
20

30

40

50

【化 4 8 6】



10

20

2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) フェニル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 3 - (フラン - 3 - イル) フェニル) 酢酸 (468h) の調製

ステップ-1: 3 - (フラン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (468b) の調製

化合物 468b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (15 mL) 中の 3 - ブロモ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (468a) (1.0 g、4.97 mmol; CAS # 1829-34-1) から、フラン - 3 - イルボロン酸 (0.835 g、7.46 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド ($\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (0.349 g、0.497 mmol) 及び 3.3 M K_2CO_3 水溶液 (4.52 mL、14.92 mmol) を N_2 雰囲気下で使用し、 100°C で 16 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中 0~1% EtOAc による溶出) によって精製することで、3 - (フラン - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (468b) (収量 0.69 g、収率 74%) を透明な黄色の油として得、これを真空中で乾燥させて固化した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H).

30

40

【1928】

ステップ-3: 7 - ブロモ - 5 - (クロロメチル) ベンゾフラン (468c) の調製

化合物 468c は、スキーム-257 のステップ-4 に報告する手順に従って、DCM

50

(100 mL) 中の (7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メタノール (23a) (5.00 g、22.02 mmol) から、 SOCl_2 (3.21 mL、44.0 mmol)、DMF (0.3 mL) を使用し、反応物を室温で5時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、7-ブロモ-5-(クロロメチル) ベンゾフラン (468c) (収量4.88 g、収率90%) をオフホワイトの固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H)。

【1929】

ステップ-3: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-(フラン-3-イル) ベンズアルデヒド (468d) の調製

化合物468dは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、3-(フラン-3-イル) -2-ヒドロキシベンズアルデヒド (468b) (0.69 g、3.67 mmol) から、DMF (20 mL) 中の7-ブロモ-5-(クロロメチル) ベンゾフラン (468c) (0.9 g、3.67 mmol) 及び K_2CO_3 (1.52 g、11.0 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中0~5% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-(フラン-3-イル) ベンズアルデヒド (468d) (収量0.82 g、収率56%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.99 (s, 2H); MS (ES+): 397/399 (M+1)。

【1930】

ステップ-4: 7-ブロモ-5-((2-(フラン-3-イル) -6-(2-(メチルスルフィニル) -2-(メチルチオ) ビニル) フェノキシ) メチル) ベンゾフラン (468e) の調製

化合物468eは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF (20 mL) 中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-(フラン-3-イル) ベンズアルデヒド (468d) (0.82 g、2.064 mmol) から、メチル (メチルスルフィニルメチル) スルファン (0.410 g、3.30 mmol)、Triton-B (メタノール中40重量%) (0.432 g、1.032 mmol) を使用し、70℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中0~40% EtOAcによる溶出) によって精製することで、7-ブロモ-5-((2-(フラン-3-イル) -6-(2-(メチルスルフィニル) -2-(メチルチオ) ビニル) フェノキシ) メチル) ベンゾフラン (468e) (収量0.67 g、収率65%) を淡黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.28 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H); MS (ES+): 503/505 (M+1)。

【1931】

ステップ-5: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-

(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(468f)の調製

化合物468fは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、EtOH(20mL)中の7-ブロモ-5-((2-(フラン-3-イル)-6-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(468e)(0.67g、1.331mmol)から、ジオキサン中の4M HCl(1.664mL、6.65mmol)を使用し、80℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~5% EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(468f)(収量474mg、収率78%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 7.77(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.26(dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.19(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13(d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.94(dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 4.04(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 1.11(t, J = 7.1 Hz, 3H); MS(ES+): 455/457(M+1).

【1932】

ステップ-6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(468g)の調製

化合物468gは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)/水(1mL)中の2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(468f)(109mg、0.239mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(67mg、0.359mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(17mg、0.024mmol)及び3.3M K₂CO₃水溶液(0.218mL、0.718mmol)をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、DCM中メタノールを0~6%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(468g)(収量81mg、収率70%)を無色の油として得、これをそのまま次の反応に使用した。MS(ES+): 482(M+1).

【1933】

ステップ-7: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸(468h)の調製

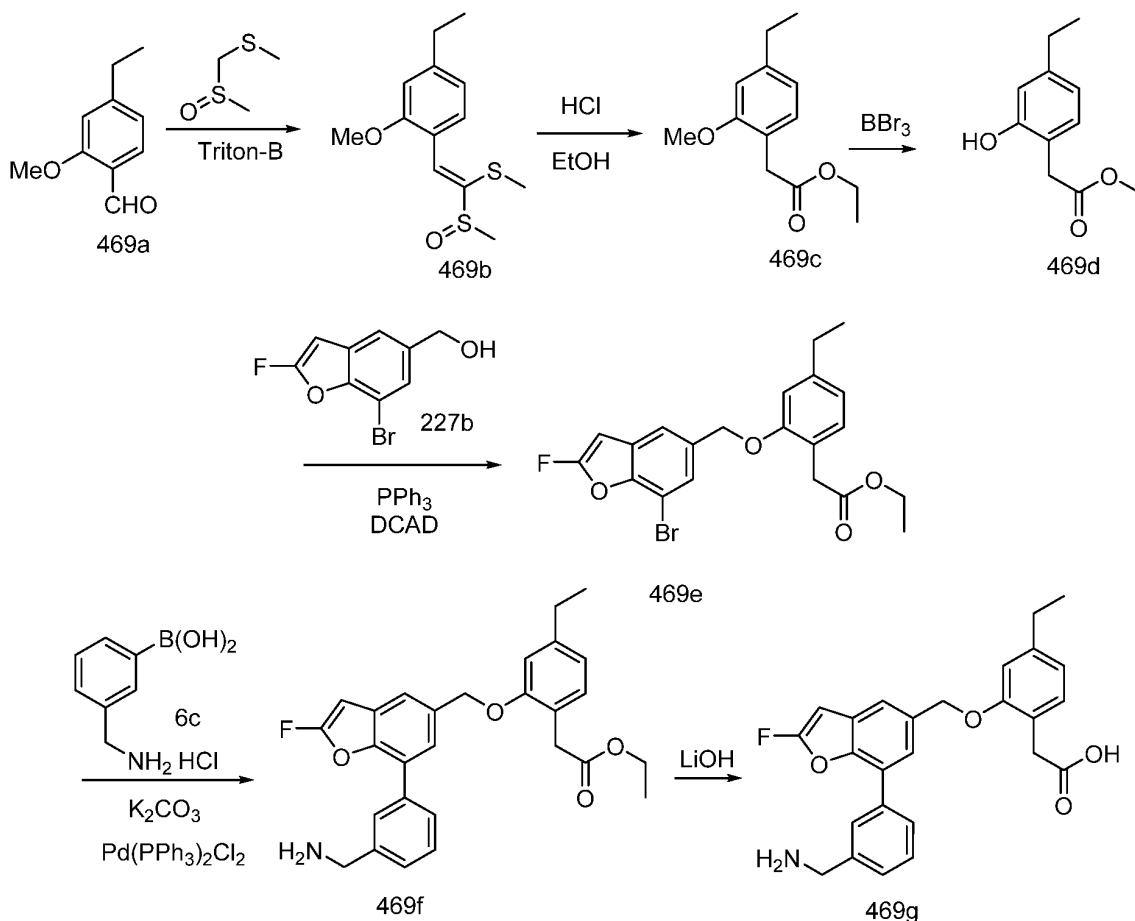
化合物468hは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸エチル(468g)(81mg、0.168mmol)から、水酸化リチウムの2M水溶液(0.421mL、0.841mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCNによる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-(フラン-3-イル)フェニル)酢酸(468h)(収量70mg、収率92%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09(dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.97(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90(d t, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.78(t, J = 1.7 Hz

, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.70 (s, 2H); MS (ES+): 454 (M+1), (ES-): 452 (M-1); 分析計算値 C₂₈H₂₃NO₅·HCl·1.5H₂O: C, 65.05; H, 5.26; Cl, 6.86; N, 2.71; 実測値: C, 65.11; H, 5.21; Cl, 6.99; N, 2.78.

【1934】

スキーム-469

【化487】



2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(469g)の調製

ステップ1: (2-(4-エチル-2-メトキシフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル)(メチル)スルファン(469b)の調製

化合物469bは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の4-エチル-2-メトキシベンズアルデヒド(469a)(1.82g、11.08mmol; CAS#142224-35-9)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(2.203g、17.73mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液; 2.317g、5.54mmol)を使用し、70℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~40%EtOAcによる溶出)によって精製すること

で、(2-(4-エチル-2-メトキシフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル) (メチル)スルファン (469b) (収量2.66g、収率89%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ES+): 271 (M+1).

【1935】

ステップ-2: 2-(4-エチル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル (469c) の調製

化合物469cは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール (20mL) 中の(2-(4-エチル-2-メトキシフェニル)-1-(メチルスルフィニル)ビニル) (メチル)スルファン (469b) (2.66g、9.84mmol) から、ジオキサン中の4M HCl (12.30mL、49.2mmol) を使用し、80℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24g、ヘキサン中0~2% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-(4-エチル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル (469c) (収量1.61g、収率74%) を無色の液体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 6H); MS (ES+): 245 (M+Na).

【1936】

ステップ-3: 2-(4-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (469d) の調製

化合物469dは、スキーム-257のステップ-5に報告する手順に従って、ジクロロメタン (15mL) 中の2-(4-エチル-2-メトキシフェニル)酢酸エチル (469c) (1.61g、7.24mmol) から、三臭化ホウ素 (14.49mL、14.49mmol; DCM中1M溶液) を使用し、0℃で2時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中0~10% EtOAcによる溶出) によって精製することで、2-(4-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (469d) の生成物 (収量472mg、2.266mmol、収率31%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 1.15 (dt, J = 10.4, 7.3 Hz, 6H); MS (ES+): 209 (M+1).

【1937】

ステップ-4: 2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル (469e) の調製

化合物469eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM (20mL) 中の(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール (227b) (555mg、2.266mmol) から、トリフェニルホスフィン (892mg、3.40mmol)、2-(4-エチル-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル (469d) (472mg、2.266mmol) 及びDCM (20mL) 中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1248mg、3.40mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24g、ヘキサン中0~5% 酢酸エチルによる溶出)

によって精製することで、2-(2-((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469e)(収量575mg、収率58%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -110.50; MS (ES+): 435/437 (M+1).

10

【1938】

ステップ5: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469f)の調製

化合物469fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(2-((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469e)(100mg、0.230mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(52mg、0.276mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(16mg、0.023mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(0.209mL、0.689mmol)の溶液をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中0~6%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469f)(収量55mg、収率52%)を無色透明の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.98 (t, J = 7.9, 7.5, 2.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.77; MS (ES+): 462 (M+1).

20

30

【1939】

ステップ6: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(469g)の調製

化合物469gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3mL)及びH₂O(1mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469f)(55mg、0.119mmol)から、2.0M LiOH水溶液(0.596mL、1.192mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、100g、0.1% HCl含有H₂O中0~60%MeCNによる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(469g)(収量31mg、収率60%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 3H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz,

40

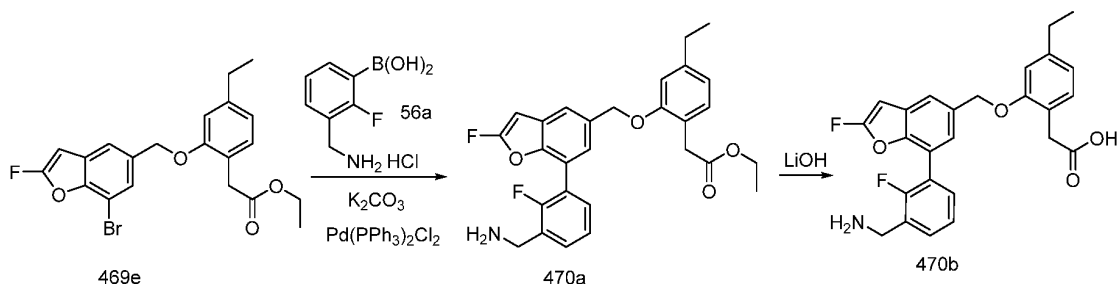
50

1 H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ – 111.61; MS (ES+): 434 (M+1), (ES–): 432 (M–1); 分析計算値 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}_2$: C, 61.72; H, 5.78; Cl, 7.01; N, 2.77; 実測値: C, 61.60; H, 5.63; Cl, 7.40; N, 2.89.

【1940】

スキーム-470

【化488】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(470b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(470a)の調製

化合物470aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-((2-((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(469e)(100mg、0.230mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩(56a)(57mg、0.276mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(16mg、0.023mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (0.209mL、0.689mmol)の溶液を N_2 雰囲気下で使用し、 100°C で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中0~3%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(470a)(収量38mg、収率34.5%)を無色の油として得た。MS (ES+): 480 (M+1).

【1941】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(470b)の調製

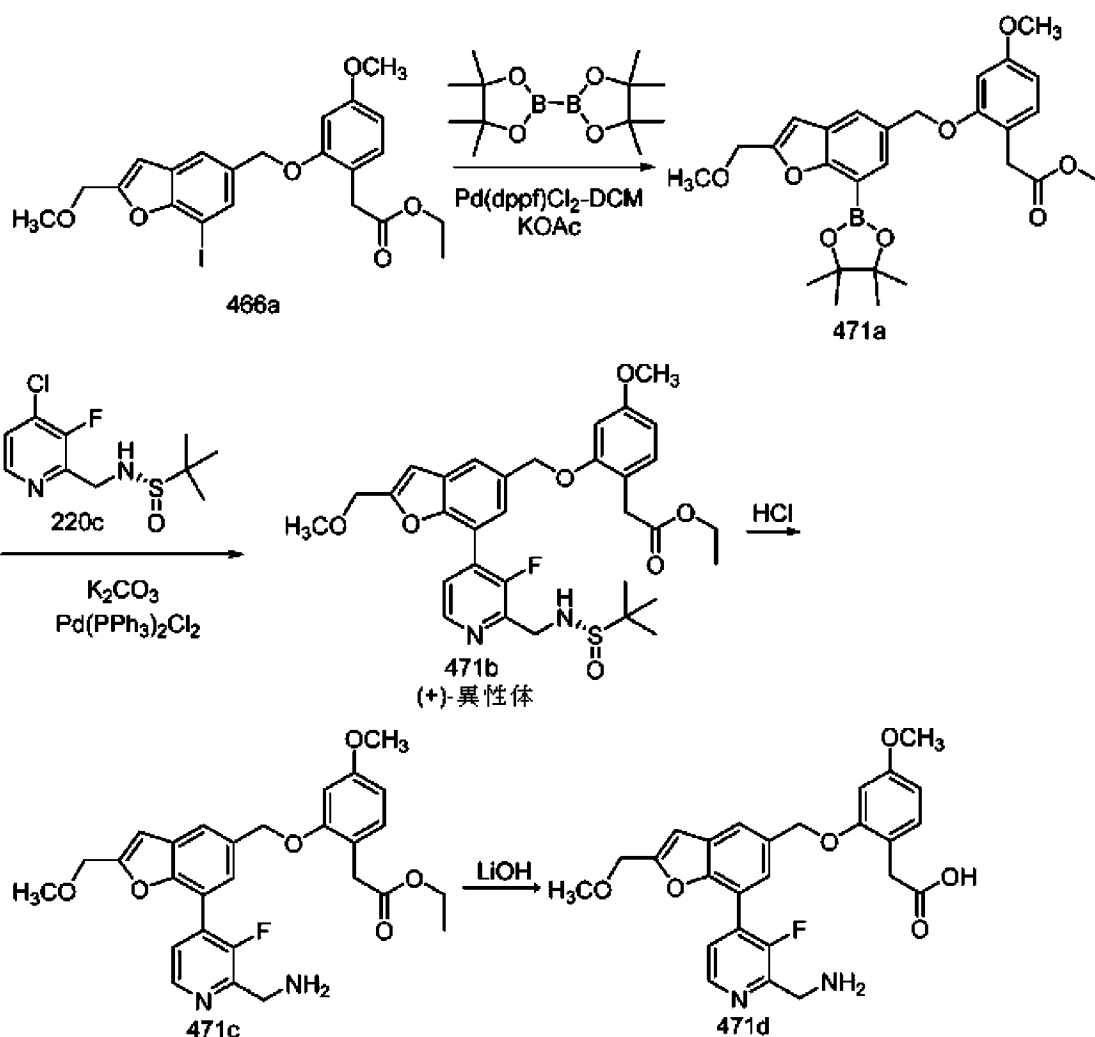
化合物470bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3mL)及び H_2O (1mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸エチル(470a)(38mg、0.079mmol)から、2.0M LiOH水溶液(0.198mL、0.396mmol)を使用し、 40°C で16時間攪拌して

、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18カラム、100g、0.1% HCl 含有 H₂O 中 0~60% MeCN による溶出〕によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-エチルフェニル)酢酸(470b)(収量20mg、収率56%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.64 (s, 3H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.67 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.63, -118.62; MS (ES+): 452 (M+1), (ES-): 450 (M-1).

【1942】

スキーム-471

【化489】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(471d)の調製

ステップ-1: 2-(4-メトキシ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(471a)の調製

化合物471aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(466a)(1.01g、1.979mmol)から、無水ジオキサン(20mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.754g、2.97mmol)、酢酸カリウム(0.583g、5.94mmol)及びPd(dppf)Cl₂-DCM(0.242g、0.297mmol)を窒素雰囲気下で使用し、90℃で18時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~2:1)による溶出]によって精製することで、2-(4-メトキシ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(471a)(1.05g)を茶色のゴム状物質として得た。MS(ES⁺): 533.20(M+Na)。

【1943】

ステップ-2: (+)-(S)-2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナム)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(471b)の調製

化合物471bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(4-メトキシ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(471a)(500mg、0.980mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナム(220c)(311mg、1.176mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(103mg、0.147mmol)及び水(2.4mL)中のK₂CO₃(406mg、2.94mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で19時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(1:0~1:2)による溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナム)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(471b)(2ステップで113mg、20%)を薄黄色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.65(t, J = 5.2Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.11(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.70(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.49(dd, J = 8.2, 2.4Hz, 1H), 5.84(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.44-4.36(m, 2H), 3.90(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.53(s, 2H), 3.30(s, 3H), 1.11(s, 9H), 0.98(t, J = 7.1Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -128.10; MS(ES⁺): 613.30(M+1); 旋光度[α]_D = +26.67(c = 0.09, MeOH)。

【1944】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(471c)の調製

化合物 471c は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、THF (5 mL) 中の (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - (1, 1 - ジメチルエチル スルフィンアミド) メチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (471b) (105 mg、0.171 mmol) から、HCl (3 M 水溶液; 0.171 mL、0.514 mmol) を使用し、室温で 3 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (471c) を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+) : 509.20 (M+1) .

【1945】

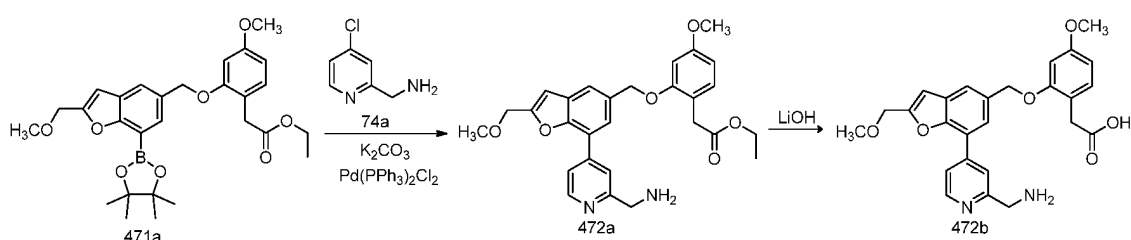
ステップ-4 : 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (471d) の調製

化合物 471d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ 3 mL) 中の 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (471c) (0.171 mmol; 上記ステップ-3 から) から、水 (3 mL) 中の水酸化リチウム (59 mg、1.368 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、水 (0.1% HCl 含有) / アセトニトリル (1 : 0 ~ 0 : 1) による溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (471d) (2 ステップで 36 mg、44%) の HCl 塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 3H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.30 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -128.61; MS (ES+) : 481.20 (M+1); MS (ES-) : 479.20 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₅FN₂O₆ · 1.15 HCl · 1.25 H₂O : C, 57.31; H, 5.30; Cl, 7.48; F, 3.49; N, 5.14; 実測値 : C, 57.32; H, 5.07; N, 5.15; Cl, 7.52.

【1946】

スキーム-472

【化490】



2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (472b) の

調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(472a)の調製

化合物472aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(4-メトキシ-2-(2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(471a)(510mg、0.999mmol)から、(4-クロロピリジン-2-イル)メタンアミン(74a)(171mg、1.199mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(140mg、0.200mmol)及び水(2.4mL)中のK₂CO₃(414mg、3.00mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で19時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ジクロロメタン/DMA80(1:0~3:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(472a)(104mg)を薄黄色のゴム状物質として得た。MS(ES⁺): 613.30 (M+1)。

【1947】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(472b)の調製

化合物472bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ3mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(472a)(100mg、0.204mmol)から、水(3mL)中の水酸化リチウム(52mg、1.223mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、水(0.1% HCl含有)/アセトニトリル(1:0~0:1)による溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(472b)(2ステップで12mg、3%)のHCl塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85-8.74(m, 1H), 8.42(s, 3H), 8.02(s, 1H), 7.97(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.67(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.61(s, 2H), 4.35-4.27(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.51(s, 2H), 3.34(s, 3H); MS(ES⁺): 463.20 (M+1); MS(ES⁻): 461.10 (M-1)。

【1948】

スキーム-473

10

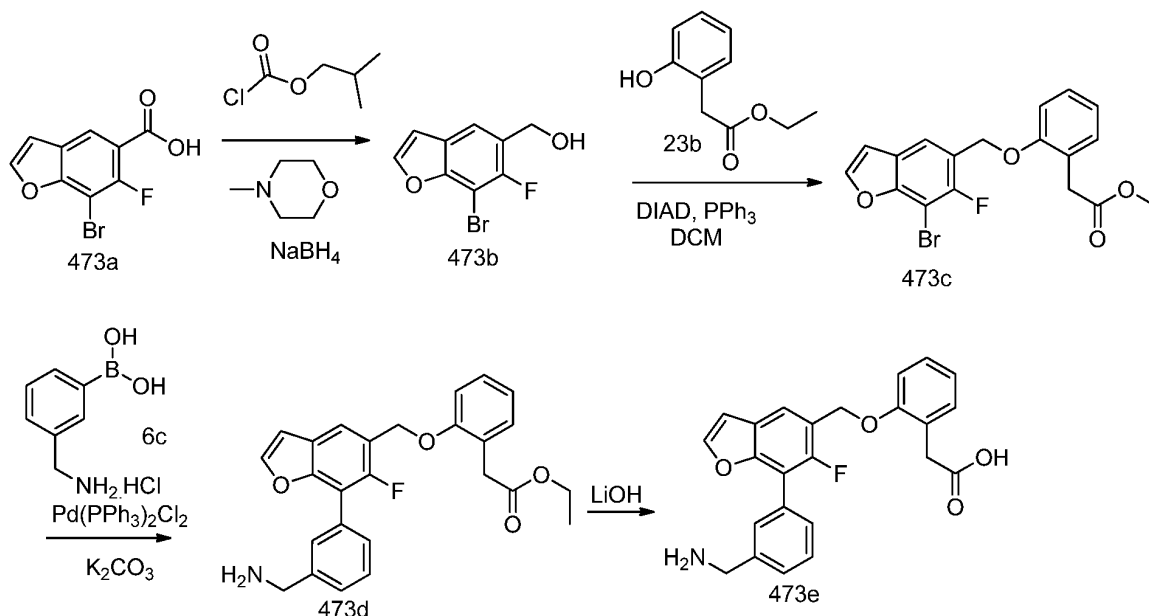
20

30

40

50

【化 4 9 1】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473e)の調製

ステップ-1: (7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(473b)の調製

化合物473bは、スキーム-23のステップ-1に報告する手順に従って、7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-カルボン酸(473a)(200mg、0.772mmol)から、THF(6mL)中のN-メチルモルホリン(0.102mL、0.927mmol)、クロロギ酸イソブチル(0.122mL、0.927mmol)及び水(2mL)中のNaBH₄(88mg、2.316mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、(7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(473b)(収量179mg、収率95%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.71(dt, J = 6.9, 0.9Hz, 1H), 7.12(d, J = 2.2Hz, 1H), 5.39(t, J = 5.7Hz, 1H), 4.63(ddd, J = 5.8, 1.6, 0.8Hz, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -121.17.

30

【1949】

ステップ-2: 2-((2-((7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473c)の調製

化合物473cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(8mL)中の(7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(473b)(175mg、0.714mmol)から、トリフェニルホスフィン(206mg、0.786mmol)、2-((2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(167mg、0.928mmol)及び(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DIAD、288mg、0.786mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473c)(収量244mg、収率84%)を淡黄色の油として得

40

50

た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.03 (m, 4H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 0.9 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -119.47.

【1950】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473d)の調製

化合物473dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473c)(240mg、0.589mmol)から、3-(アミノメチル)フェニルボロン酸塩酸塩(6c)(133mg、0.884mmol)、Pd(Ph_3) $_2\text{Cl}_2$ (62mg、0.088mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (244mg、1.768mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473d)(収量255mg、収率100%)を黄色の油として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。MS(ES+): 434.1(M+1).

【1951】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(473e)の調製

化合物473eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473d)(255mg、0.588mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム(99mg、2.353mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(473e)(収量77mg、収率32%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 – 7.48 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.50 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.50; MS(ES+): 406.1(M+1); MS(ES-): 404.1(M-1); 分析計算値: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: C, 62.07; H, 5.10; Cl, 7.63; N, 3.02; 実測値: C, 62.02; H, 5.12; Cl, 7.87, N, 3.20.

【1952】

スキーム-474

10

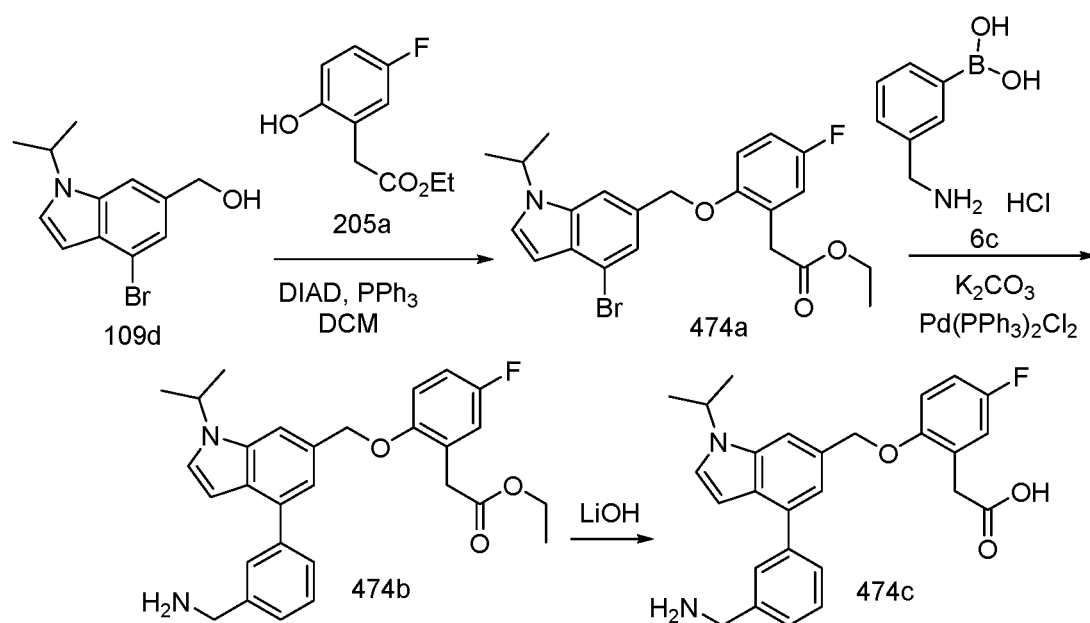
20

30

40

50

【化 4 9 2】



10

20

2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸(474c)の調製

ステップ1: 2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸エチル(474a)の調製

化合物474aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、トルエン(20mL)中の(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メタノール(109d)(0.62g、2.312mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.213g、4.62mmol)、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(205a)(0.458g、2.312mmol)及びDIAD(0.935g、4.62mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、24g、ヘキサン中0~5%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸エチル(474a)(収量0.58g、収率56%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.69-7.60(m, 2H), 7.28(d, J=0.8Hz, 1H), 7.17-7.04(m, 3H), 6.42(d, J=3.2Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.75(hept, J=6.7Hz, 1H), 4.02(q, 2H), 3.64(s, 2H), 1.48(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.07(t, J=7.1Hz, 3H). ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -124.07; MS(ES⁺): 448/450.

30

40

【1953】

ステップ2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸エチル(474b)の調製

化合物474bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)/水(1mL)中の2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル酢酸エチル(474a)(104mg、0.232mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(65mg、0.348mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジ

50

ウム (II) クロリド ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) (16 mg、0.023 mmol) 及び 3.3 M K_2CO_3 水溶液 (0.211 mL、0.696 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM中0~6% MeOHによる溶出) によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (474b) (収量72 mg、収率65%) を無色の油として得た。MS (ES+) 475 (M+1)。

【1954】

ステップ-3: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸 (474c) の調製

化合物 474c は、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (474b) (72 mg、0.152 mmol) から、水酸化リチウムの 2 M 水溶液 (0.379 mL、0.759 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、 H_2O 中0~60% MeCNによる溶出] によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸 (474c) (収量54 mg、収率80%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.00 (dtt, $J = 20.0, 8.5, 3.9$ Hz, 3H), 6.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.81 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124.84; MS (ES+): 447 (M+1), (ES-): 445 (M-1); 分析計算値: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0.65\text{HCl} \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$. C, 65.81; H, 6.17; Cl, 4.68; N, 5.69; 実測値: C, 66.19; H, 6.05; Cl, 4.67; N, 5.73。

【1955】

スキーム-475

10

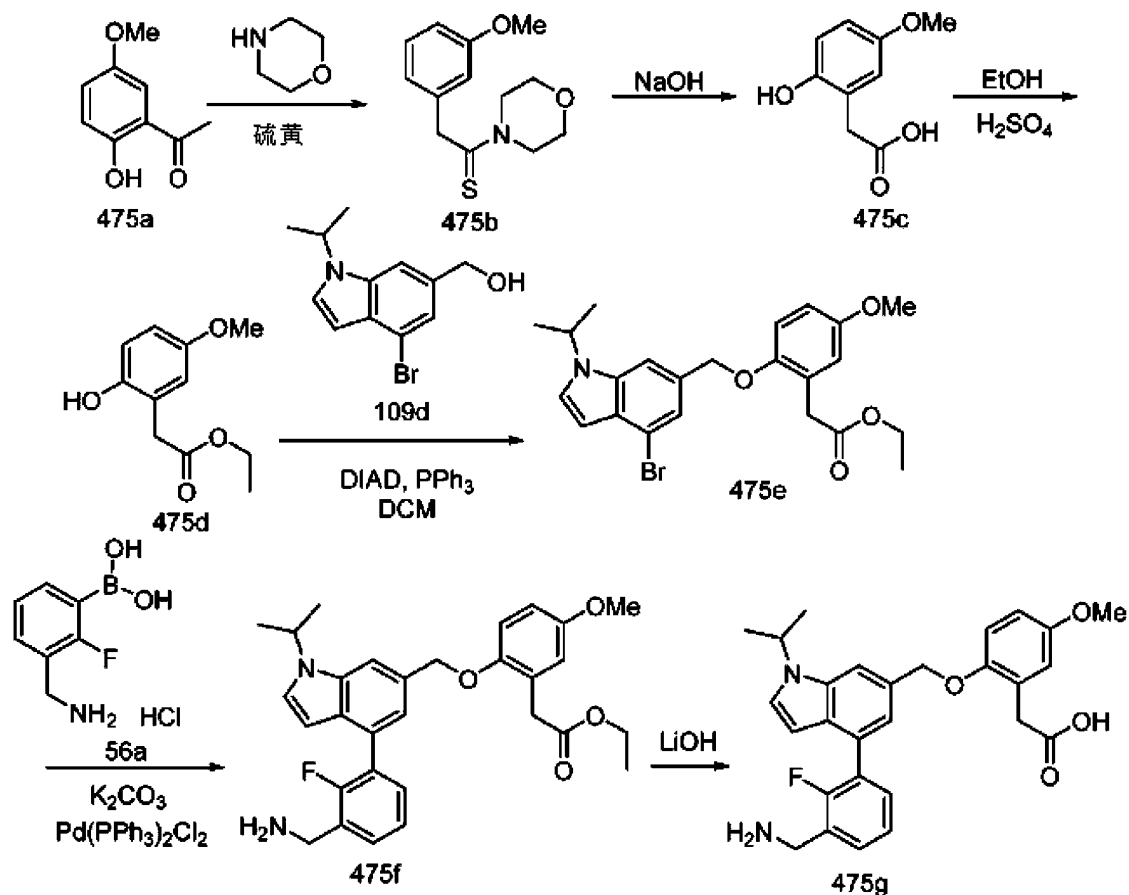
20

30

40

50

【化 4 9 3】



2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸(475g)の調製

ステップ-1: 2-(3-メトキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン(475b)の調製

化合物475bは、スキーム-265のステップ-1に報告する手順に従って、N-メチル-2-ピロリジノン(6mL)中の1-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エタノン(475a)(2g、12.04mmol; CAS#705-15-7)から、硫黄粉末(0.772g、24.07mmol)、モルホリン(2.097g、24.07mmol)を使用し、130℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、0~30%酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(3-メトキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン(475b)(収量1.30g、収率40%)を赤色の半固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.22(s, 1H), 6.79(d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.75(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67(dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 4.28-4.18(m, 2H), 4.10(s, 2H), 3.68-3.61(m, 7H), 3.45-3.36(m, 2H); MS(ES+) 268(M+1).

【1956】

ステップ-2: 2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)酢酸(475c)の調製

化合物475cは、スキーム-265のステップ-2に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の2-(3-メトキシフェニル)-1-モルホリノエタンチオン(475b)(1.30g、4.86mmol)から、4M NaOH水溶液(3.65mL

、14.59 mmol) を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)酢酸(475c)(収量0.87 g、収率98%)を黒色の半固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。

【1957】

ステップ-3: 2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475d)の調製

化合物475dは、スキーム-265のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール(20 mL)中の2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸(475c)(0.87 g、4.78 mmol)から、硫酸(1 mL)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475d)(収量0.49 g、収率49%)をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 6.77 - 6.60 (m, 3H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 211 (M+1).

【1958】

ステップ-4: 2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475e)の調製

化合物475eは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、トルエン(5 mL)中の(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メタノール(109d)(0.688 g、2.56 mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.223 g、4.66 mmol)、2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475d)(0.49 g、2.331 mmol)及びトルエン(20 mL)中のDIAD(0.943 g、4.66 mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、24 g、ヘキサン中0~10%EtOAcによる溶出]によって精製することで、2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475e)(収量455 mg、収率42%)をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.75 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1, 0.7 Hz, 3H); MS (ES+): 482/484 (M+Na).

【1959】

ステップ-5: 2-(2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475f)の調製

化合物475fは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4 mL)、水(1 mL)中の2-(2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475e)(100 mg、0.217 mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(66.9 mg、0.326 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(15 mg、0.022 mmol)及び3.3 M K₂CO₃水溶液(0.197 mL、0.652 mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワー

10

20

30

40

50

クアッパし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、12 g、DCM中0～6% MeOHによる溶出）によって精製することで、2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-5-メトキシフェニル）酢酸エチル（475 f）（収量73 mg、収率67%）を無色透明の油として得た。MS（ES+）：505（M+1）。

【1960】

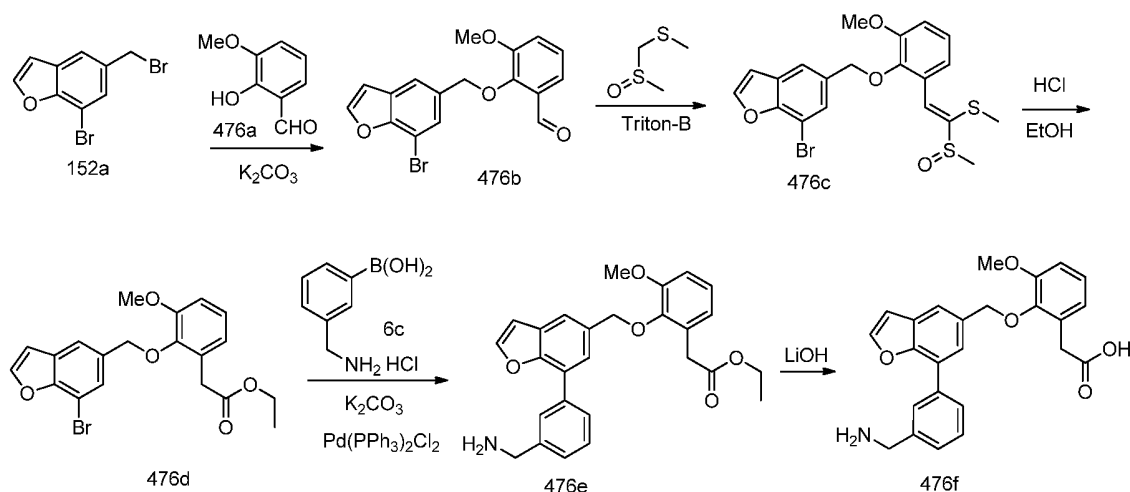
ステップ-6：2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-5-メトキシフェニル）酢酸（475 g）の調製

化合物475 gは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH（3 mL）中の2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-5-メトキシフェニル）酢酸エチル（475 f）（73 mg、0.145 mmol）から、2.0 M LiOH水溶液（0.362 mL、0.723 mmol）を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18（100 g）、H₂O中0～60% MeCNによる溶出]によって精製することで、2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）-2-フルオロフェニル）-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル）メトキシ）-5-メトキシフェニル）酢酸（475 g）（収量42 mg、収率61%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.64（s, 1H），7.51（dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H），7.42（td, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H），7.26（t, J = 7.6 Hz, 1H），7.19（d, J = 1.5 Hz, 1H），7.00（d, J = 8.8 Hz, 1H），6.81（d, J = 3.1 Hz, 1H），6.75（dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H），6.31（d, J = 2.7 Hz, 1H），5.18（s, 2H），4.80（hept, J = 6.6 Hz, 1H），3.86（s, 2H），3.68（s, 3H），3.52（s, 2H），1.49（s, 3H），1.47（s, 3H）。¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -121.45；MS（ES+）：477（M+1），（ES-）：475（M-1）；分析計算値C₂₈H₂₉FN₂O₄・H₂O：C, 66.78；H, 6.41；N, 5.56；実測値：C, 66.87；H, 6.16；N, 5.62。

【1961】

スキーム-476

【化494】



2-（2-（（7-（3-（アミノメチル）フェニル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-メトキシフェニル）酢酸（476 f）の調製

10

20

30

40

50

ステップ-1: 2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド(476b)の調製

化合物476bは、スキーム-152のステップ-2に報告する手順に従って、7-ブロモ-5-(ブロモメチル)ベンゾフラン(152a)(2.0g、8.15mmol)から、DMF(20mL)中の2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(476a)(1.239g、8.15mmol; CAS#148-53-8)、K₂CO₃(3.38g、24.44mmol)を使用し、室温で4時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~10%EtOAcによる溶出)によって精製することで、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド(476b)(収量2.32g、収率79%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16(d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.14(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.11(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.94(s, 3H); MS(ES+): 383/385(M+Na).

【1962】

ステップ-2: 7-ブロモ-5-((2-メトキシ-6-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(476c)の調製

化合物476cは、スキーム-266のステップ-3に報告する手順に従って、THF(20mL)中の2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシベンズアルデヒド(476b)(2.32g、6.42mmol)から、メチル(メチルスルフィニルメチル)スルファン(1.277g、10.28mmol)、Triton-B(40%メタノール溶液; 1.451mL、3.21mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル24g、ヘキサン中0~40%EtOAcによる溶出)によって精製することで、7-ブロモ-5-((2-メトキシ-6-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(476c)(収量2.00g、収率67%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.67(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66-7.58(m, 1H), 7.56(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.14-5.00(m, 2H), 3.90(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.13(s, 3H); MS(ES+): 467/469(M+1).

【1963】

ステップ-3: 2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476d)の調製

化合物476dは、スキーム-266のステップ-4に報告する手順に従って、エタノール(20mL)中の7-ブロモ-5-((2-メトキシ-6-(2-(メチルスルフィニル)-2-(メチルチオ)ビニル)フェノキシ)メチル)ベンゾフラン(476c)(2.00g、4.28mmol)から、HCl(1, 4-ジオキサン中4M、5.35mL、21.40mmol)を使用し、還流下で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル24g、酢酸エチル及びヘキサンによる溶出)によって精製することで、2-(2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476d)(収量0.74g、収率41%)を無色透明の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.12(d, J =

2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 419/421 (M+1).

【1964】

ステップ-4: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476e)の調製

化合物476eは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)、水(1mL)中の2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476d)(109mg、0.260mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(59mg、0.312mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(18mg、0.026mmol)及び3.3M K₂CO₃水溶液(0.236mL、0.780mmol)をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中0~6%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476e)(収量92mg、収率79%)を無色透明の油として得た。MS (ES+): 446 (M+1).

【1965】

ステップ-5: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(476f)の調製

化合物476fは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476e)(92mg、0.207mmol)から、2.0M LiOH水溶液(0.516mL、1.033mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、0.1%HCl含有H₂O中0~60%MeCNによる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(476f)(収量68mg、収率79%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 3H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 2H); MS (ES+): 418 (M+1), (ES-): 416 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₃NO₅·HCl·1.75H₂O: C, 61.85; H, 5.71; Cl, 7.30; N, 2.89; 実測値: C, 62.03; H, 5.48; Cl, 7.35; N, 2.98.

【1966】

スキーム-477

10

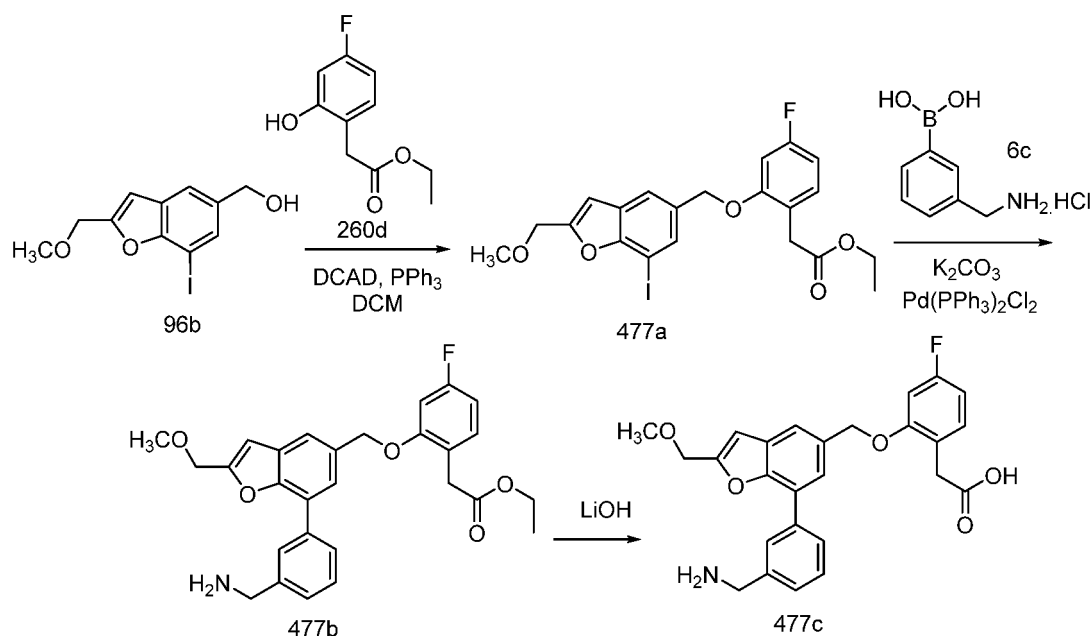
20

30

40

50

【化 4 9 5】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(477c)の調製

ステップ1: 2-(4-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(477a)の調製

化合物477aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(60mL)中の(7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(96b)(2.00g、6.29mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.786g、6.81mmol)、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(260d)(1.038g、5.24mmol)及びDCM(60mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.501g、6.81mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中0~25%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(477a)(収量2.15g、収率82%)を透明な油として得、これを静置すると白色固体に固化した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.73(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.66(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.4, 6.9Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.00(dd, J = 11.3, 2.5Hz, 1H), 6.74(td, J = 8.5, 2.5Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.56(s, 2H), 4.02(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 3.33(s, 3H), 1.07(t, J = 7.1Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -112.64; MS: 521.00(M+Na).

30

40

【1967】

ステップ2: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(477b)の調製

化合物477bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(15mL)中の2-(4-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(477a)(400mg、0

50

． 803 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(226 mg、1.204 mmol)、水(1.8 mL)中の炭酸カリウム(333 mg、2.408 mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(113 mg、0.161 mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、DCM中0～5%メタノールによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(477b)(収量176 mg、収率46%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.71 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.65; MS: 478.20 (M+1).

【1968】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(477c)の調製

化合物477cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/メタノール(それぞれ5 mL、1:1)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(477b)(160 mg、0.335 mmol)から、水(5 mL)中の水酸化リチウム水和物(86 mg、2.010 mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、水(0.1% HCl)/アセトニトリルを0～70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(477c)(収量137 mg、収率91%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.92 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.73 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.33 (s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -113.00; MS(ES+): 450.20 (M+1); 分析計算値 C₂₆H₂₄FN₂O₅·HCl·1.5H₂O: C, 60.88; H, 5.50; N, 2.73; Cl, 6.91; 実測値: C, 60.72; H, 5.36; N, 2.72; Cl, 6.95.

【1969】

スキーム-478

10

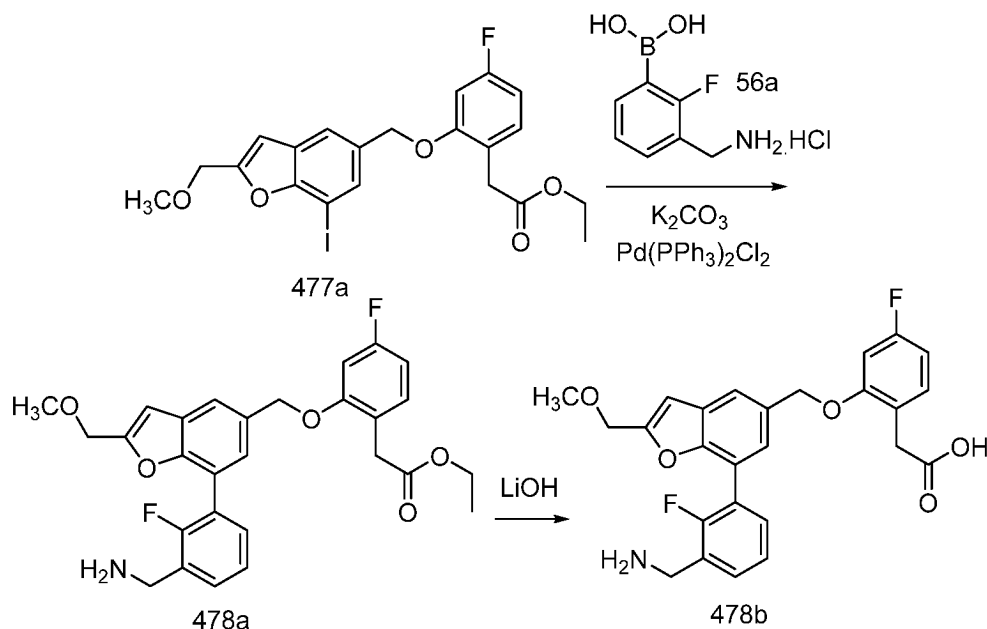
20

30

40

50

【化 4 9 6】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(478b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(478a)の調製

化合物478aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(15 mL)中の2-(4-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(477a)(400 mg、0.803 mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(136 mg、0.803 mmol)、水(1.8 mL)中の炭酸カリウム(333 mg、2.408 mmol)の溶液、Pd(PPh₃)₂Cl₂(113 mg、0.161 mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、DCM中0~5%メタノールによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(478a)(収量260 mg、収率65%)を茶色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 1H), 7.44(td, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.39(t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24(dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.04(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 6.74(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 4.52(s, 2H), 3.89(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.29(s, 3H), 1.99(s, 2H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.65, -121.98; MS(ES⁺): 496.15(M+1).

30

40

【1970】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)

50

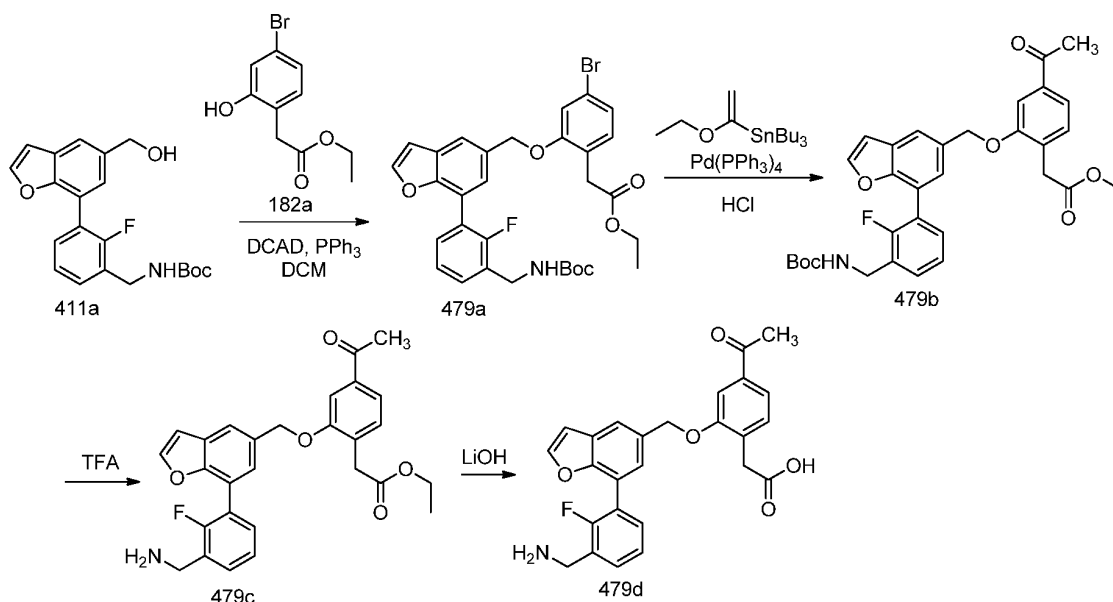
－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（４７８ｂ）の調製

化合物４７８ｂは、スキーム－１のステップ－６に報告する手順に従って、ＴＨＦ／メタノール（それぞれ５ｍＬ、１：１）中の２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸エチル（４７８ａ）（２４５ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）から、水（５ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（１２７ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）の溶液を使用し、室温で１６時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー〔Ｃ－１８カラム、水（０．１％ＨＣｌ）／アセトニトリルを０～７０％で用いる溶出〕によって精製することで、２－（２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）－２－（メトキシメチル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）－４－フルオロフェニル）酢酸（４７８ｂ）（収量１３８ｍｇ、収率６０％）のＨＣｌ塩を白色固体として得た。¹H NMR（３００ MHz，DMSO-d₆）δ ７．７８（d，J＝１．６ Hz，１H），７．７４－７．６２（m，２H），７．４８－７．３８（m，２H），７．２４（dd，J＝８．４，６．９ Hz，１H），７．０５－６．９７（m，２H），６．７３（td，J＝８．５，２．５ Hz，１H），５．２７（s，２H），４．５２（s，２H），４．１７（s，２H），３．５５（s，２H），３．２９（s，３H）；¹⁹F NMR（２８２ MHz，DMSO-d₆）δ －１１３．００，－１１８．７２；MS（ES⁺）：４６８．１０（M＋１）；分析計算値C₂₆H₂₃F₂NO₅・HCl・０．２５H₂O：C，６１．４２；H，４．８６；N，２．７５；Cl，６．９７；実測値：C，６１．４５；H，４．９６；N，２．７１；Cl，６．８５。

【１９７１】

スキーム－４７９

【化４９７】



２－（４－アセチル－２－（（７－（３－（アミノメチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸（４７９ｄ）の調製

ステップ－１：２－（４－ブromo－２－（（７－（３－（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）ベンゾフラン－５－イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（４７９ａ）の調製

化合物４７９ａは、スキーム－２３のステップ－２に報告する手順に従って、DCM（３０ｍＬ）中の２－フルオロ－３－（５－（ヒドロキシメチル）ベンゾフラン－７－イル

ベンジルカルバミン酸 *tert*-ブチル (411a) (1.00 g、2.69 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.835 g、3.18 mmol)、2-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (182a) (0.634 g、2.448 mmol) 及び DCM (30 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1.168 g、3.18 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g、ヘキサン中 0~25% 酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-(4-ブロモ-2-((7-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (479a) (収量 760 mg、収率 51%) を薄茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.76.

【1972】

ステップ-2: 2-(4-アセチル-2-((7-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (479b) の調製

化合物 479b は、スキーム-262 のステップ-1 に報告する手順に従って、トルエン (15 mL) 中の 2-(4-ブロモ-2-((7-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (479a) (400 mg、0.653 mmol) から、トリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (0.291 mL、0.816 mmol) 及び Pd(PPh₃)₄ (75 mg、0.065 mmol) を使用し、還流下で 24 時間、窒素雰囲気下で加熱し、続いて、3N HCl 水溶液 (0.653 mL、1.959 mmol) を使用する加水分解により、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、ヘキサン中 0~35% 酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-(4-アセチル-2-((7-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (479b) (収量 170 mg、収率 45%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 6H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -120.72.

【1973】

ステップ-3: 2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (479c) の調製

化合物 479c は、スキーム-1 のステップ-5 に報告する手順に従って、DCM (10 mL) 中の 2-(4-アセチル-2-((7-(3-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル)-2-フルオロフェニル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (479b) (160 mg、0.278 mmol) から、TFA (

10

20

30

40

50

0.413 mL、5.56 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(479c)を得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 476.10 (M+1)。

【1974】

ステップ-4: 2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(479d)の調製

化合物 479d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 5 mL) 中の 2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(479c) (132 mg、.278 mmol) から、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (95 mg、2.224 mmol) の溶液を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18 カラム、水 (0.1% HCl) / アセトニトリルを 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(479d) (収量 67 mg、収率 54%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 3H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -118.35; MS (ES+): 448.20 (M+1); 分析計算値 C₂₆H₂₂FNO₅·HCl·1.25H₂O: C, 61.66; H, 5.08; Cl, 7.00; N, 2.77; 実測値: C, 61.56; H, 5.16; Cl, 7.00; N, 2.81。

【1975】

スキーム-480

10

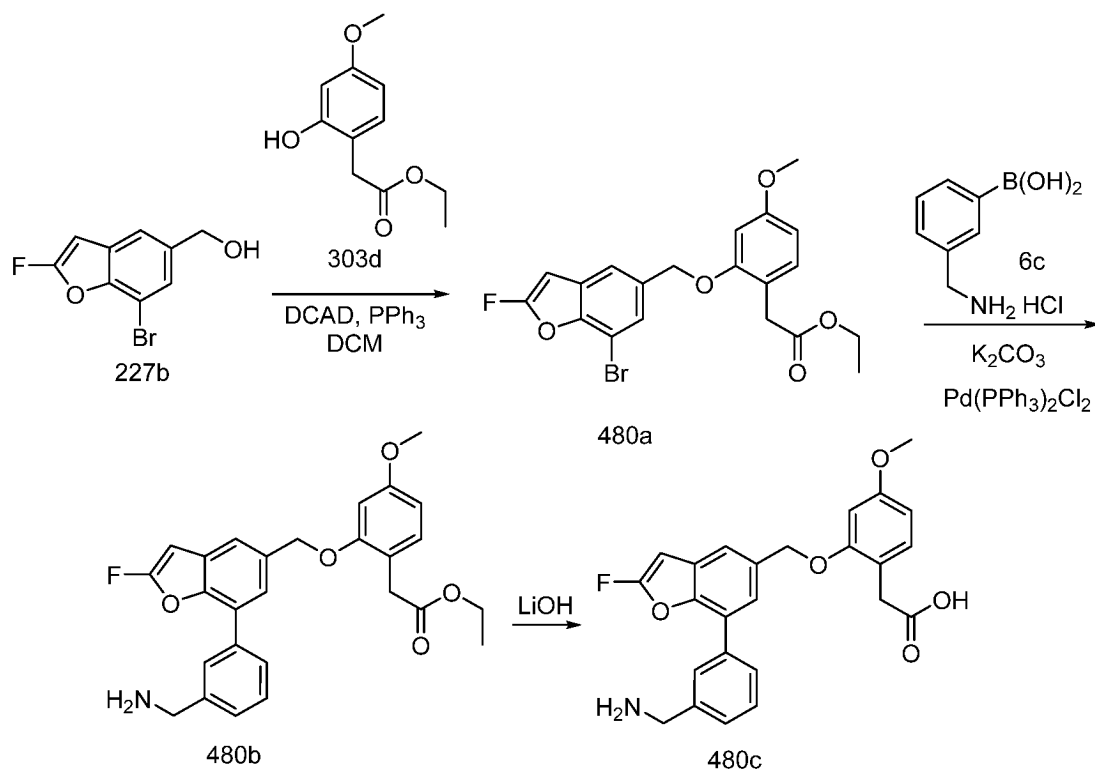
20

30

40

50

【化 4 9 8】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(480c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(480a)の調製

化合物480aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(60mL)中の(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(227b)(1.42g、5.79mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.672g、6.37mmol)、2-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d)(1.462g、6.95mmol)及びDCM(60mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.341g、6.37mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(480a)(収量1.75g、収率69%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54(d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.01(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.54(s, 2H), 1.09(t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -110.46.

30

40

【1976】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(480b)の調製

50

化合物 480b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2- (2- ((7- ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (480a) (200 mg、0.457 mmol) から、(3- (アミノメチル) フェニル) ボロン酸塩酸塩 (6c) (103 mg、0.549 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (Pd (PPh₃)₂Cl₂) (48 mg、0.069 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (190 mg、1.372 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (480b) (収量 90 mg、収率 43%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.73. MS (ES+) : 464.1 (M+1).

【1977】

ステップ 3 : 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸 (480c) の調製

化合物 480c は、スキーム 1 のステップ 6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 3 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (480b) (89 mg、0.192 mmol) から、1.0 M LiOH 水溶液 (0.576 mL、0.576 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、50 g、水中 0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) フェニル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸 (480c) (収量 22 mg、収率 26%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 2H, D₂O 交換可能), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dt, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.37 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.56. MS (ES+) : 436.1 (M+1); (ES-) : 434.2 (M-1).

【1978】

スキーム 481

10

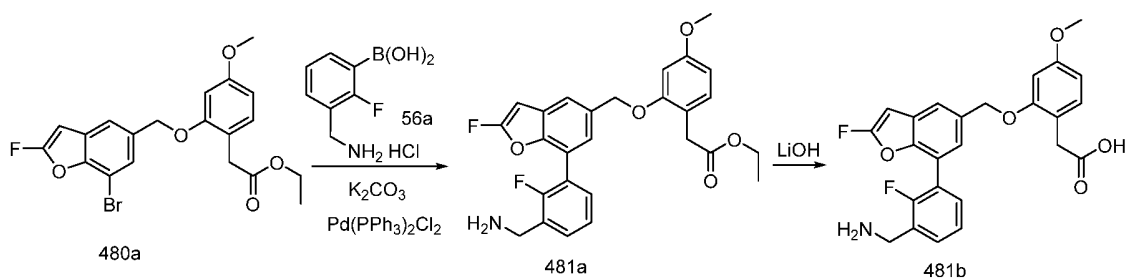
20

30

40

50

【化 4 9 9】



10

2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸(481b)の調製
 ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(481a)の調製

化合物481aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(480a)(200mg、0.457mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(94mg、0.457mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$)(48mg、0.069mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (190mg、1.372mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出)によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(481a)(収量80mg、収率36%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67(d, J = 1.7Hz, 1H), 7.62(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.46(td, J = 7.3, 1.9Hz, 1H), 7.40(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.33(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.69(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.49(dd, J = 8.3, 2.4Hz, 1H), 6.45(d, J = 6.4Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.90(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.85(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.53(s, 2H), 0.99(t, J = 7.1Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.68, -121.86. MS(ES+): 482.2(M+1).

20

30

【1979】

ステップ-2: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸(481b)の調製

化合物481bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ2.5mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(481a)(79mg、0.164mmol)から、1.0M LiOH水溶液(0.492mL、0.492mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、50g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イ

40

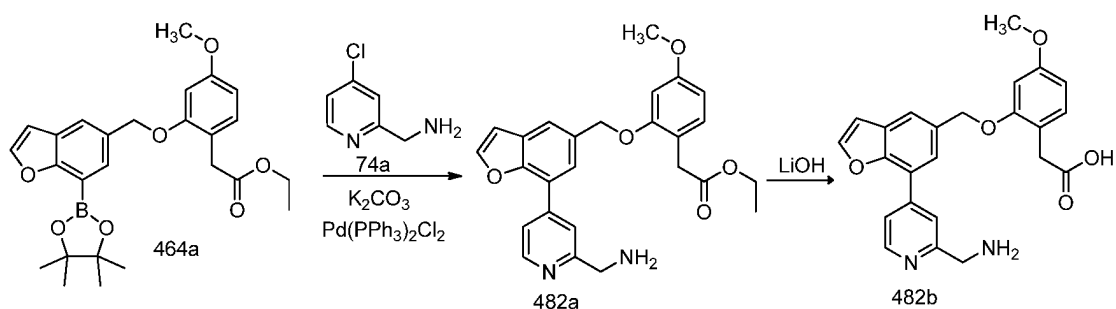
50

ル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (481b) (収量 35 mg、収率 47%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.78 - 7.61 (m, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.40 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.89, -118.52. MS (ES+): 454.1 (M+1); (ES-): 452.2 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₂₁F₂NO₅ · 1.5HCl · 2H₂O: C, 55.18; H, 4.91; N, 2.57; 実測値: C, 54.94; H, 5.11; N, 2.63.

【1980】

スキーム-482

【化500】



2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (482b) の調製

ステップ-1: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (482a) の調製

化合物 482a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (25 mL) 中の 2 - (4 - メトキシ - 2 - ((7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (464a) (1.00 g、2.144 mmol) から、(4 - クロロピリジン - 2 - イル) メタンアミン (74a) (0.306 g、2.144 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (0.226 g、0.322 mmol) 及び水 (2.5 mL) 中の K₂CO₃ (0.889 g、6.43 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g、ヘキサン中 0 ~ 100% 酢酸エチル、次いで DCM 中 0 ~ 40% DMA80 による溶出) によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸エチル (482a) (収量 526 mg、収率 55%) を黄色の半固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 447.20 (M+1).

【1981】

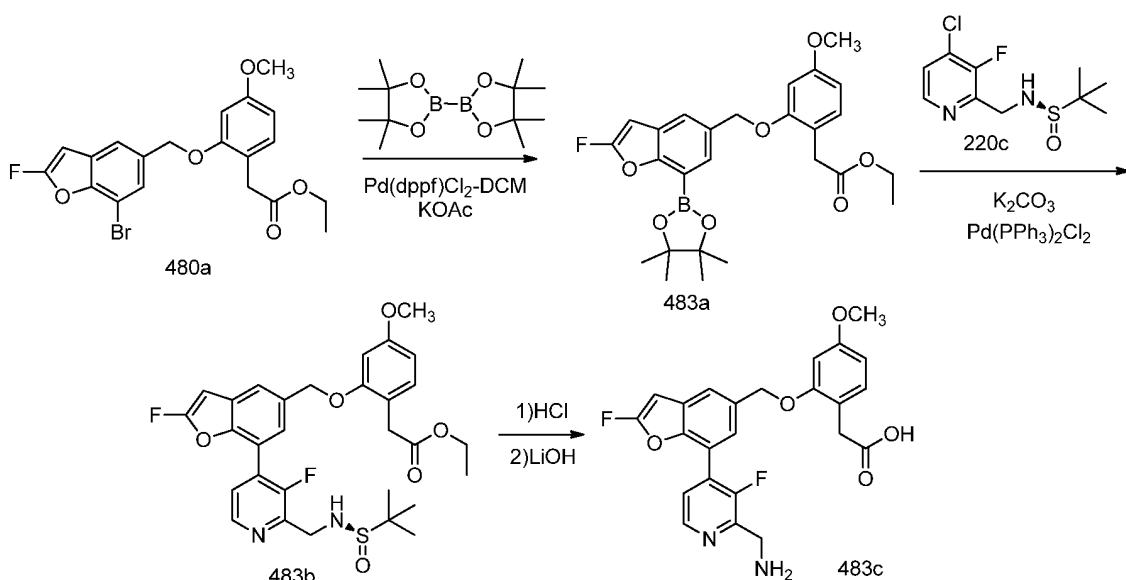
ステップ-2：2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸（482b）の調製

化合物482bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF／MeOH（それぞれ8mL）中の2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸エチル（482a）（500mg、1.120mmol）から、水（8mL）中の水酸化リチウム水和物（288mg、6.72mmol）の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18カラム、水（0.1% HCl含有）／アセトニトリル（1：0～0：1）による溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）ピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸（482b）（254mg、54%）のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.78（dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H），8.49（s, 3H），8.17（d, J = 2.2 Hz, 1H），8.09 - 8.08（m, 1H），8.00（dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H），7.87（d, J = 1.6 Hz, 1H），7.81（d, J = 1.6 Hz, 1H），7.17 - 7.04（m, 2H），6.67（d, J = 2.4 Hz, 1H），6.49（dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H），5.28（s, 2H），4.36 - 4.27（m, 2H），3.73（s, 3H），3.52（s, 2H）；MS（ES⁺）：419.10（M+1）；MS（ES⁻）：417.20（M-1）；分析計算値C₂₄H₂₂N₂O₅・1.75 HCl・1.75 H₂O：C, 56.11；H, 5.35；N, 5.45；Cl, 12.08；実測値：C, 56.30；H, 5.29；N, 5.51；Cl, 11.94.

【1982】

スキーム-483

【化501】



2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）-2-フルオロベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸（483c）の調製

ステップ-1：2-（2-（（2-フルオロ-7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）酢酸エチル（483a）の調製

化合物 483a は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2- (2- (7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (480a) (1.15 g、2.63 mmol) から、無水ジオキサン (35 mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (1.002 g、3.95 mmol)、酢酸カリウム (0.774 g、7.89 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂-DCM (0.215 g、0.263 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- (2-フルオロ-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (483a) (収量 1.10 g、収率 86%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1983】

ステップ-2: (S)-2- (2- (7- (2- (1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (483b) の調製

化合物 483b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の 2- (2- (2-フルオロ-7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (483a) (260 mg、0.537 mmol) から、(+)- (S)-N- (4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (142 mg、0.537 mmol)、Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (57 mg、0.081 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (223 mg、1.611 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で 15 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、(S)-2- (2- (7- (2- (1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (483b) (収量 165 mg、収率 52%) を茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.54 - 6.45 (m, 2H), 5.86 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 587.2 (M+1)。

【1984】

ステップ-3: 2- (2- (7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メトキシフェニル) 酢酸 (483c) の調製

THF (5 mL) 中の (S)-2- (2- (7- (2- (1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾ

10

20

30

40

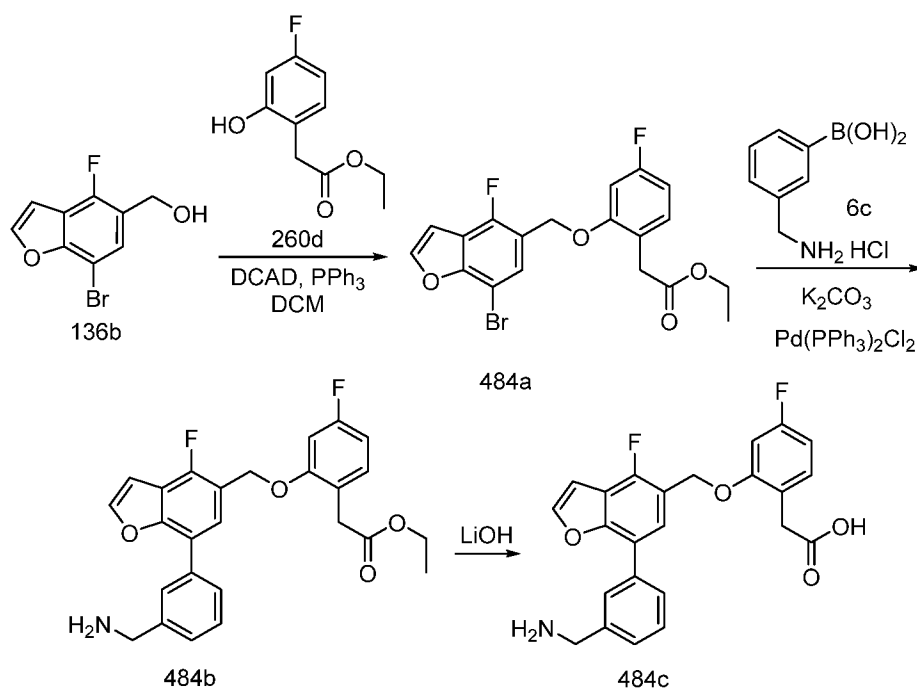
50

フラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(483b)(165mg、0.281mmol)の攪拌溶液に、塩酸(1-4-ジオキサン中4.M、0.141mL、0.563mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(5mL)、アセトニトリル(1mL)及び水(1mL)中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(59.0mg、1.406mmol)を加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌し、濃縮して、THF及びアセトニトリルを除去した。反応物を、水(2mL)で希釈し、1M HClを使用してpH4まで酸性化した。分離した固体をデカントし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(483c)(収量79mg、収率62%)のHCl塩を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54(s, 3H, D₂O交換可能), 7.83(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.11(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53-6.46(m, 2H), 5.26(s, 2H), 4.39(d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.50(s, 2H). ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -111.19, -128.49. MS(ES⁺): 455.1(M+1); (ES⁻): 453.1(M-1); 分析計算値C₂₄H₂₀F₂N₂O₅·1.2HCl·H₂O: C, 55.84; H, 4.53; Cl, 8.24; F, 7.36; N, 5.43; 実測値: C, 55.72; H, 4.53; Cl, 8.10; N, 5.29.

【1985】

スキーム-484

【化502】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(484c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(484a)の調製

化合物 484a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (35 mL) 中の (7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メタノール (136b) (792 mg、3.23 mmol) から、トリフェニルホスフィン (1017 mg、3.88 mmol)、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (260d) (705 mg、3.56 mmol) 及び DCM (15 mL) 中の (E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD、1424 mg、3.88 mmol) の溶液を使用し、室温で 1 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、ヘキサン中 0~50% 酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (484a) (収量 1.07 g、収率 78%) を淡黄色の油として得、これを静置すると固化した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.54, -124.37. 【1986】

10

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (484b) の調製

20

化合物 484b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (484a) (153 mg、0.360 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル) ボロン酸塩酸塩 (6c) (81 mg、0.540 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37.9 mg、0.054 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (149 mg、1.079 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM 中 DMA80 を 0~70% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (484b) (収量 117 mg、収率 72%) を黒っぽい油として得た。MS (ES+): 452.1 (M+1). 【1987】

30

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸 (484c) の調製

化合物 484c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF/MeOH (それぞれ 6 mL) 中の 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (484b) (117 mg、0.259 mmol) から、水 (2 mL) 中の LiOH (65 mg、1.549 mmol) の溶液を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、50 g、水中 0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸 (484c) (収量 98 mg、0.231 mmol、収率 89%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H)

40

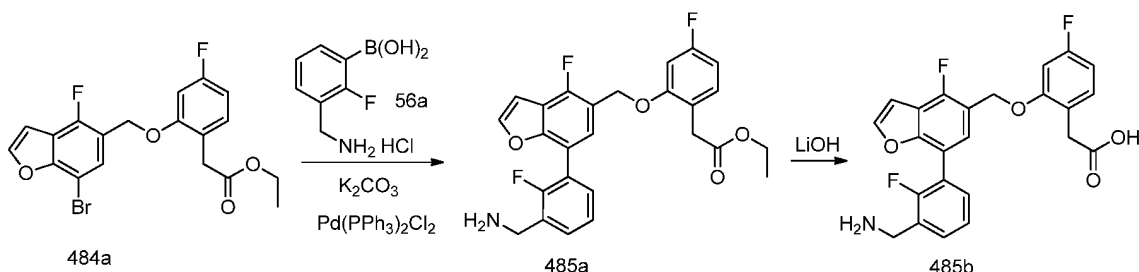
50

, 7.64 – 7.50 (m, 2H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.51 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -112.88, -124.44; MS (ES+): 424.1 (M+1); MS (ES-): 422.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 58.66; H, 4.82; Cl, 7.21; N, 2.85; 実測値: C, 58.67; H, 4.38; Cl, 6.88; N, 2.83.

【1988】

スキーム-485

【化503】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(485b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(485a)の調製

化合物485aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(484a)(150mg、0.353mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(89mg、0.529mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (37mg、0.053mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (146mg、1.058mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(485a)(収量125mg、収率75%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 470.1 (M+1).

【1989】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(485b)の調製

化合物485bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(485a)(125mg、0.266mmol)から、水(2mL)中のLiOH(75mg、1.787mmol)の溶液を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、50g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-4-フルオロベン

10

20

30

40

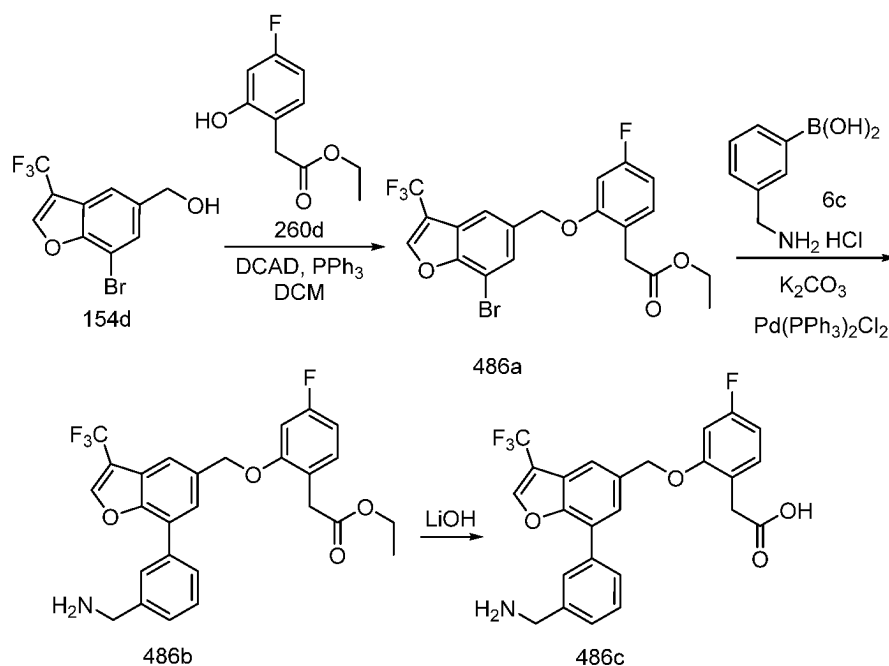
50

ゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(485b)(収量98mg、収率83%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18(s, 1H), 8.60(s, 3H), 8.15(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79-7.62(m, 2H), 7.59(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.43(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.18(m, 2H), 7.13(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.76(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.17(s, 2H), 3.50(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -112.89, -118.53, -123.30; MS(ES⁺): 442.1(M+1); MS(ES⁻): 440.1(M-1); 分析計算値C₂₄H₁₈F₃NO₄·HCl: C, 60.32; H, 4.01; Cl, 7.42; N, 2.93; 実測値: C, 59.98; H, 3.88; Cl, 7.40; N, 3.17.

【1990】

スキーム-486

【化504】



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(486c)の調製

ステップ1: 2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(486a)の調製

化合物486aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(70mL)中の(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)(2g、6.78mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.956g、7.46mmol)、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(260d)(1.612g、8.13mmol)及びDCM(70mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.74g、7.46mmol)の溶液を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(486a)(収量2.3g、収率71%)を白色固体として得た。1

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.93 – 7.60 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.3$, 6.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 11.3$, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (td, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.24, -112.61.

【1991】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (486b) の調製

化合物486bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (8 mL) 中の2-(2-(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (486a) (220 mg、0.463 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩 (6c) (104 mg、0.556 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (49 mg、0.069 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の K_2CO_3 (192 mg、1.389 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100°Cで4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (486b) (収量192 mg、収率83%) を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.4$, 6.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3$, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 8.4$, 2.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.08, -112.60; MS (ES+): 502.1 (M+1).

【1992】

ステップ-3: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (486c) の調製

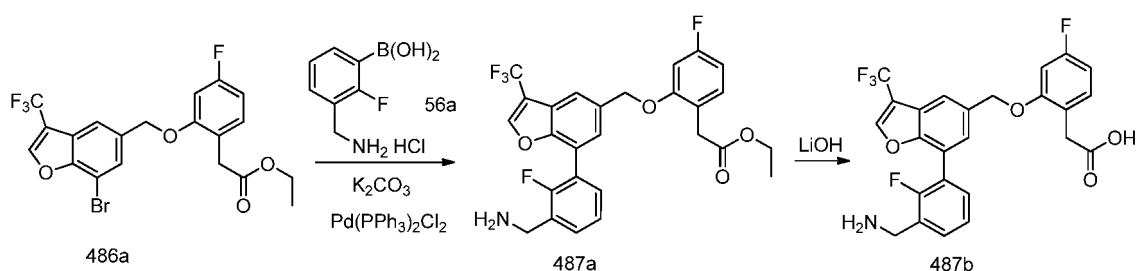
化合物486cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (2 mL)、アセトニトリル (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (486b) (0.192 g、0.383 mmol) から、水酸化リチウム-水和物 (0.048 g、1.149 mmol) を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18カラム、50 g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (486c) (収量135 mg、収率75%) のHCl塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.18 (s, 1H, D_2O 交換可能), 8.91 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 3H, D_2O 交換可能), 7.98 (s, 1H), 7.91 (dt, $J = 6.9$, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.4$, 6.9 Hz, 1H), 7.

0.3 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ 8.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.54 (s, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -57.99, -112.97. MS (ES+): 474.1 (M+1); (ES-): 472.1 (M-1); LC, 2.18 min, 99.83%; 分析計算値 C $_{25}$ H $_{19}$ F $_4$ NO $_4$ ·HCl·0.25H $_2$ O: C, 58.37; H, 4.02; Cl, 6.89; N, 2.72; 実測値: C, 58.47; H, 3.80; Cl, 7.06; N, 2.82.

【1993】

スキーム-487

【化505】



2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(487b)の調製

ステップ-1: 2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(487a)の調製

化合物487aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(486a)(220mg、0.463mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(114mg、0.556mmol)、Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (49mg、0.069mmol)及び水(0.5mL)中のK $_2$ CO $_3$ (192mg、1.389mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(487a)(収量158mg、収率66%)を透明な油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 7.48 (td, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.3, 6.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.94 – 3.79 (m, 4H), 3.59 (s,

2 H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58.09, -112.59, -121.93; MS (ES+): 520.1 (M+1).

【1994】

ステップ-2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(487b)の調製

化合物487bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(2 mL)、アセトニトリル(1 mL)、水(1 mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(487a)(0.158 g、0.304 mmol)から、水酸化リチウム-水和物(0.038 g、0.912 mmol)を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18カラム、50 g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(487b)(収量121 mg、収率81%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (q, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.97 - 7.88 (m, 1 H), 7.77 - 7.67 (m, 2 H), 7.67 - 7.63 (m, 1 H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1 H), 6.75 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58.01, -112.91, -118.55. MS (ES+): 492.1 (M+1); (ES-): 490.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$: C, 56.88; H, 3.63; Cl, 6.72; N, 2.65; 実測値: C, 56.87; H, 3.48; Cl, 7.01; N, 2.78.

【1995】

スキーム-488

10

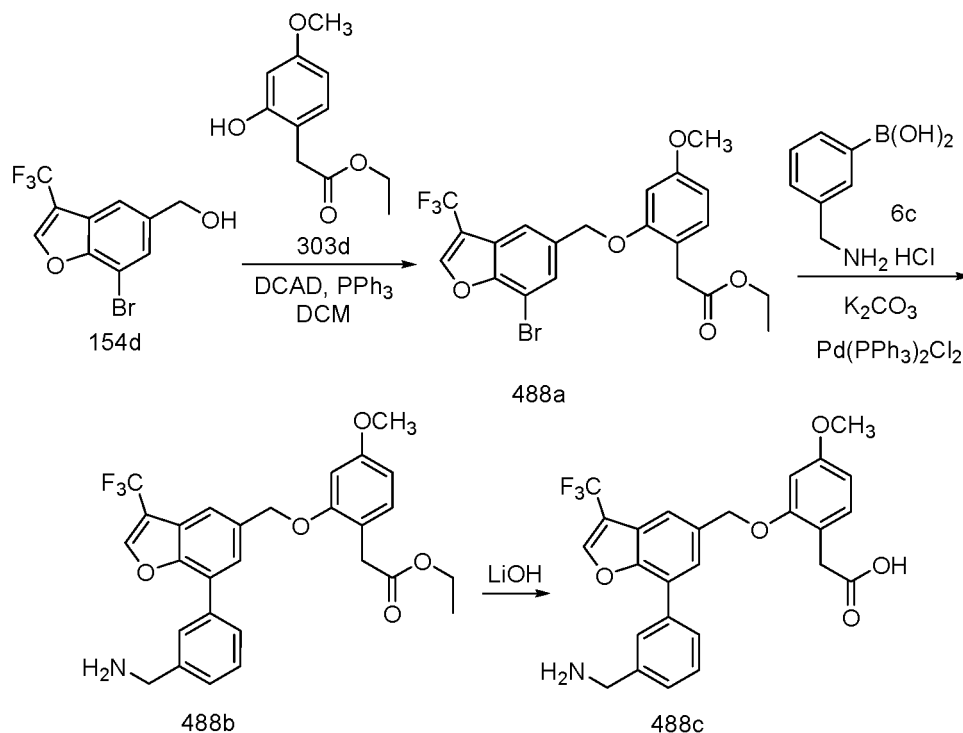
20

30

40

50

【化 5 0 6】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(488c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(488a)の調製

化合物488aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(70mL)中の(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)(2g、6.78mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.956g、7.46mmol)、2-((2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(303d)(1.710g、8.13mmol)及びDCM(70mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.74g、7.46mmol)の溶液を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、120g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(488a)(収量1.738g、収率53%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.25.

30

40

【1996】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(488b)の調製

化合物488bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキササン

50

(8 mL) 中の 2-(2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (488a) (225 mg、0.462 mmol) から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩 (6c) (104 mg、0.554 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 mg、0.069 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の K₂CO₃ (191 mg、1.385 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (488b) (収量 135 mg、収率 57%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.63 (m, 4H), 7.54 – 7.38 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.08; MS (ES+): 514.1 (M+1).

【1997】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (488c) の調製

化合物 488c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (1.54 mL)、アセトニトリル (0.77 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル (488b) (0.132 g、0.257 mmol) から、1N 水酸化リチウム-水和物水溶液 (0.771 mL、0.771 mmol) を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、50 g、水中 0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸 (488c) (収量 117 mg、収率 94%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.91 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.54 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.10. MS (ES+): 486.1 (M+1); (ES-): 484.1 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₂F₃NO₅·HCl·H₂O: C, 57.84; H, 4.67; Cl, 6.57; N, 2.59; 実測値: C, 58.06; H, 4.41; Cl, 6.59; N, 2.73.

【1998】

スキーム-489

10

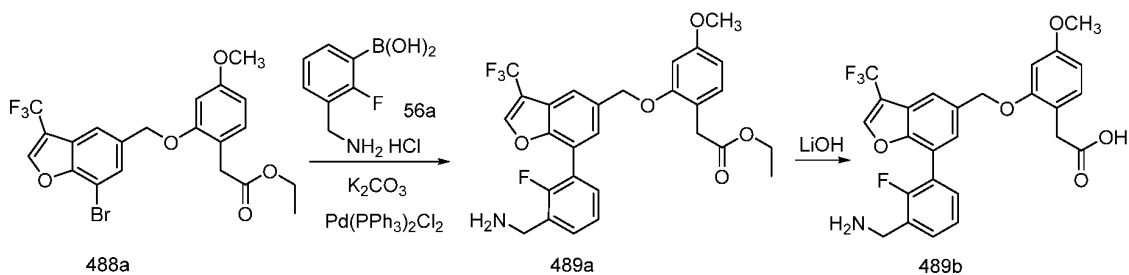
20

30

40

50

【化 5 0 7】



10

2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-メトキシフェニル) 酢酸 (489b) の調製

ステップ-1: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (489a) の調製

化合物 489a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (8 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (488a) (225 mg、0.462 mmol) から、(3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) ボロン酸塩酸塩 (56a) (114 mg、0.556 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 mg、0.069 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (191 mg、1.385 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (489a) (収量 140 mg、収率 57%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.10, -121.91; MS (ES⁺): 532.2 (M+1).

20

30

【1999】

ステップ-2: 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-メトキシフェニル) 酢酸 (489b) の調製

化合物 489b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (1.55 mL)、アセトニトリル (0.773 mL) 中の 2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-メトキシフェニル) 酢酸エチル (489a) (0.137 g、0.258 mmol) から、1N 水酸化リチウム-水和物水溶液 (0.773 mL、0.773 mmol) を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 カラム、50 g、水中 0.1% HCl 水溶液及びアセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (3- (アミノメチル) - 2-フルオロフェニル) - 3- (トリフルオロメチル) ベンゾフラン-5-イル)

40

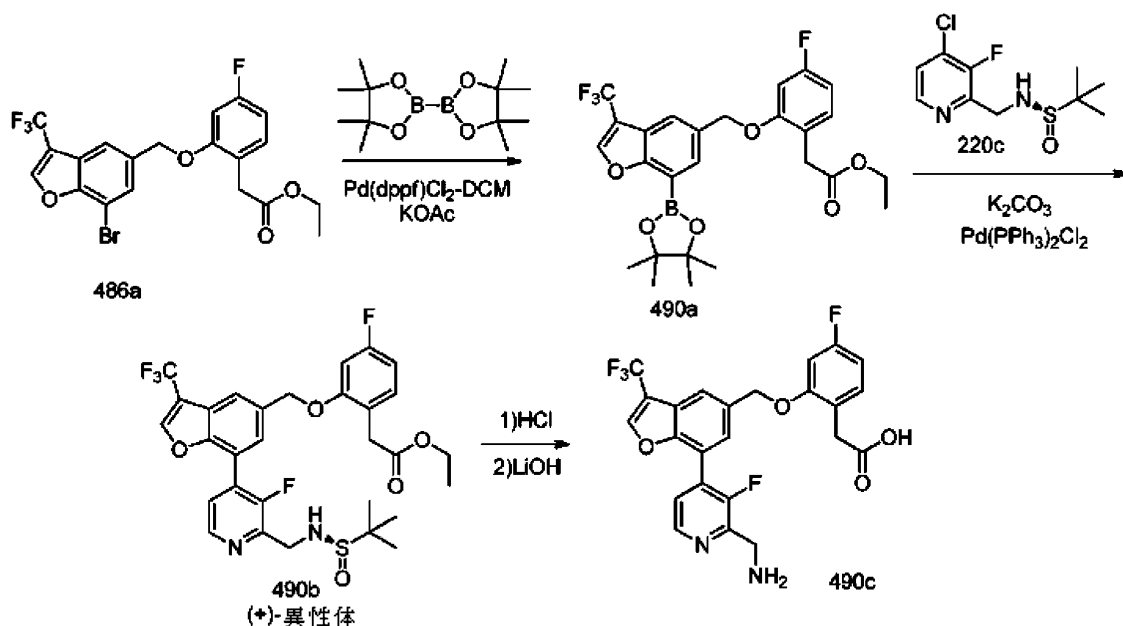
50

メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) 酢酸 (489b) (収量 115 mg、収率 89%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO d₆) δ -58.02, -118.53. MS (ES+): 504.1 (M+1); (ES-): 502.1 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₁F₄NO₅·HCl: C, 57.84; H, 4.11; Cl, 6.57; N, 2.59; 実測値: C, 57.47; H, 4.02; Cl, 6.53; N, 2.61.

【2000】

スキーム - 490

【化508】



2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸 (490c) の調製

ステップ - 1: 2 - (4 - フルオロ - 2 - ((7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (490a) の調製

化合物 490a は、スキーム - 59 のステップ - 1 に報告する手順に従って、2 - (2 - ((7 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸エチル (486a) (1.5 g、3.16 mmol) から、無水ジオキサン (50 mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (1.202 g、4.73 mmol)、酢酸カリウム (0.929 g、9.47 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.258 g、0.316 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90 °Cで一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0 ~ 40 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (4 - フルオロ - 2 - ((7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾフラン -

5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(490a)(収量1.46g、収率89%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86(q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93(dd, J = 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.82(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25(dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.99(q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 1.35(s, 12H), 1.03(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.99, -112.64.

[2001]

ステップ-2: (+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(490b)の調製

化合物490bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(4-フルオロ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(490a)(280mg、0.536mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(142mg、0.536mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(56mg、0.080mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(222mg、1.608mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で6時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(490b)(収量282mg、収率84%)を茶色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92(q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.74-7.68(m, 2H), 7.25(dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.06(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.76(td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.92-5.79(m, 1H), 5.34(s, 2H), 4.42(dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 1.11(s, 9H), 0.96(t, J = 7.1 Hz, 3H).; MS(ES+): 625.1(M+1); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.07, -112.54, -128.19; 旋光度[α]_D = +24(c = 0.1, MeOH).

[2002]

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(490c)の調製

THF(7.5mL)中の(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(490b)(280mg、0.448mmol)の攪拌溶液に、塩酸(1-4-ジオキサン中4.M、0.224mL、0.897mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(5mL)、アセトニトリル(2.5mL)及び水(2.5mL)中に溶解し、水酸化リチウム一水和物(105mg、2.501mmol)を加えた。反応混合物を室温で21時間攪拌し、濃縮して、THF及

10

20

30

40

50

10

20

20



40

40

50

チル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(491a)(収量235mg、収率72%)を茶色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 6.1, 4.1 Hz, 2H), 3.92 – 3.86 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.17 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 607.2 (M+1); 旋光度 [α]_D = +10 (c = 0.15, MeOH).

[2004]

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(491b)の調製

THF (6mL)中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(491a)(231mg、0.381mmol)の攪拌溶液に塩酸(1-4-ジオキサン中4.M、0.190mL、0.762mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(4mL)、アセトニトリル(2mL)及び水(2mL)中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(84mg、1.999mmol)を加えた。反応混合物を室温で21時間攪拌し、濃縮して、THF及びアセトニトリルを除去した。反応物を、水(2mL)で希釈し、1M HClを使用してpH4まで酸性化した。分離した固体をデカントし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(491b)(収量93mg、収率52%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 3H), 8.04 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.99 – 7.90 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.80, -112.92. MS (ES+): 475.1 (M+1); (ES-): 473.1 (M-1); 分析計算値C₂₄H₁₈F₄N₂O₄·1.25HCl·1.5H₂O: C, 52.70; H, 4.10; Cl, 8.10; N, 5.12; 実測値: C, 52.50; H, 3.92; Cl, 8.50; N, 5.06.

[2005]

スキーム-492

10

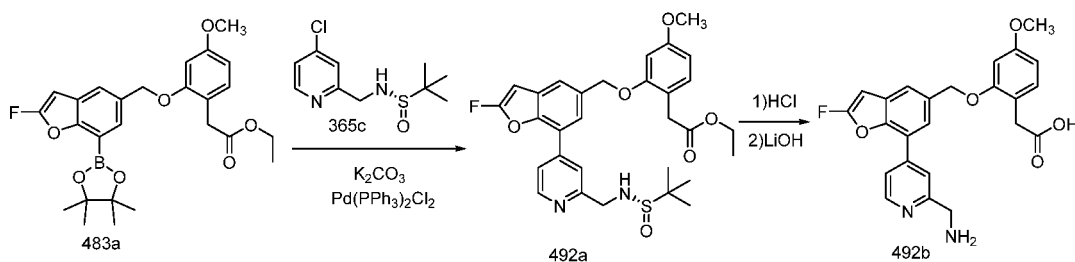
20

30

40

50

【化 5 1 0】



10

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(492b)の調製

ステップ-1: (S)-2-((2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(492a)の調製

化合物492aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-((2-((2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(483a)(260mg、0.537mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(365c)(132mg、0.537mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(57mg、0.081mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(223mg、1.611mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で15時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-2-((2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(492a)(収量168mg、収率55%)を茶色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(dd, J = 22.9, 5.3 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.03(d, J = 31.6 Hz, 1H), 7.93-7.81(m, 1H), 7.78-7.69(m, 2H), 7.12(dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.68(t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56-6.43(m, 2H), 5.24(s, 2H), 4.37(dd, J = 29.3, 4.9 Hz, 2H), 3.93(qd, J = 7.1, 3.9 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.55(d, J = 1.7 Hz, 2H), 1.18(s, 9H), 1.02-0.93(m, 3H); MS(ES⁺): 569.2(M+1).

20

30

【2006】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(492b)の調製

THF(5mL)中の(S)-2-((2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(492a)(168mg、0.295mmol)の攪拌溶液に、塩酸(1-4-ジオキサン中4.M、0.148mL、0.591mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(5mL)、アセトニトリル(1mL)及び水(1mL)中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(62mg、1.477mmol)を加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌し、濃縮して、THF及びアセトニトリルを除去した。反応物を、水(2mL)

40

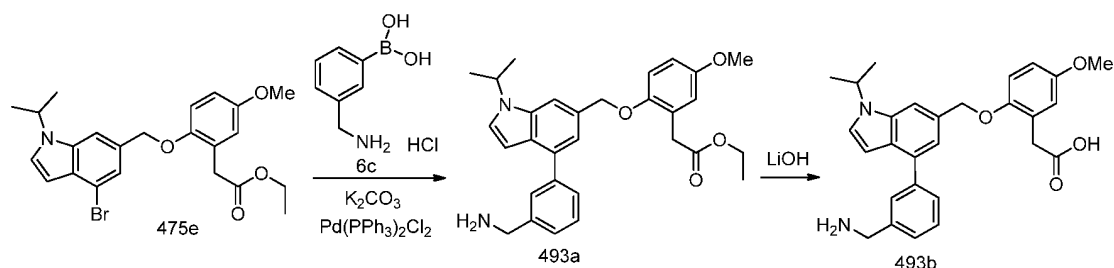
50

で希釈し、1 M HClを使用してpH 4まで酸性化した。分離した固体をデカントし、逆相カラムクロマトグラフィー〔C-18カラム、50 g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出〕によって精製して、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(492b)(収量77 mg、収率60%)のHCl塩を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.39(s, 3H, D₂O交換可能), 7.98(s, 1H), 7.90(dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.79-7.74(m, 2H), 7.12(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53-6.45(m, 2H), 5.26(s, 2H), 4.32(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 3.51(s, 2H). ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -111.16. MS(ES+): 437.1(M+1); (ES-): 435.1(M-1); 分析計算値C₂₄H₂₁FN₂O₅・1.75HCl・2H₂O: C, 53.75; H, 5.03; Cl, 11.57; N, 5.22; 実測値, 53.83; H, 4.80; Cl, 11.84; N, 5.19.

【2007】

スキーム-493

【化511】



2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸(493b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(493a)の調製

化合物493aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4 mL)、水(1 mL)中の2-(2-(4-ブromo-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(475e)(100 mg、0.217 mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(61 mg、0.326 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(Pd(PPh₃)₂Cl₂)(15 mg、0.022 mmol)及び3.3 M K₂CO₃水溶液(0.197 mL、0.652 mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、DCM中0~6% MeOHによる溶出)によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸エチル(493a)(収量83 mg、収率79%)を無色の油として得た。MS(ES+): 487(M+1).

【2008】

ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-メトキシフェニル)酢酸(493

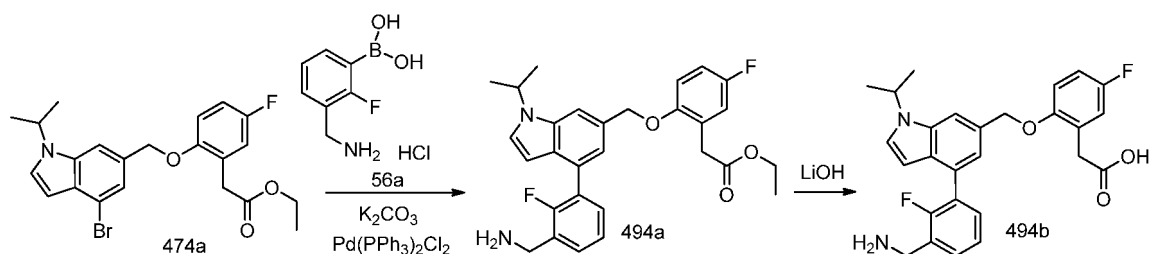
b) の調製

化合物 493b は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) フェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -5-メトキシフェニル) 酢酸エチル (493a) (83 mg、0.171 mmol) から、2.0 M LiOH 水溶液 (0.426 mL、0.853 mmol) を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、H₂O 中 0~60% MeCN による溶出] によって精製することで、2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) フェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -5-メトキシフェニル) 酢酸 (493b) (収量 60 mg、収率 77%) の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.81 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ES+): 459 (M+1), (ES-): 457 (M-1).

[2009]

スキーム-494

[化512]



2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸 (494b) の調製

ステップ-1: 2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸エチル (494a) の調製

化合物 494a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) / 水 (1 mL) 中の 2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸エチル (474a) (110 mg、0.245 mmol) から、(3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) ボロン酸塩 (56a) (76 mg、0.368 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド (Pd(PPh₃)₂Cl₂) (17 mg、0.025 mmol) 及び 3.3 M K₂CO₃ 水溶液 (0.223 mL、0.736 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で 16 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中 0~3% MeOH による溶出) によって精製することで、2- (2- ((4- (3- (アミノメチル) -2-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -5-フルオロフェニル) 酢酸エチル (494a) (収量 86 mg、収率 71%) を無色の油として得た。MS (ES+): 493 (M+1).

【2010】

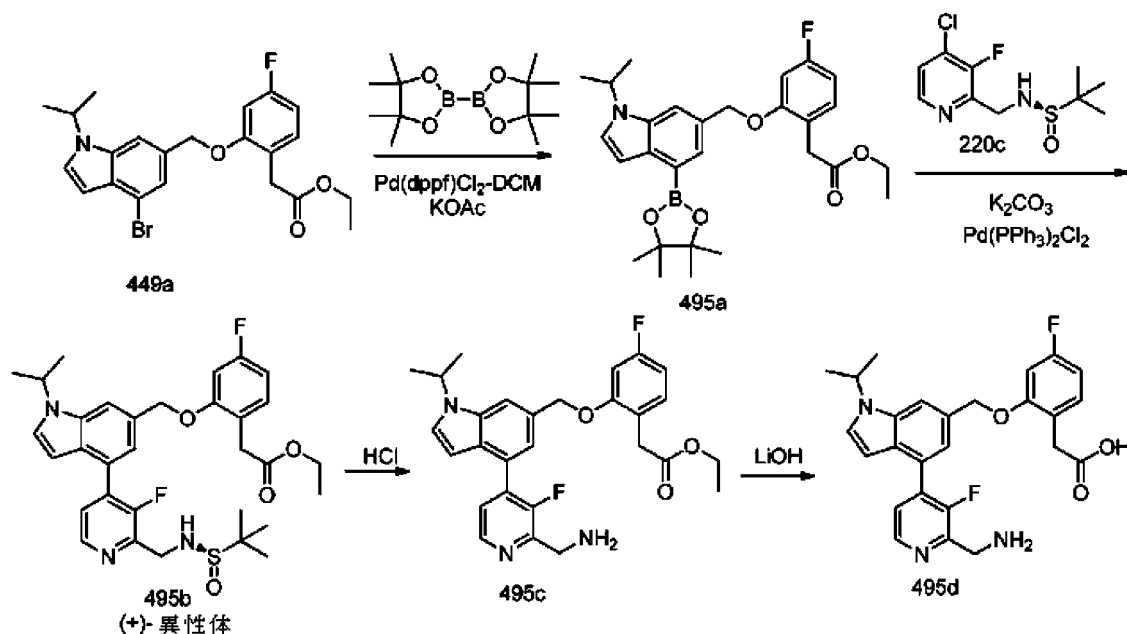
ステップ-2: 2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(494b)の調製

化合物494bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(494a)(86mg、0.175mmol)から、水酸化リチウムの2M水溶液(0.436mL、0.873mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、H₂O中0~60%MeCNによる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(494b)(収量63mg、収率78%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.70(s, 1H), 7.58-7.46(m, 2H), 7.40(td, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.26(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.08-6.97(m, 2H), 6.95-6.85(m, 1H), 6.28(t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.83(p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.34(s, 2H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -122.06, -124.61; MS(ES⁺): 465(M+1), (ES⁻): 463(M-1).

【2011】

スキーム-495

【化513】



2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(495d)の調製

ステップ-1: 2-(4-フルオロ-2-(1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(495a)の調製

10

20

30

40

50

化合物 495 a は、スキーム 59 のステップ 1 に報告する手順に従って、2- (2- (4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (449 a) (0.7 g、1.56 mmol) から、無水ジオキサン (15 mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (0.60 g、2.34 mmol)、酢酸カリウム (0.46 g、4.68 mmol) 及び Pd (dppf) Cl₂-DCM (0.19 g、0.23 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、24 g、ヘキサン中 EtOAc / MeOH = 9 : 1 を 0 ~ 10 % で用いる溶出] によって精製することで、2- (4-フルオロ-2- ((1-イソプロピル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (495 a) (収量 0.6 g、収率 78 %) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.76 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.33 (s, 12H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 496.2 (M+1).

[2012]

ステップ 2: (+) - (S) - 2- (2- ((4- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (495 b) の調製

化合物 495 b は、スキーム 1 のステップ 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2- (4-フルオロ-2- ((1-イソプロピル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-インドール-6-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (495 a) (300 mg、0.61 mmol) から、(+)- (S) - N- ((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220 c) (192 mg、0.73 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (32 mg、0.045 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K₂CO₃ (251 mg、1.82 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中 DMA80 を 0 ~ 50 % で用いる溶出) によって精製することで、(+)- (S) - 2- (2- ((4- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (495 b) (収量 300 mg、収率 83 %) を黄色の油として得た。MS (ES+) 598.3 (M+1); 旋光度 [α]_D = +22 (c = 0.1, MeOH).

[2013]

ステップ 3: 2- (2- ((4- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (495 c) の調製

化合物 495 c は、スキーム 305 のステップ 3 に報告する手順に従って、DCM (4 mL) 中の (+)- (S) - 2- (2- ((4- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル) メトキシ) -4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (495 b) (300 mg、0.50 mmol) から、ジオキサン中の 4M HCl (0.38 mL、1.51 mmol) を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DMA80 / DCM を

10

20

30

40

50

0～70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(495c)(収量200mg、収率81%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 494.2(M+1)。
【2014】

ステップ4: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(495d)の調製

化合物495dは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ8mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(495c)(200mg、0.41mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(136mg、3.24mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18、50g、カラム、水中アセトニトリルを0～100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(495d)(収量140mg、収率74%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.62(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.51(t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.21(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 6.70(td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.37(t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.83(p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.52(s, 2H), 1.49(d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -113.44, -130.73; MS(ES+): 466.20(M+1); (ES-): 464.20(M-1)。

【2015】

スキーム496

10

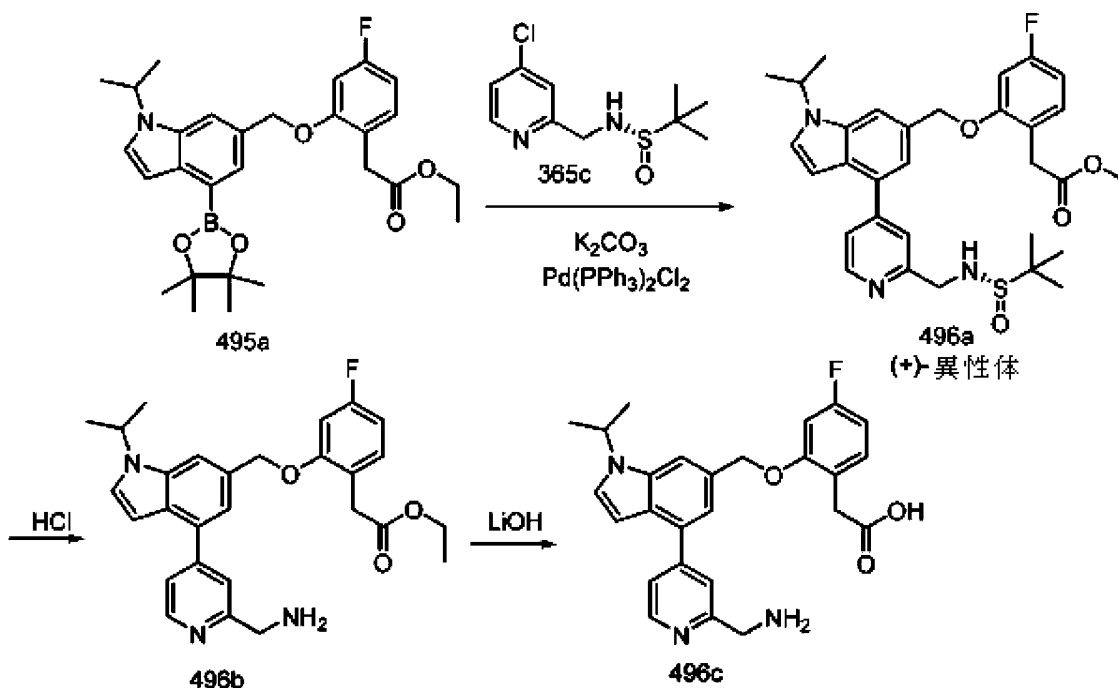
20

30

40

50

【化 5 1 4】



10

20

2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸 (496c) の調製

ステップ - 1 : (+) - (S) - 2 - (2 - ((4 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸エチル (496a) の調製

化合物 496a は、スキーム - 1 のステップ - 3 に報告する手順に従って、ジオキサン (4 mL) 中の 2 - (4 - フルオロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (495a) (300 mg、0.61 mmol) から、(+)- (S) - N - ((4 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (365c) (179 mg、0.73 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (64 mg、0.09 mmol) 及び水 (1 mL) 中の K_2CO_3 (251 mg、1.82 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM 中 DMA 80 を 0 ~ 50 % で用いる溶出) によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (2 - ((4 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸エチル (496a) (収量 300 mg、収率 85 %) を黄色の油として得た。MS (ES+) : 580.3 (M+1) ; 旋光度 $[\alpha]_D = +21$ (c = 0.1, MeOH) .

30

40

【2016】

ステップ - 2 : 2 - (2 - ((4 - (2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸エチル (496b) の調製

化合物 496b は、スキーム - 305 のステップ - 3 に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の (+) - (S) - 2 - (2 - ((4 - (2 - ((1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) ピリジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - インドール

50

ル-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(496a)(300mg、0.52mmol)から、ジオキサン中の4M HCl(0.39mL、1.55mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DMA80/DCMを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(496b)(収量200mg、収率81%)を淡黄色の油として得た。MS(ES+): 476.2(M+1)。

【2017】

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(496c)の調製

化合物496cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ8mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(496b)(200mg、0.42mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(141mg、3.36mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18(50g)、カラム、水中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(496c)(収量140mg、収率74%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.74(d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.11(t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90(dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73(d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.62(td, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.83(p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.38(s, 2H), 1.51(d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -114.91; MS(ES+): 448.20(M+1); (ES-): 446.15(M-1)。

【2018】

スキーム-497

10

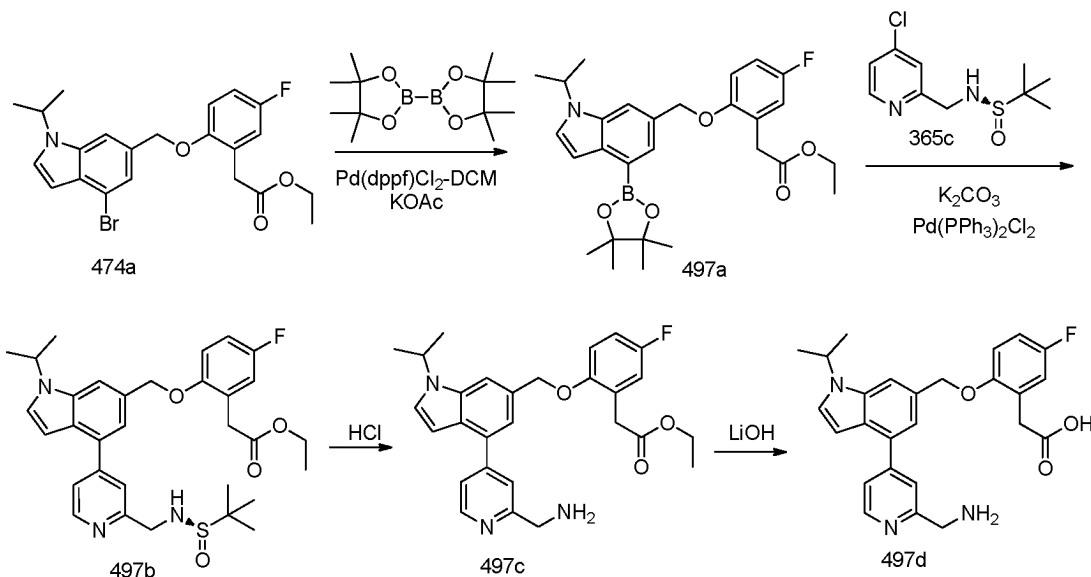
20

30

40

50

【化 5 1 5】



10

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(497d)の調製

20

ステップ-1: 2-(5-フルオロ-2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(497a)の調製

化合物497aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((4-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(474a)(0.57g、1.271mmol)から、無水ジオキサン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.484g、1.907mmol)、酢酸カリウム(0.374g、3.81mmol)及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (0.104g、0.127mmol)を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中酢酸エチルを0~6%で用いる溶出)によって精製することで、2-(5-フルオロ-2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(497a)(収量471mg、収率75%)を淡黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.68(d, $J = 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J = 3.2, 0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.45(t, $J = 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.17-7.01(m, 3H), 6.76(d, $J = 3.2\text{ Hz}$, 1H), 5.16(s, 2H), 4.85-4.67(m, 1H), 4.01(qd, $J = 7.1, 0.8\text{ Hz}$, 2H), 3.62(s, 2H), 1.46(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.33(s, 12H), 1.06(d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282MHz, DMSO-d_6) δ -124.26; LC-MS: $t = 3.23\text{ min}$; MS(ES+): 496($M+1$).

30

40

【2019】

ステップ-2: (+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(497b)の調製

化合物497bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン

50

(4 mL) 中の 2-(5-フルオロ-2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(497a)(224 mg、0.452 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365c)(145 mg、0.588 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(32 mg、0.045 mmol) 及び 3.3 M K₂CO₃ 水溶液(0.411 mL、1.357 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12 g、DCM中0~3% MeOHによる溶出)によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(497b)(収量255 mg、収率97%)をオレンジ色の油として得た。MS (ES+) 580 (M+1); 旋光度 [α]_D = +40 (c = 0.01, MeOH)。

【2020】

ステップ-3: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(497c)の調製

化合物497cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM(4 mL)中の(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(497b)(255 mg、0.440 mmol)から、ジオキサン中の4 M HCl(0.275 mL、1.100 mmol)を使用し、室温で3時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(497c)(収量148 mg、収率71%)を黄色の半固体として得た。MS (ES+): 476 (M+1)。

【2021】

ステップ-4: 2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(497d)の調製

化合物497dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3 mL)中の2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(497c)(148 mg、0.311 mmol)から、2.0 M LiOH水溶液(0.778 mL、1.556 mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム(C-18、100 g、カラム、水中アセトニトリルを0~60%で用いる溶出)によって精製することで、2-(2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(497d)(収量50 mg、収率36%)の遊離塩基を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.79-7.73(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.65(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.02-6.86(m, 3H), 6.73(d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.91-4.75(m, 1H), 4.08(s, 2H), 3.41(s, 2H), 1.52(s, 3H), 1.50(s, 3H)。¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -125.21; MS (ES+): 448 (M+1), (ES-): 446 (M-1); 分析計算値 C₂₆H₂₆FN₃O₃·0.75H₂O: C, 67.74; H, 6.01

10

20

30

40

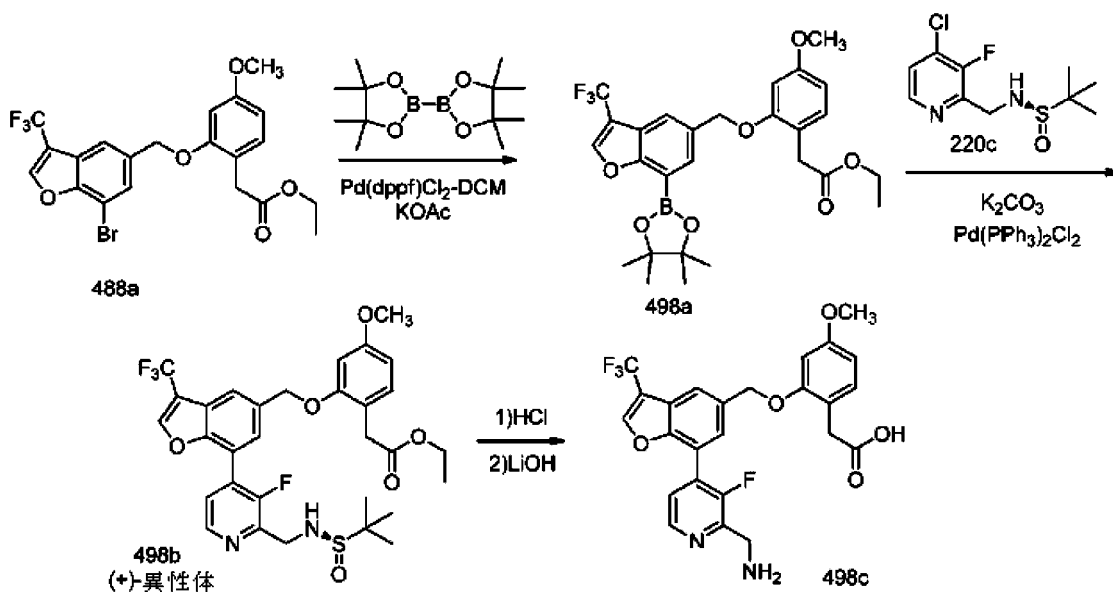
50

; N, 9.11; 実測値: C, 67.54; H, 5.99; N, 9.13.

【2022】

スキーム-498

【化516】



2-(2-(2-(2-(2-(aminomethyl)-3-fluoropyridin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-methoxyphenyl)acetic acid (498c) の調製

ステップ-1: 2-(4-メトキシ-2-(2-(2-(2-(aminomethyl)-3-fluoropyridin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-methoxyphenyl)acetic acid (498a) の調製

化合物 498a は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-(2-(2-(2-(2-(aminomethyl)-3-fluoropyridin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-methoxyphenyl)acetic acid (488a) (0.9 g、1.847 mmol) から、無水ジオキササン (50 mL) 中のビス(ピナコラト)ジボロン (0.704 g、2.77 mmol)、酢酸カリウム (0.544 g、5.54 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.151 g、0.185 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40 g)、ヘキサン中 EtOAc を 0~40% で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-メトキシ-2-(2-(2-(2-(aminomethyl)-3-fluoropyridin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-methoxyphenyl)acetic acid (498a) (収量 797 mg、収率 81%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 1.35 (s, 12H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.99.

【2023】

ステップ-2: (+) - (S) - 2-(2-(2-(2-(2-(aminomethyl)-3-fluoropyridin-4-yl)-3-(trifluoromethyl)benzofuran-5-yl)methoxy)-4-methoxyphenyl)acetic acid (498c) の調製

ロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(498b)の調製

化合物498bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(4-メトキシ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(498a)(265mg、0.496mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(220c)(131mg、0.496mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(52.2mg、0.074mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(206mg、1.488mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(498b)(収量203mg、収率64%)を茶色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95-8.87(m, 1H), 8.55(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.66-7.64(m, 1H), 7.12(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50(dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.84(q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 4.42(dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 3.92-3.85(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.54(s, 2H), 1.11(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.08, -128.17; MS(ES+): 637.2(M+1); 旋光度 [α]_D = +25.10(c = 0.255, MeOH).

[2024]

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(498c)の調製

THF(5.25mL)中の(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(498b)(200mg、0.314mmol)の攪拌溶液に、塩酸(1-4-ジオキサン中4.M、0.157mL、0.628mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(3.5mL)、アセトニトリル(1.75mL)及び水(1.75mL)中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(73mg、1.75mmol)を加えた。反応混合物を室温で21時間攪拌し、濃縮して、THF及びアセトニトリルを除去した。反応物を、水(2mL)で希釈し、1M HClを使用してpH4まで酸性化した。分離した固体をデカントし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(498c)(収量22mg、収率14%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.66(d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.82(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.12(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50(dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5

10

20

30

40

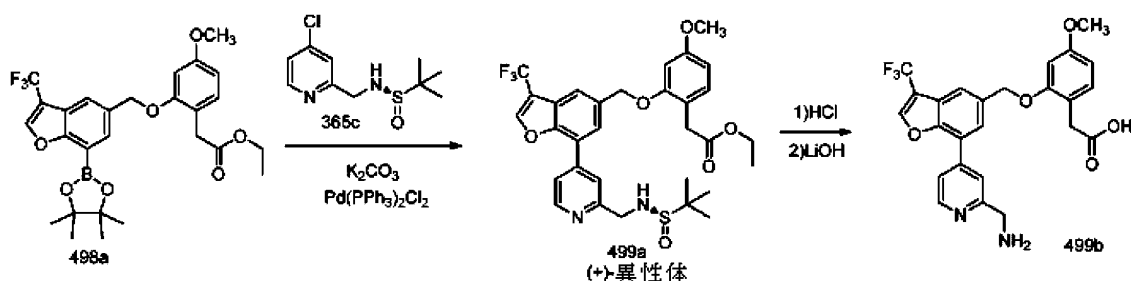
50

. 34 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58.03, -128.47; MS (ES+): 505.1 (M+1); (ES-): 503.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1.75\text{H}_2\text{O}$: C, 52.46; H, 4.31; Cl, 6.19; N, 4.89; 実測値: C, 52.52; H, 4.00; Cl, 6.36; N, 5.16.

【2025】

スキーム-499

【化517】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸(499b)の調製

ステップ-1: (+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(499a)の調製

化合物499aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(10mL)中の2-(4-メトキシ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(498a)(265mg、0.496mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロピリジン-2-イル)メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(365c)(122mg、0.496mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (52.2mg、0.074mmol)及び水(1mL)中の K_2CO_3 (206mg、1.488mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル酢酸エチル(499a)(収量147mg、収率48%)を茶色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 6.1, 4.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.07 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58.05; MS (ES+): 619.2 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +16.84$ (c = 0.095, MeOH).

10

20

30

40

50

【2026】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(499b)の調製

THF(3.75mL)中の(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸エチル(499a)(140mg、0.226mmol)の攪拌溶液に、塩酸(1-4-ジオキサン中4.0M、0.113mL、0.453mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(2.5mL)、アセトニトリル(1.25mL)及び水(1.25mL)中に溶解し、水酸化リチウム-水和物(52.5mg、1.25mmol)を加えた。反応混合物を室温で21時間攪拌し、濃縮して、THF及びアセトニトリルを除去した。反応物を、水(2mL)で希釈し、1M HClを使用してpH4まで酸性化した。分離した固体をデカントし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製して、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)酢酸(499b)(収量67mg、収率61%)のHCl塩を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97(s, 1H), 8.81(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43(s, 3H, D₂O交換可能), 8.03(s, 1H), 7.96(d, J = 5.2 Hz, 3H), 7.13(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69(d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.55-6.44(m, 1H), 5.35(s, 2H), 4.32(d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.52(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -58.00; MS(ES+): 487.1(M+1); (ES-): 485.1(M-1); 分析計算値C₂₅H₂₁F₃N₂O₅·1.5HCl·3H₂O: C, 50.45; H, 4.83; Cl, 8.94; N, 4.71; 実測値: C, 50.32; H, 4.63; Cl, 8.70; N, 4.38.

【2027】

スキーム-500

10

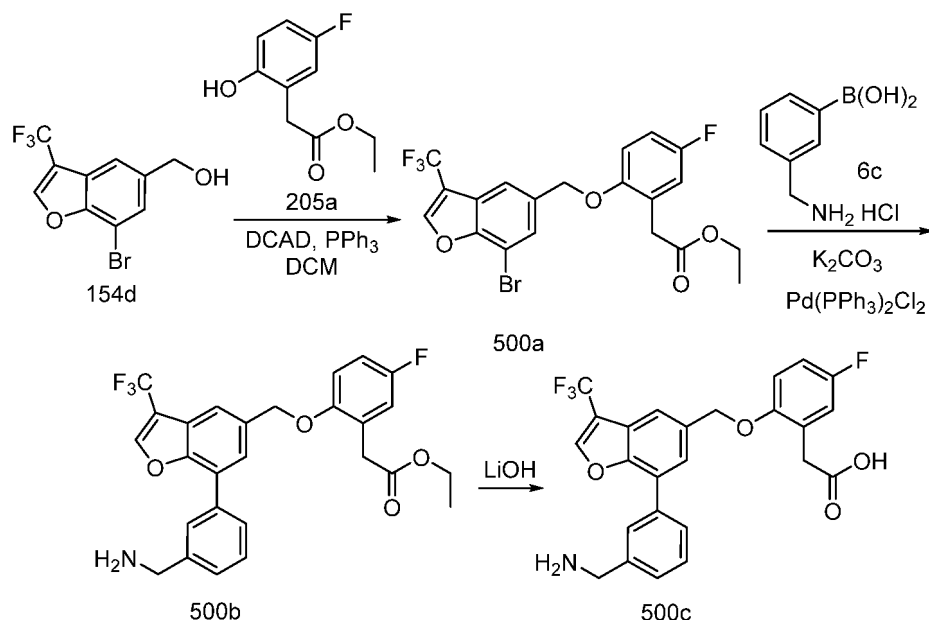
20

30

40

50

【化 5 1 8】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(500c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(500a)の調製

化合物500aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(35mL)中の(7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)(1g、3.39mmol)から、トリフェニルホスフィン(0.978g、3.73mmol)、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(205a)(0.806g、4.07mmol)及びDCM(35mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1.369g、3.73mmol)の溶液を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、40g、ヘキサン中0~20%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(500a)(収量1.16g、収率72.0%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.97(q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79(s, 2H), 7.23-6.98(m, 3H), 5.23(s, 2H), 4.02(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 1.07(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -58.23, -123.71.

30

40

【2028】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(500b)の調製

化合物500bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-((2-((7-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(500a)(225mg、0.473mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(106mg、0.568mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(49.8mg、0.071mmol)及び水(0.8mL)中のK₂CO₃(196mg、1.420mmol)

50

の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル(24 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(500b)(収量135 mg、収率57%)を透明な油として得る。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97-8.82 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 502.1 (M+1).

【2029】

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(500c)の調製

化合物500cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(1.6 mL)、アセトニトリル(0.8 mL)中の2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(500b)(0.13 g、0.259 mmol)から、1 N水酸化リチウム-水和物水溶液(0.8 mL、0.8 mmol)を使用し、室温で24時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18カラム、50 g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(500c)(収量85 mg、収率69%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.18-7.01 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.62 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.98, -123.90; MS (ES+): 474.1 (M+1); (ES-): 472.1 (M-1); 分析計算値 C₂₅H₁₉F₄NO₄·HCl·0.5H₂O: C, 57.87; H, 4.08; Cl, 6.83; N, 2.70; 実測値: C, 58.06; H, 3.96; Cl, 6.62; N, 2.72.

【2030】

スキーム-501

10

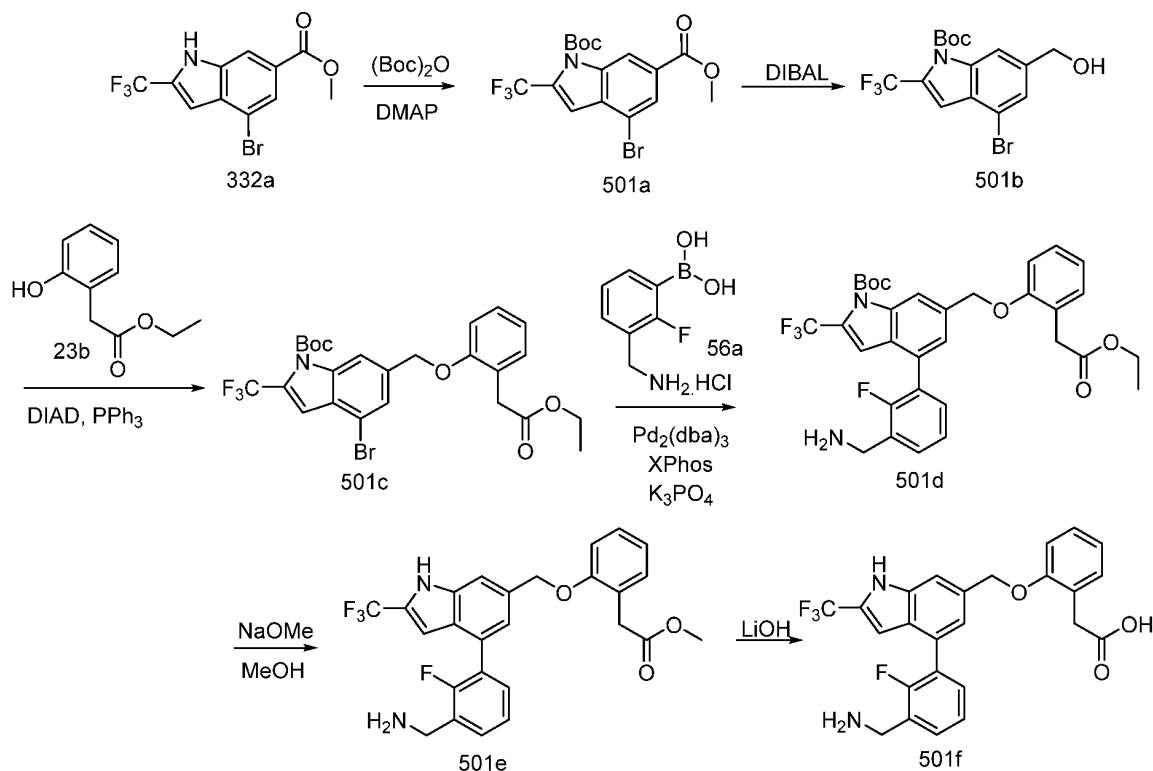
20

30

40

50

【化 5 1 9】



10

20

2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (501f) の調製

ステップ-1: 6 - メチル 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1, 6 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (501a) の調製

DCM (20 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチル (332a) (1.05 g、3.26 mmol) 及び (Boc)₂O (1.067 g、4.89 mmol) の懸濁液に、室温で DMAP (0.040 g、0.326 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、NH₄Cl 飽和水溶液 (25 mL) でクエンチした。有機層を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、24 g カラム、ヘキサン中 0 ~ 3 % EtOAc による溶出) によって精製して、6 - メチル 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1, 6 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (501a) (収量 1.31 g、収率 95%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 - 8.76 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 43.0, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 36.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.65 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.51.

30

40

【2031】

ステップ-2: 4 - ブロモ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (501b) の調製

化合物 501b は、スキーム-212 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (15 mL) 中の 6 - メチル 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 1, 6 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (501a) (1.31 g、3.10 mmol) から、DCM 中の 1 M DIBAL-H (7.76 mL、7.76 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シ

50

リカゲル、24 g、ヘキサン中0～15% EtOAcによる溶出)によって精製することで、4-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501b)(収量0.89 g、収率73%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.50 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.06; MS (ES-): 292/294 (M-Boc-1).

[2032]

ステップ-3: 4-ブロモ-6-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501c)の調製

化合物501cは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、トルエン(20 mL)中の4-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501b)(0.89 g、2.258 mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.184 g、4.52 mmol)、2-(2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(23b)(0.407 g、2.258 mmol)及びトルエン(5 mL)中のDIAD(0.913 g、4.52 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 gカラム、ヘキサン中EtOAcを0～5%で用いる溶出)によって精製することで、4-ブロモ-6-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501c)(収量0.84 g、収率67%)を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 44.2, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (qd, J = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -57.18; MS (ES-): 454/456 (M-Boc-1).

[2033]

ステップ-4: 4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501d)の調製

化合物501dは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4 mL)中の4-ブロモ-6-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501c)(193 mg、0.347 mmol)から、3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニルボロン酸塩酸塩(56a)(107 mg、0.520 mmol)、水中の1.27 M K₃PO₄(0.546 mL、0.694 mmol)の水溶液、Pd₂(dba)₃(32 mg、0.035 mmol)、XPhos(33 mg、0.069 mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中MeOHを0～3%で用いる溶出]によって精製することで、4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-(2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸tert-ブチル(501d)(収量220 mg、収率106%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.61 (td, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.1 Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 7.36 (dt, $J = 9.3, 6.3$ Hz, 2H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.92 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 – 3.76 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 1.64 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ –56.88, –122.89; MS (ES+): 601 (M+1).

【2034】

ステップ-5: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (501e) の調製

MeOH (5 mL) 中の 4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-((2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル (501d) (220 mg, 0.366 mmol) の溶液に、NaOMe (MeOH 中 25 重量%) (0.25 mL, 1.099 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌し、蒸発乾固して、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (501e) (収量 134 mg、収率 75%) を淡黄色の油として得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 487 (M+1), (ES-): 485 (M-1).

【2035】

ステップ-6: 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (501f) の調製

化合物 501f は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH (3 mL) 中の 2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸メチル (501e) (134 mg, 0.275 mmol) から、2.0 M LiOH 水溶液 (0.413 mL, 0.826 mmol) を使用し、室温で 16 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (100 g)、水中 0~60% アセトニトリルによる溶出] によって精製することで、2-(2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (501f) (収量 50 mg、収率 38%) のリチウム塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) δ 7.83 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 14.4, 6.9$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.39 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ –58.88, –121.66; MS (ES+): 472 (M+1), (ES-): 471 (M-1).

【2036】

スキーム-502

10

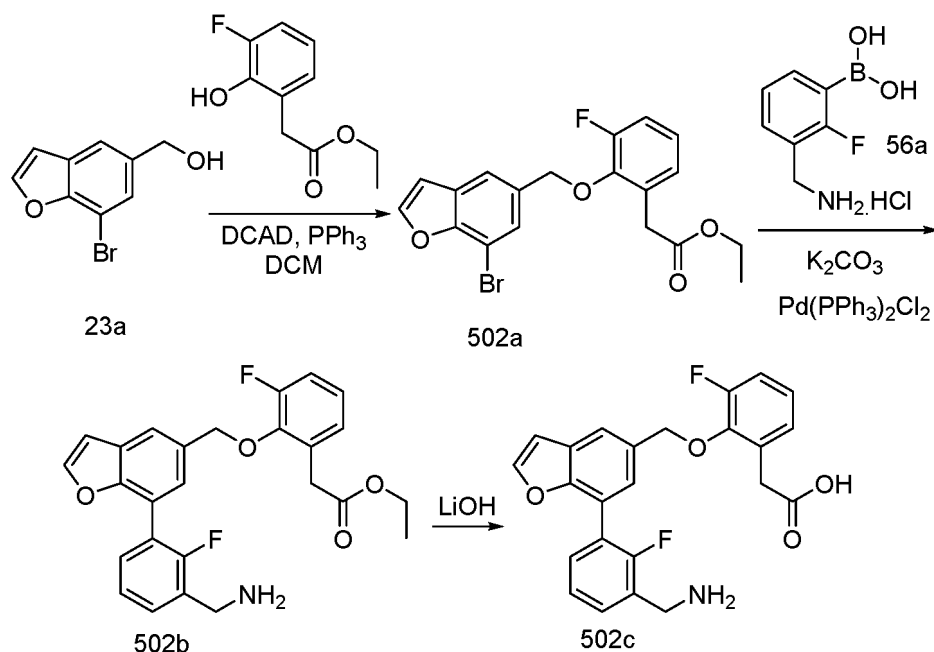
20

30

40

50

【化 5 2 0】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸(502c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(502a)の調製

化合物502aは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM(8mL)中の(7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メタノール(23a)(699mg、3.08mmol)から、トリフェニルホスフィン(801mg、3.05mmol)、2-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(604mg、3.05mmol; CAS#1261451-84-6)及びDCM(2mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、1.15g、3.13mmol)の溶液を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中0~50%酢酸エチルによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(502a)(収量633mg、収率51%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23(ddd, J = 11.8, 6.1, 3.8 Hz, 1H), 7.16-7.06(m, 3H), 5.20-5.05(m, 2H), 3.98(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66(s, 2H), 1.08(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -129.82.

【2037】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(502b)の調製

化合物502bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル(502a)(150mg、0.368mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(93mg、

0.553 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (39 mg、0.055 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中の K₂CO₃ (153 mg、1.105 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、12 g、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル (502b) (収量149 mg、収率90%) を黄色の油として得た。MS (ES+) : 452.2 (M+1) .

【2038】

ステップ-3 : 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸 (502c) の調製

化合物502cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/アセトニトリル (それぞれ6 mL) 中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル (502b) (149 mg、0.330 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (82 mg、1.954 mmol) の溶液を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18カラム、50 g、水中0.1% HCl水溶液及びアセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸 (502c) (収量79 mg、収率57%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 2H), 8.11 – 8.02 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 1H), 7.14 – 6.98 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -118.58, -129.89. MS (ES+) : 424.1 (M+1); MS (ES-) : 422.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₁₉F₂NO₄ · 1.1 HCl · 1.25 H₂O : C, 59.31; H, 4.69; Cl, 8.02; N, 2.88; 実測値 : C, 59.32; H, 4.59; Cl, 7.94; N, 3.06.

【2039】

スキーム-503

10

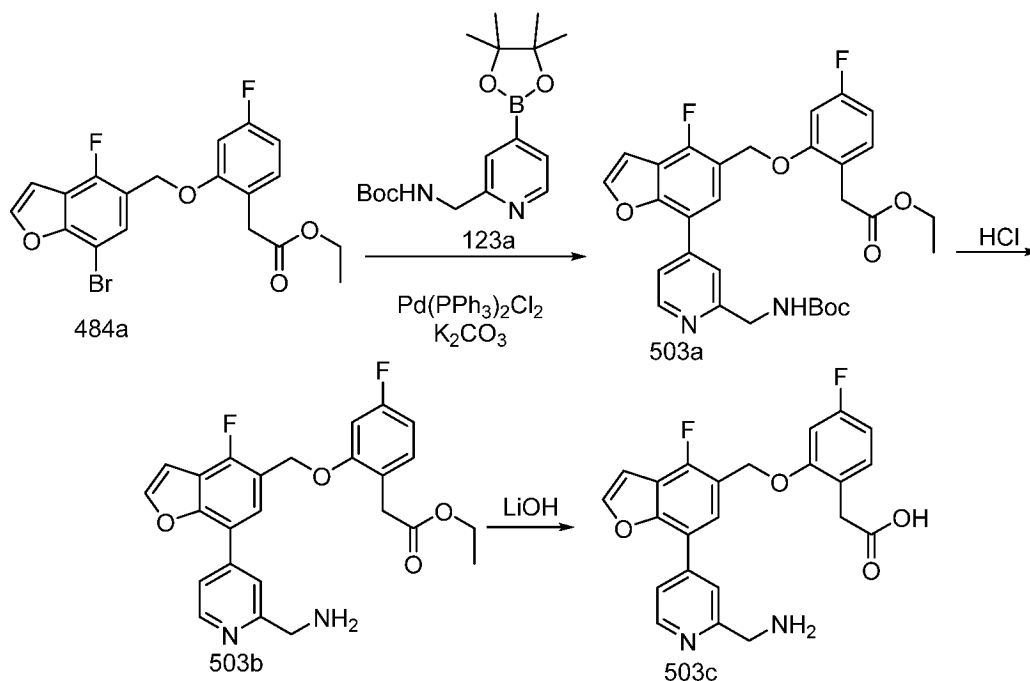
20

30

40

50

【化 5 2 1】



10

20

2-((7-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(503c)の調製

ステップ-1: 2-((7-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(503a)の調製

化合物503aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(484a)(177mg、0.416mmol)から、((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(123a)(145mg、0.434mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (44mg、0.062mmol)及び水(0.5mL)中の K_2CO_3 (173mg、1.249mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出)によって精製することで、2-((7-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(503a)(収量193mg、収率84%)を黒っぽい油として得た。MS(ES+): 553.2(M+1)。

30

40

【2040】

ステップ-2: 2-((7-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(503b)の調製

化合物503bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール(6mL)中の2-((7-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(503a)(193mg、0.349mmol)から、ジオキサン中の4M HCl(0.873mL、3.49mmol)を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-((7-((2-(ア

50

ミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(503b)(収量127mg、収率80%)を黄色の固体として得た。MS(ES+): 453.2(M+1)。

【2041】

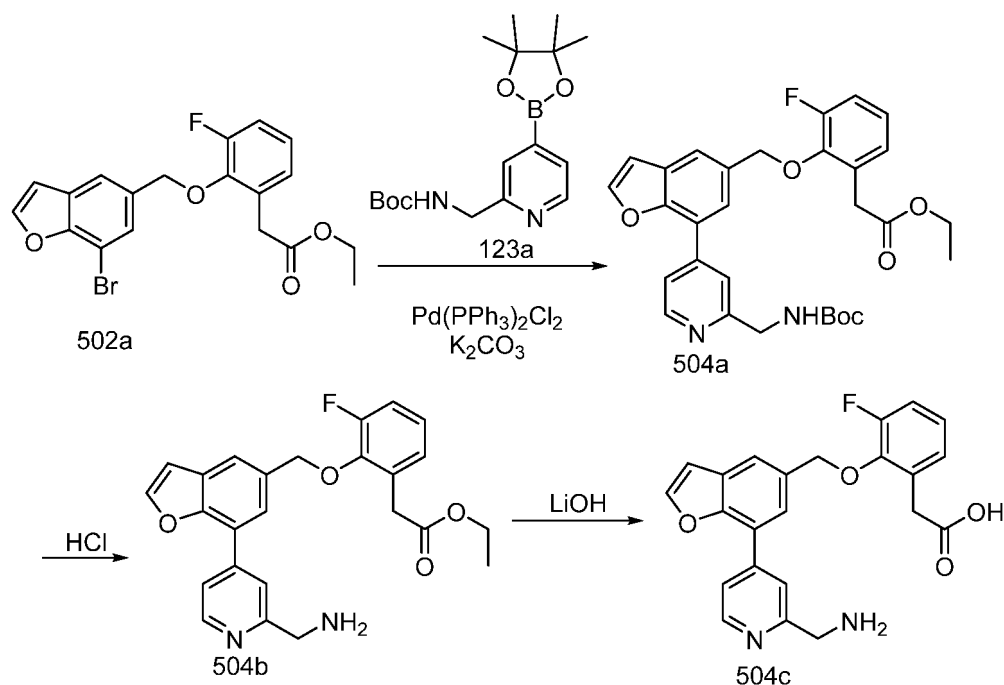
ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(503c)の調製

化合物503cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ6mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(503b)(127mg、0.281mmol)から、水(2mL)中のLiOH(78mg、1.859mmol)の溶液を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、50g、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(503c)(収量78mg、収率66%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.66(s, 3H), 8.31-8.21(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.07-7.92(m, 2H), 7.31-7.21(m, 2H), 7.14(dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 6.77(td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.33(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.82, -121.04. MS(ES+): 425.1(M+1); MS(ES-): 423.1(M-1); 分析計算値C₂₃H₁₈F₂N₂O₄·1.9HCl·2H₂O: C, 52.15; H, 4.55; Cl, 12.72; N, 5.29; 実測値: C, 52.50; H, 4.26; Cl, 12.88; N, 5.45。

【2042】

スキーム-504

【化522】



2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸 (504c) の調製

ステップ-1: 2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (504a) の調製

化合物504aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (5 mL) 中の2- (2- ((7-ブromoベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (502a) (163 mg、0.4 mmol) から、((4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) カルバミン酸tert-ブチル (123a) (169 mg、0.506 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (42 mg、0.06 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中のK₂CO₃ (166 mg、1.201 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出) によって精製することで、2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (504a) (収量214 mg、収率100%) を黒っぽい油として得た。MS (ES⁺): 535.2 (M+1)。ステップ-2: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (504b) の調製

【2043】

化合物504bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール (6 mL) 中の2- (2- ((7- (2- ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (504a) (214 mg、0.4 mmol) から、ジオキサン中の4M HCl (1.0 mL、4 mmol) を使用し、室温で72時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (12 g)、DCM中DMA80を0~90%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (504b) (収量70 mg、収率40%) を無色の油として得た。MS (ES⁺): 435.1 (M+1)。

【2044】

ステップ-3: 2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸 (504c) の調製

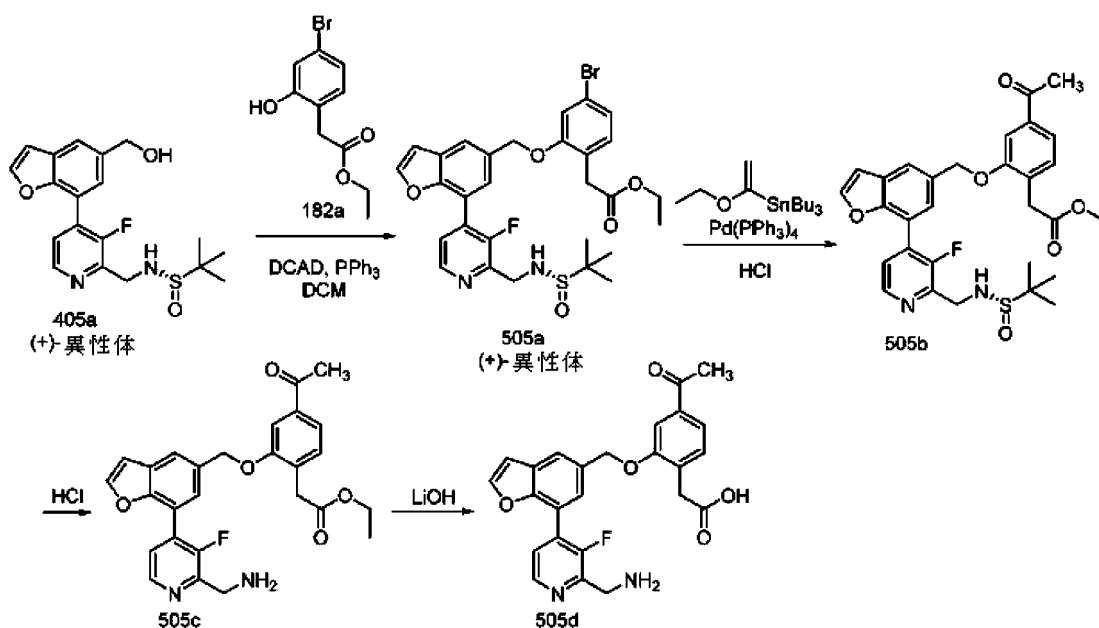
化合物504cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ6 mL) 中の2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (504b) (70 mg、0.161 mmol) から、水 (2 mL) 中のLiOH (65 mg、1.549 mmol) の溶液を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2- (2- ((7- (2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -3-フルオロフェニル) 酢酸 (504c) (収量45 mg、収率69%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 3H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.64 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -129.81. MS (ES⁺): 407.1 (M+1); MS (ES⁻): 405.

2 (M-1) ; 分析計算値 $C_{23}H_{19}FN_2O_4 \cdot 1.9HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 54.95; H, 4.79; Cl, 13.40; N, 5.57; 実測値: C, 54.86; H, 4.56; Cl, 13.21; N, 5.60.

【2045】

スキーム-505

【化523】



2- (4-アセチル-2- ((7- (2- (アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (505d) の調製

ステップ-1: (+) - (S) - 2- (4-ブロモ-2- ((7- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (505a) の調製

化合物 505a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の (+) - (S) - N- ((3-フルオロ-4- (5- (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (405a) (900 mg、2.391 mmol) から、トリフェニルホスフィン (776 mg、2.96 mmol)、2- (4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (182a) (590 mg、2.277 mmol) 及び DCM (30 mL) 中の (E) - ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス (4-クロロベンジル) (DCAD、1087 mg、2.96 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g、ヘキサン中 0~50% 酢酸エチルによる溶出) によって精製することで、(+)- (S) - 2- (4-ブロモ-2- ((7- (2- ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (505a) (収量 710 mg、収率 51%) を薄黄色っぽいゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 5.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.11 (s, 9H), 0.96

(t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.02; MS (ES+): 617.20; 旋光度 $[\alpha]_D = +19.78$ ($c = 0.445$, MeOH).

【2046】

ステップ-2: (S)-2-(4-アセチル-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505b)の調製

化合物505bは、スキーム-262のステップ-1に報告する手順に従って、トルエン(15mL)中の(+)-(S)-2-(4-ブromo-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505a)(650mg、1.053mmol)から、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(0.469mL、1.316mmol)及びPd(PPh₃)₄(122mg、0.105mmol)を使用し、還流下で24時間、窒素雰囲気下で加熱し、続いて、3N HCl水溶液(1.053mL、3.16mmol)を使用する加水分解により、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24g、ヘキサン中9:1の酢酸エチル/メタノールを0%~50%~100%で用いる溶出)によって精製することで、(S)-2-(4-アセチル-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505b)(32mg、5%)を得た。MS (ES+): 581.20 (M+1).

【2047】

ステップ-3: 2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505c)の調製

テトラヒドロフラン(5mL)中の(S)-2-(4-アセチル-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505b)(30mg、0.052mmol)の溶液に、3N HCl(0.052mL、0.155mmol)を室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505c)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。

【2048】

ステップ-4: 2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(505d)の調製

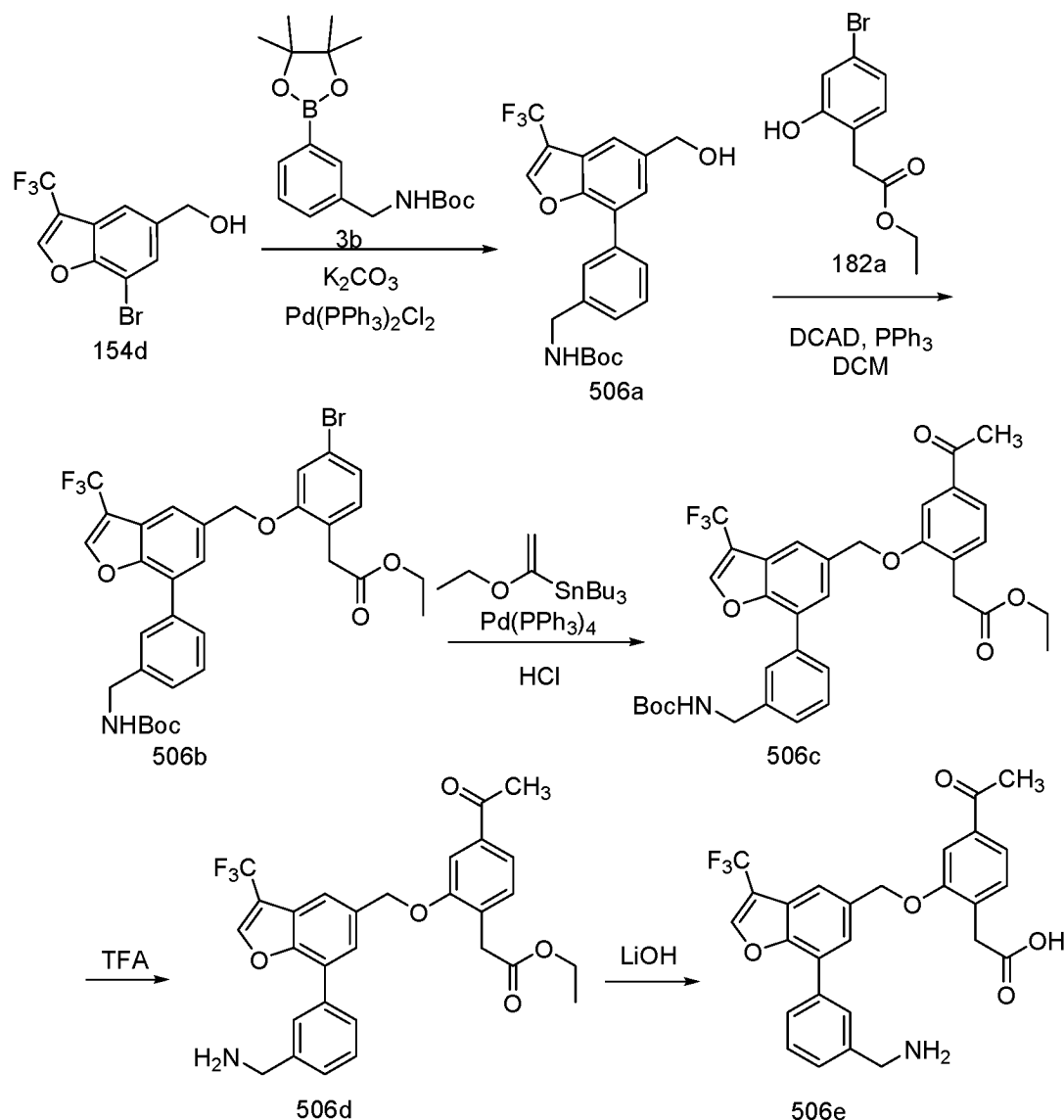
化合物505dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ5mL)中の2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(505c)(25mg、0.052mmol)から、水(5mL)中の水酸化リチウム水和物(18mg、0.416mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、水(0.1% HCl)/アセトニトリルを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(505d)(収量4mg、収率19%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (

d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 – 7.10 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.28; MS (ES+): 449.15 (M+1).

【2049】

スキーム-506

【化524】



2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(506e)の調製

ステップ1: 3-(5-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(506a)の調製

化合物506aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(30mL)中の(7-ブromo-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール(154d)(1.0g、3.39mmol)から、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(3b)(1.129g、3.39mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(357mg、0.508mmol)及び水(3mL)中のK₂CO₃(1.405g、10.17mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して

、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（40 g）、ヘキサン中0～35%酢酸エチルによる溶出〕によって精製することで、3-（5-（ヒドロキシメチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-7-イル）ベンジルカルバミン酸tert-ブチル（506a）（収量1.05 g、収率74%）を薄茶色のゴム状固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.83（q, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.77 - 7.66（m, 2H）, 7.65（s, 1H）, 7.59（s, 1H）, 7.47（dq, J = 12.6, 7.0, 6.2 Hz, 2H）, 7.40 - 7.23（m, 1H）, 5.40（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 4.69（d, J = 5.7 Hz, 2H）, 4.23（d, J = 6.2 Hz, 2H）, 1.40（s, 9H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -58.10; MS（ES+）: 444.1（M+Na）。

10

【2050】

ステップ-2: 2-（4-ブロモ-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（506b）の調製

化合物506bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM（20 mL）中の3-（5-（ヒドロキシメチル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-7-イル）ベンジルカルバミン酸tert-ブチル（506a）（550 mg、1.305 mmol）から、トリフェニルホスフィン（445 mg、1.697 mmol）、2-（4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル）酢酸エチル（182a）（338 mg、1.305 mmol）及びDCM（20 mL）中の（E）-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス（4-クロロベンジル）（DCAD、623 mg、1.697 mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、ヘキサン中0～25%酢酸エチルによる溶出）によって精製することで、2-（4-ブロモ-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（506b）（収量695 mg、収率80%）を薄茶色の油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.95 - 8.78（m, 1H）, 7.78（s, 1H）, 7.75 - 7.68（m, 3H）, 7.57 - 7.42（m, 2H）, 7.39 - 7.31（m, 2H）, 7.24 - 7.10（m, 2H）, 5.33（s, 2H）, 4.23（d, J = 6.2 Hz, 2H）, 3.89（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.60（s, 2H）, 1.39（s, 9H）, 0.93（t, J = 7.1 Hz, 3H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -58.07。

20

30

【2051】

ステップ-3: 2-（4-アセチル-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（506c）の調製

化合物506cは、スキーム-262のステップ-1に報告する手順に従って、トルエン（20 mL）中の2-（4-ブロモ-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（506b）（570 mg、0.860 mmol）から、トリブチル（1-エトキシビニル）スタナン（0.383 mL、1.075 mmol）及びPd（PPh₃）₄（99 mg、0.086 mmol）を使用し、還流下で24時間、窒素雰囲気下で加熱し、続いて、3N HCl水溶液（0.86 mL、2.58 mmol）を使用する加水分解により、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、ヘキサン中酢酸エチルを0～35%で用いる溶出）によって精製することで、2-（4-アセチル-2-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）フェニル）-3-（トリフルオロメ

40

50

チル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (506c) (収量 290mg、収率5%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 3H), 7.68 – 7.32 (m, 6H), 5.40 (s, 2H), 4.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ –58.08.

【2052】

ステップ-4: 2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (506d) の調製

化合物506dは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、DCM (6.5mL) 中の2-(4-アセチル-2-((7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (506c) (270mg、0.432mmol) から、TFA (0.665mL、8.63mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (506d) (収量225mg、収率99%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –58.06; MS (ES+): 526.2 (M+1).

【2053】

ステップ-5: 2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (506e) の調製

化合物506eは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF (2.5mL)、アセトニトリル (1.25mL) 中の2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (506d) (220mg、0.419mmol) から、1N水酸化リチウム-水和物水溶液 (1.25mL、1.25mmol) を使用し、反応物を24時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー [C-18カラム、水 (0.1% HCl) / アセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-アセチル-2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (506e) (収量167mg、収率80%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 3H), 7.68 – 7.54 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.51 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –58.01; MS (ES+): 498.2 (M+1).

【2054】

スキーム-507

10

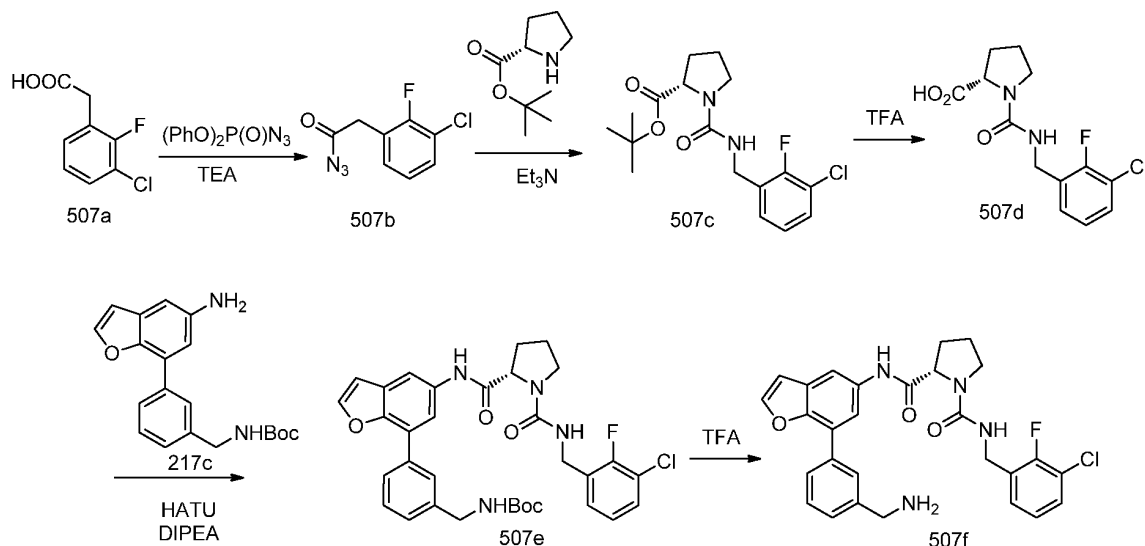
20

30

40

50

【化 5 2 5】



10

(S)-N2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド (507f) の調製

20

ステップ-1: 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アセチルアジド (507b) の調製

ジフェニルホスホリルアジド (1.182 mL、5.30 mmol) を、トルエン (15 mL) 中の 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸 (507a) (1 g、5.30 mmol)、TEA (0.739 mL、5.30 mmol) の懸濁液に加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、シリカゲル (4 g、DCM) 上の高速カラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アセチルアジド (507b) (収量 1.1 g、収率 97%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 – 7.50 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 3.92 (s, 2H).

30

ステップ-2: (S)-1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル (507c) の調製

トルエン (20 mL) 中の 2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)アセチルアジド (507b) (1.1 g、5.15 mmol) の懸濁液を還流下で 1.5 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (1.436 mL、10.30 mmol)、THF (10 mL) 中の (S)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル (882 mg、5.15 mmol) を加え、続いて、室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィー [シリカ, (40 g)、ヘキサン/酢酸エチル中 10% メタノール (1:0 ~ 1:1) による溶出] によって精製して、(S)-1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル (507c) (収量 1.45 g、4.06 mmol、収率 79%) を淡黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (q, $J = 6.8, 6.3$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 2H), 4.13 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.94 – 1.67 (m, 3H), 1.36 (d, $J = 1.1$ Hz, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -122.15; MS (ES+)

40

50

: 379.1 (M+Na).

【2056】

ステップ3: (S)-1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(507d)の調製

化合物507dは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(30 mL)中の(S)-1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチル(507c)(1.42 g、3.98 mmol)から、TFA(4.60 mL、59.7 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、(S)-1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(507d)(収量1.19 g、収率99%)を無色の泡として得、これをそのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 301.1 (M+1).

10

【2057】

ステップ4: (S)-3-(5-(1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(507e)の調製

化合物507eは、スキーム1のステップ4に報告する手順に従って、DMF(1 mL)中の(S)-1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(507d)(80 mg、0.266 mmol)から、3-(5-アミノベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(217c)(90 mg、0.266 mmol)、DIPEA(0.185 mL、1.064 mmol)及びHATU(152 mg、0.399 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24 g)、0~50%酢酸エチル/ヘキサンによる溶出]によって精製することで、(S)-3-(5-(1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(507e)(収量22 mg、収率13%)を薄茶色のゴム状物質として得た。MS (ES+): 643.2 (M+Na).

20

【2058】

ステップ5: (S)-N2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(507f)の調製

化合物507fは、スキーム1のステップ5に報告する手順に従って、DCM(0.6 mL)中の(S)-3-(5-(1-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-7-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル(507e)(21 mg、0.034 mmol)から、TFA(0.052 mL、0.676 mmol)を使用して、調製した。これをワークアップし、逆カラム[C18(50 g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、(S)-N2-(7-(3-(アミノメチル)フェニル)ベンゾフラン-5-イル)-N1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(507f)(収量9 mg、収率51%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.28 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.04 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H, D₂O交換可能), 4.53 - 4.04 (m, 5H), 3.63 - 3.36 (m, 2H), 2.21 - 1.88 (m, 4H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -122.16; MS (ES+): 521.2 (M+1); (ES-): 519.1 (M-1), 555.1 (M+C

30

40

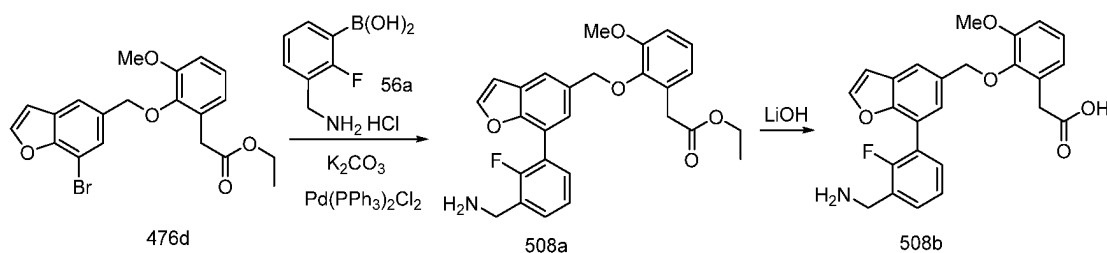
50

l) .

【2059】

スキーム-508

【化526】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(508b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(508a)の調製

化合物508aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)、水(1mL)中の2-((2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476d)(160mg、0.382mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(118mg、0.572mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(27mg、0.038mmol)及び3.3M K₂CO₃水溶液(0.347mL、1.145mmol)をN₂雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、DCM中0~3%MeOHによる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(508a)(収量127mg、収率72%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.03(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67-7.55(m, 1H), 7.50-7.38(m, 2H), 7.31(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.13-7.00(m, 3H), 6.82(t, J = 4.3 Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.97-3.88(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 2H), 3.58(s, 2H), 1.01(d, J = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -121.88; LC-MS: t = 2.16 min; MS(ES+): 464(M+1).

20

30

【2060】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(508b)の調製

化合物508bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH(3mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(508a)(127mg、0.274mmol)から、2.0M LiOH水溶液(0.685mL、1.370mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(100g)、0.1% HCl含有H₂O中0~60% MeCNによる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(508b)(収量60mg、収率50%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.62(s, 2H), 8.06(d,

40

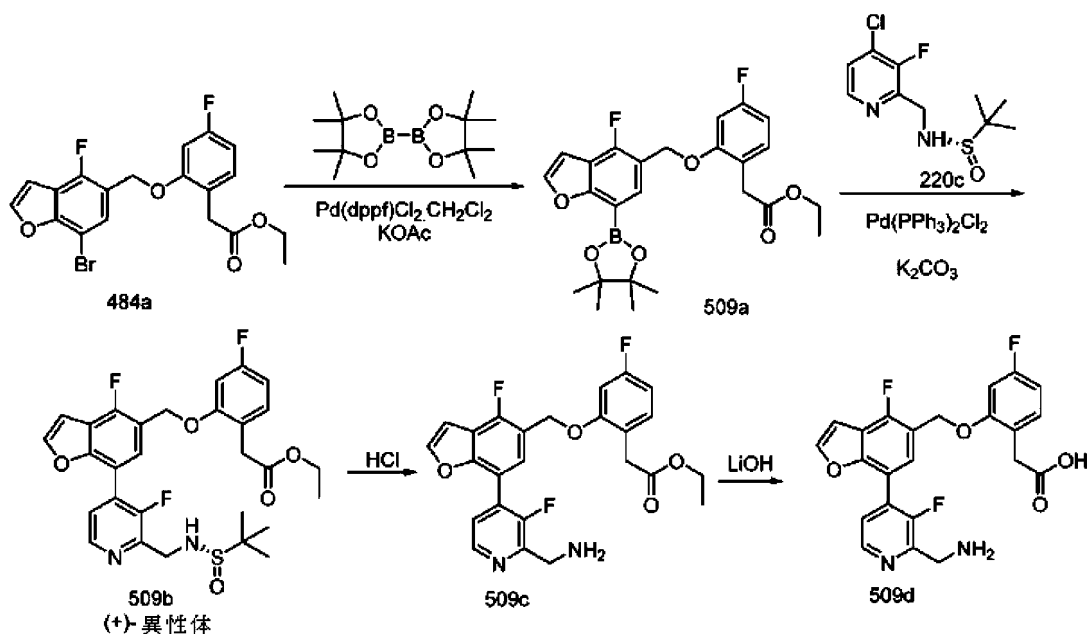
50

$J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), $7.76 - 7.60$ (m, 2H), $7.52 - 7.36$ (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), $7.06 - 6.97$ (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 6.5, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\delta -118.58$; MS (ES+): 436 (M+1), (ES-): 434 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FNO}_5 \cdot 1.1\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60.84 ; H, 5.13 ; Cl, 7.90 ; N, 2.84 ; 実測値: C, 61.09 ; H, 4.94 ; Cl, 7.78 ; N, 3.15 .

【2061】

スキーム-509

【化527】



2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(509d)の調製

ステップ-1: 2-(4-フルオロ-2-((4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(509a)の調製

化合物509aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-((7-ブromo-4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(484a)(299mg、0.703mmol)から、無水ジオキサン(12mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(268mg、1.055mmol)、酢酸カリウム(207mg、2.109mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(86mg、0.105mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-((4-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(509a)(収量265mg、収率80%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) $\delta 8.14$ (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J = 8$

. 4, 6.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 6.75 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.26 – 5.13 (m, 2H), 3.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.65, -118.76.

【2062】

ステップ-2: (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-フルオロフェニル)酢酸エチル (509b) の調製

化合物509bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ (5 mL) 中の2 - (4-フルオロ-2 - ((4-フルオロ-7 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (509a) (262 mg, 0.555 mmol) から、(+)- (S) - N - ((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (191 mg, 0.721 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (58 mg, 0.083 mmol) 及び水 (0.5 mL) 中のK₂CO₃ (230 mg, 1.664 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM中メタノールを0~15%で用いる溶出] によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-フルオロフェニル)酢酸エチル (509b) (収量319 mg、収率100%) を黒っぽい油として得た。MS (ES+): 575.2 (M+1); 旋光度 [α]_D = +18.56 (c = 0.485, MeOH)。

【2063】

ステップ-3: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-フルオロフェニル)酢酸エチル (509c) の調製

化合物509cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール (8 mL) 中の(+)- (S) - エチル2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-フルオロフェニル)酢酸 (509b) (310 mg, 0.539 mmol) から、ジオキサソ中の4M HCl (0.8 mL, 3.20 mmol) を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DMA-80/DCMを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 4-フルオロフェニル)酢酸エチル (509c) (収量143 mg、収率56%) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 9.7, 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 0.90 (t, J = 7.7, 6.5 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112.55, -121.74, -130.73. MS (ES+): 471.2 (M+1)。

【2064】

ステップ-4: 2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル) - 3-フルオロピリジン-

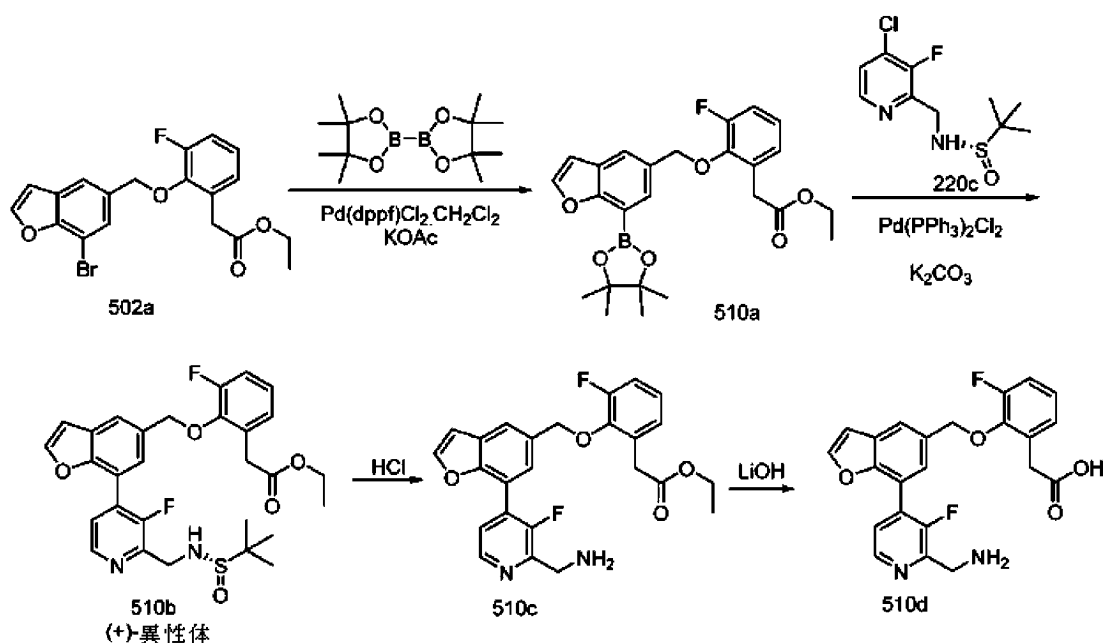
4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸 (509d) の調製

化合物509dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ3mL) 中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (509c) (140mg、0.298mmol) から、水 (2mL) 中のLiOH (60mg、1.430mmol) を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、50g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル) - 4-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸 (509d) (収量89mg、収率68%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.84 - 8.48 (m, 4H), 8.29 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.66 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.87, -121.02, -128.52; MS (ES⁺): 443.1 (M+1); MS (ES⁻): 441.1 (M-1).

[2065]

スキーム-510

[化528]



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 3-フルオロフェニル) 酢酸 (510d) の調製

ステップ-1: 2-(3-フルオロ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (510a) の調製

化合物510aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブロモベンゾフラン-5-イル) メトキシ) - 3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (502a) (338mg、0.830mmol) から、無水ジオキサン (12mL

）中のビス（ピナコラト）ジボロン（316mg、1.245mmol）、酢酸カリウム（244mg、2.490mmol）及びPd（dppf）Cl₂-CH₂Cl₂（102mg、0.124mmol）をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で一晩加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（12g）、ヘキサン中EtOAcを0～40%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（3-フルオロ-2-（（7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（510a）（収量305mg、収率81%）を透明な油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.07（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.83（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 7.67（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 7.23（ddd, J = 11.7, 6.1, 3.8 Hz, 1H）, 7.08（td, J = 3.3, 2.4 Hz, 2H）, 6.99（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 5.11（s, 2H）, 4.00（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.63（s, 2H）, 1.34（s, 12H）, 1.09（t, J = 7.1 Hz, 3H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -129.76.

【2066】

ステップ-2：（+）-（S）-2-（2-（（7-（2-（（1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-フルオロフェニル）酢酸エチル（510b）の調製

化合物510bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（5mL）中の2-（3-フルオロ-2-（（7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（510a）（300mg、0.660mmol）から、（+）-（S）-N-（（4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル）メチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（220c）（227mg、0.858mmol）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（70mg、0.099mmol）及び水（0.5mL）中のK₂CO₃（274mg、1.981mmol）の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（12g）、DCM中メタノールを0～15%で用いる溶出〕によって精製することで、（+）-（S）-2-（2-（（7-（2-（（1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-フルオロフェニル）酢酸エチル（510b）（収量368mg、収率100%）を黒っぽい油として得た。MS（ES+）：557.2（M+1）；旋光度〔α〕_D = +18.69（c = 0.76, MeOH）.

【2067】

ステップ-3：2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-フルオロフェニル）酢酸エチル（510c）の調製

化合物510cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール（8mL）中の（+）-（S）-2-（2-（（7-（2-（（1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド）メチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-フルオロフェニル）酢酸エチル（510b）（360mg、0.647mmol）から、ジオキサン中の4M HCl（0.8mL、3.20mmol）を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（12g）、DMA-80/DCMを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（7-（2-（アミノメチル）-3-フルオロピリジン-4-イル）ベンゾフラン-5-イル）メトキシ）-3-フルオロフェニル）酢酸エチル（510c）（収量180mg、収率62%）を淡黄色の油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.54（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 8.15 - 8.06（m, 1H）, 7.86（s, 1H）, 7.

6.2 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.01 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 (q, 2H), 3.66 (s, 2H), 1.01 (t, $J = 7.1$, 1.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129.75, -130.33. MS (ES+): 553.2 (M+1).

【2068】

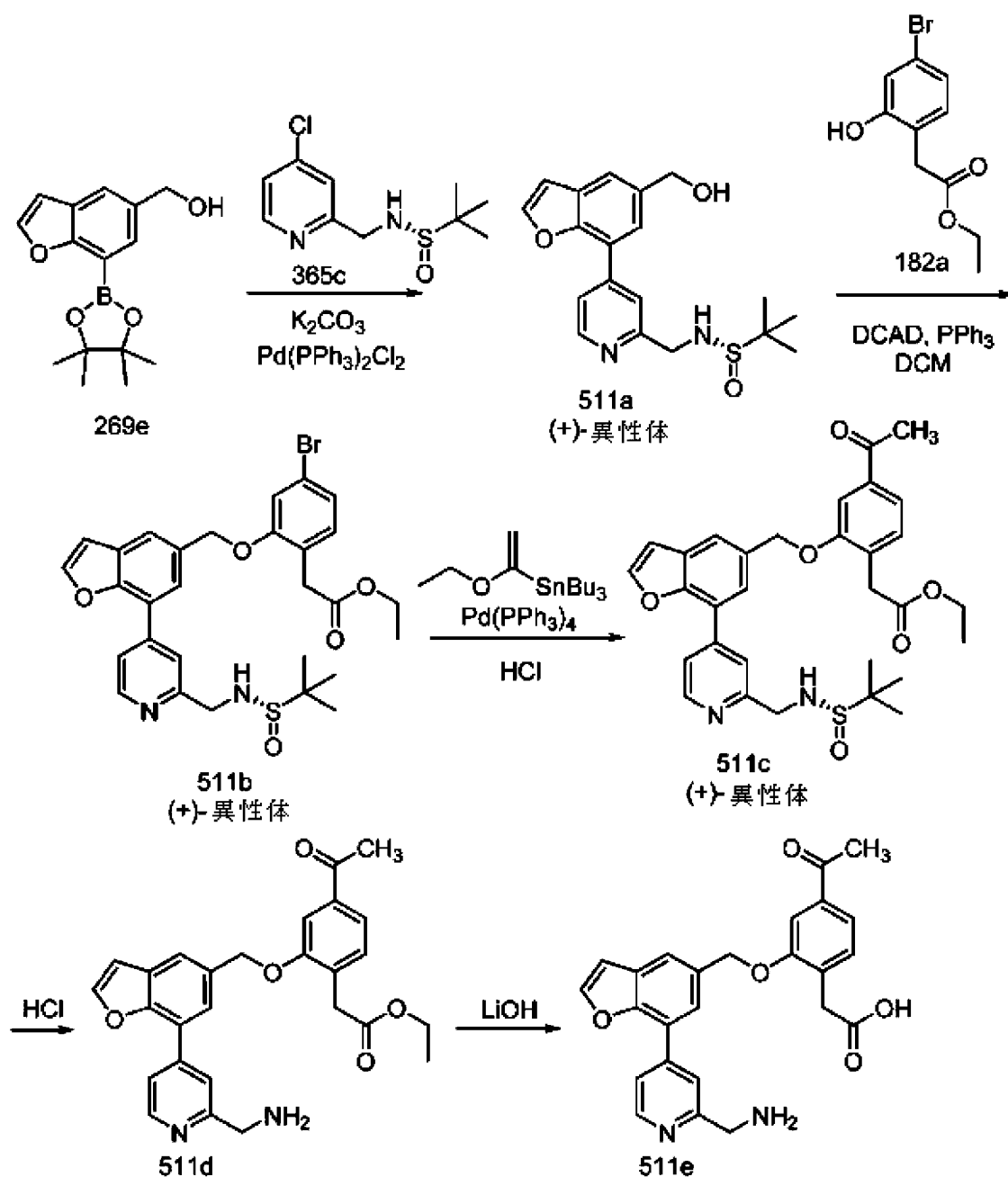
ステップ4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸 (510d) の調製

化合物 510d は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、MeOH/THF (それぞれ 3 mL) 中の 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸エチル (510c) (175 mg、0.387 mmol) から、水 (2 mL) 中の LiOH (83 mg、1.978 mmol) を使用し、室温で一晩攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18 カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-フルオロフェニル)酢酸 (510d) (収量 115 mg、収率 70%) の HCl 塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 3H), 8.56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.30 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.55 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.52, -129.88. MS (ES+): 425.1 (M+1); MS (ES-): 423.1 (M-1).

【2069】

スキーム-511

【化 5 2 9】



2-((4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (511e) の調製

ステップ-1: (+)-(S)-N-((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (511a) の調製

化合物 511a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサソラン (60 mL) 中の (7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メタノール (269e) (1.5 g、5.47 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (365c) (1.620 g、6.57 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.576 g、0.821 mmol) 及び水 (7 mL) 中の炭酸カリウム (2.269 g、16.42 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用

し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（80g）、DCM中メタノールを0～7%で用いる溶出〕によって精製することで、(+)-(S)-N-((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(511a)（収量875mg、収率45%）をオフホワイトのゴム状固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.63（dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H）, 8.07（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.04 – 8.03（m, 1H）, 7.78（dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H）, 7.72 – 7.69（m, 1H）, 7.62（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 5.98（t, J = 6.1 Hz, 1H）, 5.31（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 4.65（dt, J = 5.7, 0.7 Hz, 2H）, 4.45 – 4.28（m, 2H）, 1.19（s, 9H）; MS（ES+）: 359.10（M+1）; 旋光度 [α]_D = +32.77（c = 0.47, MeOH）.

【2070】

ステップ-2: (+)-(S)-2-(4-ブromo-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511b)の調製

化合物511bは、スキーム-23のステップ-2に報告する手順に従って、DCM（25mL）中の(+)-(S)-N-((4-(5-(ヒドロキシメチル)ベンゾフラン-7-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(511a)（750mg、2.092mmol）から、トリフェニルホスフィン（713mg、2.72mmol）、2-(4-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(182a)（542mg、2.092mmol）及びDCM（25mL）中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)（DCAD、999mg、2.72mmol）の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、40g、DCM中0～5%メタノールによる溶出）によって精製することで、(+)-(S)-2-(4-ブromo-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511b)（収量906mg、収率72%）を透明な油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.65（dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H）, 8.12（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.07 – 8.04（m, 1H）, 7.81（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.78（dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H）, 7.72（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 7.35（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.20（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.15 – 7.10（m, 2H）, 5.96（t, J = 6.1 Hz, 1H）, 5.28（s, 2H）, 4.47 – 4.28（m, 2H）, 3.95 – 3.86（m, 2H）, 3.61（s, 2H）, 1.18（s, 9H）, 0.94（t, J = 7.1 Hz, 3H）; MS（ES+）: 599.10（M+1）; 旋光度 [α]_D = +18.6（c = 0.5, MeOH）.

【2071】

ステップ-3: (+)-(S)-2-(4-アセチル-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511c)の調製

化合物511cは、スキーム-262のステップ-1に報告する手順に従って、トルエン（25mL）中の(+)-(S)-2-(4-ブromo-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511b)（800mg、1.334mmol）から、トリブチル(1-エトキシビニル)スタナン（0.594mL、1.668mmol）及びPd(PPh₃)₄（154mg、0.133mmol）を使用し、還流下

で24時間、窒素雰囲気下で加熱し、続いて、3N HCl水溶液(1.334 mL、4.00 mmol)を使用する加水分解により、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、24 g、DCM中0~5%メタノールによる溶出)によって精製することで、(+)-(S)-2-(4-アセチル-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511c)(収量211 mg、収率28%)を透明な油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 – 7.10 (m, 1H), 5.95 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 3.99 – 3.85 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+): 563.30 (M+1); 旋光度 [α]_D = +25 (c = 0.04, MeOH).

[2072]

ステップ4: 2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511d)の調製
テトラヒドロフラン(10 mL)中の(+)-(S)-2-(4-アセチル-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511c)(195 mg、0.347 mmol)の溶液に、3N HCl(0.347 mL、1.040 mmol)を室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511d)(232 mg)を得、これを更に精製することなく、そのまま次のステップに使用した。MS (ES+): 459.20 (M+1); (ES-) 457.20 (M-1).

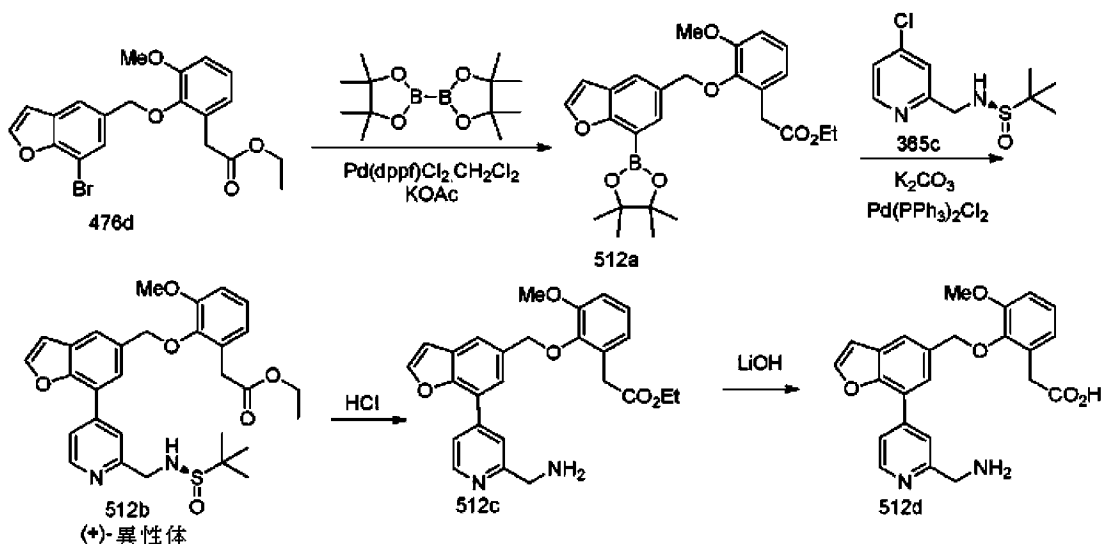
[2073]

ステップ5: 2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(511e)の調製
化合物511eは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ5 mL)中の2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(511d)(159 mg、0.347 mmol)から、水(5 mL)中の水酸化リチウム水和物(119 mg、2.78 mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、水(0.1% HCl)/アセトニトリルを0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(511e)(収量84 mg、収率56%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.57 (s, 3H); MS (ES+): 431.10 (M+1).

[2074]

スキーム512

【化 5 3 0】



2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(512d)の調製

ステップ-1: 2-(3-メトキシ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(512a)の調製

化合物512aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-ブロモベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(476d)(600mg、1.431mmol)から、無水ジオキサン(5mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(545mg、2.147mmol)、酢酸カリウム(421mg、4.29mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(117mg、0.143mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中EtOAcを0~15%で用いる溶出]によって精製することで、2-((3-メトキシ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(512a)(収量670mg、収率100%)を無色の油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(t, J = 1.7Hz, 1H), 7.82(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.7Hz, 1H), 7.06-7.00(m, 2H), 6.98(t, J = 1.7Hz, 1H), 6.82(dd, J = 5.6, 3.6Hz, 1H), 5.00(s, 2H), 3.99(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.57(s, 2H), 1.35(s, 12H), 1.12-1.05(m, 3H); MS(ES⁺): 489(M+Na).

【2075】

ステップ-2: (+)-(S)-2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(512b)の調製

化合物512bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(3-メトキシ-2-((7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(512a)(325mg、0.697mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィ

ンアミド (365c) (189mg、0.767mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49mg、0.070mmol) 及び 3.3M K₂CO₃ 水溶液 (0.634mL、2.091mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12g)、DCM中メタノールを0~3%で用いる溶出] によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (512b) (収量273mg、収率71%) をオレンジ色の油として得た。MS (ES+) 551 (M+1); 旋光度 [α]_D = +24 (c = 0.05, MeOH)。

10

【2076】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (512c) の調製

化合物512cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、エタノール (4mL) 中の(+)-(S)-2-(2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (512b) (273mg、0.496mmol) から、ジオキサン中の4M HCl (0.372mL、1.487mmol) を使用し、室温で1時間攪拌した。これをワークアップし、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (512c) (収量200mg、収率90%) を淡いオレンジ色の油として得、これをそのまま次の反応に使用した。MS (ES+) 447 (M+1)。

20

【2077】

ステップ-4: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (512d) の調製

化合物512dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、エタノール (3mL) 中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (512c) (200mg、0.448mmol) から、2.0M LiOH水溶液 (1.12mL、2.24mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、100g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (512d) (収量145mg、収率77%) のHCl塩を淡緑色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.65 - 8.29 (m, 3H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.32 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); MS (ES+): 419 (M+1), (ES-): 417 (M-1)。

30

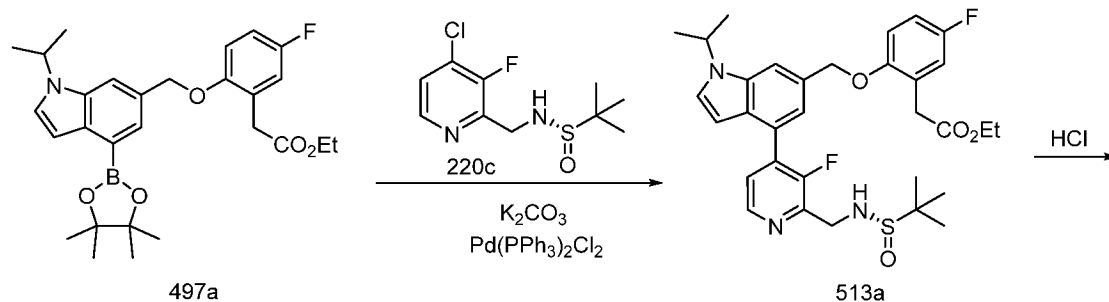
40

【2078】

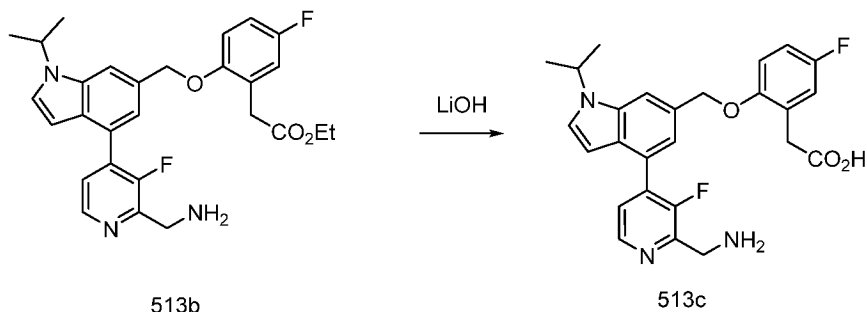
スキーム-513

50

【化 5 3 1】



10



20

2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸 (513c) の調製

ステップ1-(S)-2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナム)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (513a) の調製

化合物 513a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサソ (4 mL) 中の 2-((5-フルオロ-2-((1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (497a) (270 mg、0.545 mmol) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナム (220c) (188 mg、0.709 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38.3 mg、0.055 mmol) 及び 3.3 M K₂CO₃ 水溶液 (0.495 mL、1.635 mmol) を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中メタノールを 0~3% で用いる溶出] によって精製することで、(S)-2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナム)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (513a) (収量 407 mg、収率 125%) をオレンジ色の油として得た。MS (ES+) 598 (M+1)。

30

40

【2079】

ステップ-2: 2-((2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (513b) の調製

化合物 513b は、スキーム-305 のステップ-3 に報告する手順に従って、(S)-2-((2-((4-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナム)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (513a) (407 mg、0.681

50

mmol)、ジオキサン中の4M HCl(0.426mL、1.7mmol)、ジオキサン(4mL)及び水(1mL)中、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(513b)を淡いオレンジ色の油として得、これをそのまま次の反応に使用した。MS(ES+): 505(M+1)。

【2080】

ステップ3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(513c)の調製

化合物513cは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、MeOH(5mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(513b)(176mg、0.357mmol)から、水酸化リチウムの2.0M水溶液(0.892mL、1.783mmol)を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、50g、水中アセトニトリルを0~60%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-インドール-6-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(513c)(収量17mg、収率10%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.70-7.56(m, 1H), 7.51(t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.11-7.00(m, 2H), 7.00-6.74(m, 1H), 6.36(s, 1H), 5.22(s, 2H), 4.98-4.73(m, 1H), 3.94(s, 2H), 3.44(s, 2H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 6H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.42, -130.91; MS(ES+): 466.1(M+1), (ES-): 464.1(M-1)。

【2081】

スキーム514

10

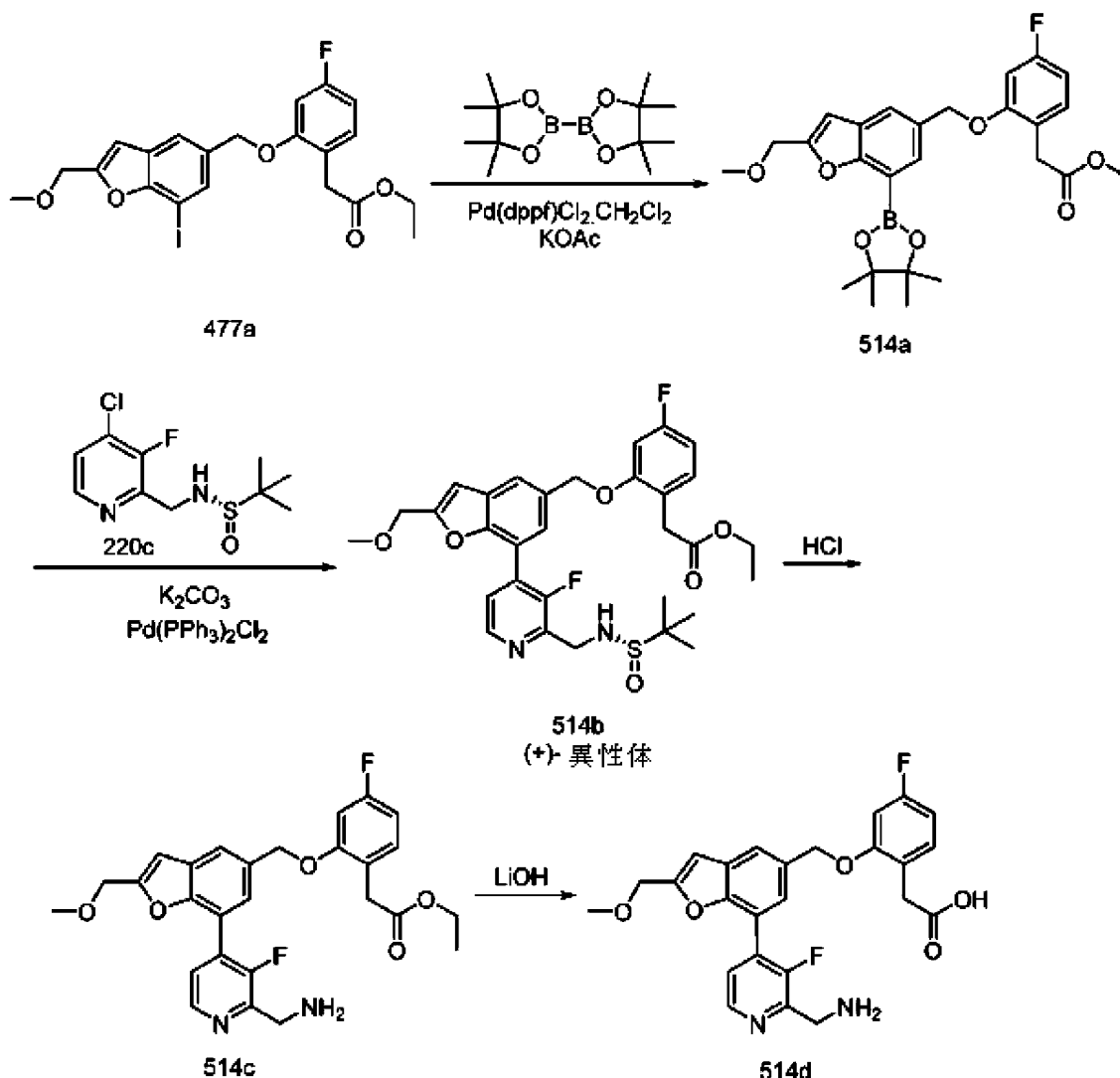
20

30

40

50

【化 5 3 2】



2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(514d)の調製

ステップ1. 2-(4-フルオロ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(514a)の調製

化合物514aは、スキーム59のステップー1に報告する手順に従って、2-(4-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(477a)(1.2g、2.408mmol)から、無水ジオキサン(25mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(1.835g、7.22mmol)、酢酸カリウム(0.709g、7.22mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.295g、0.361mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中EtOAcを0~25%で用いる溶出)によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(514a)(収量1.05g、収率87%)を茶色のゴム状物質として得た。MS(ES⁺): 521(M+Na)。

【2082】

ステップ2-(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(514b)の調製

化合物514bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(20mL)中の2-(4-フルオロ-2-(2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(514a)(450mg、0.903mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(287mg、1.084mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(95mg、0.135mmol)及び水(2.4mL)中のK₂CO₃(374mg、2.71mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で15時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(比1:0~1:1)による溶出)によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(514b)(収量215mg、収率40%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65(t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.24(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.00(m, 2H), 6.78-6.70(m, 1H), 5.84(t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.40(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 3.30(s, 3H), 1.11(s, 9H), 0.97(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.62, -128.12; MS(ES+) 601.2(M+1); 旋光度 [α]_D = +28.57(c = 0.105, MeOH).

【2083】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(514c)の調製

化合物514cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、THF(10mL)中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(514b)(205mg、0.341mmol)から、3M HCl水溶液(0.341mL、1.024mmol)を使用し、室温で6時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(514c)を得、これをそのまま次の反応に使用した。MS(ES+) 497.2(M+1).

【2084】

ステップ-4: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(514d)の調製

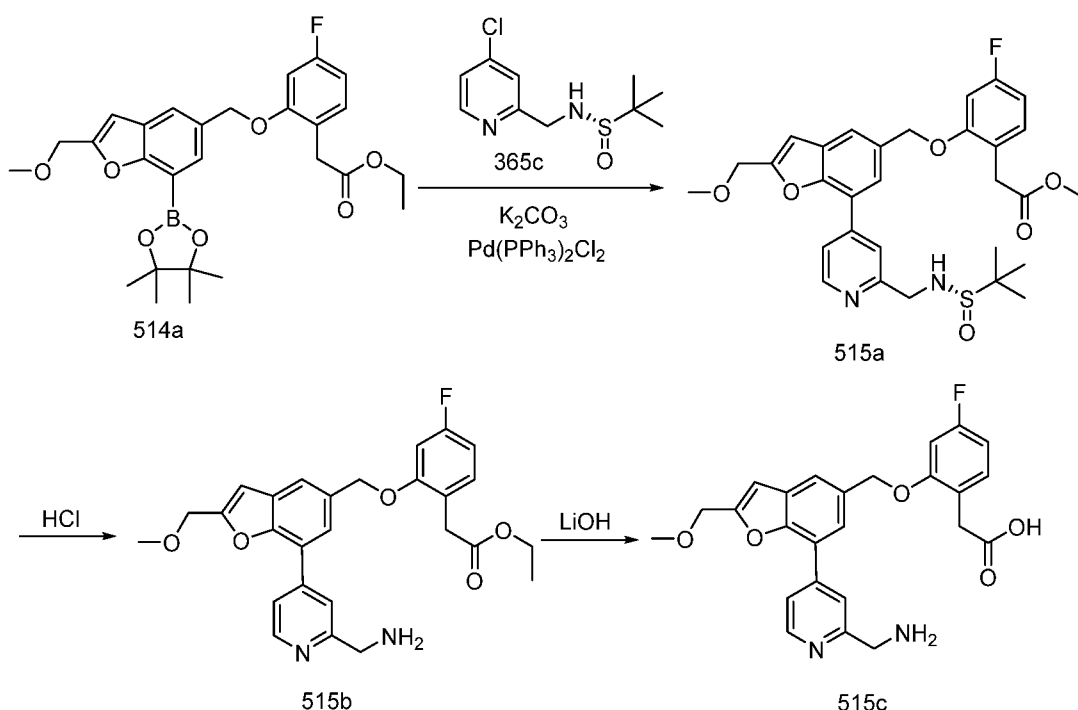
化合物514dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(6mL)及びMeOH(6mL)中の2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキ

シ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (514c) (0.341 mmol) から、水 (6 mL) 中の LiOH (117 mg、2.73 mmol) の溶液を使用し、室温で 19 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18 カラム、100 g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸 (514d) (2ステップで収量 49 mg、収率 31%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.43 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 6.81 - 6.62 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.98, -128.63; MS (ES+) 469.1 (M+1); 分析計算値 C₂₅H₂₂F₂N₂O₅·HCl·0.5H₂O: C, 58.43; H, 4.71; Cl, 6.90; N, 5.45; 実測値: C, 58.37; H, 4.72; Cl, 7.14; N, 5.44.

【2085】

スキーム-515

【化533】



2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸 (515c) の調製

ステップ1-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナム)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル) 酢酸エチル (515a) の調製

化合物 515a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の 2-(4-フルオロ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4,4

、5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(514a)(495mg、0.993mmol)から、(+)-(S)-N-((4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365c)(294mg、1.192mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(105mg、0.149mmol)及び水(2.4mL)中のK₂CO₃(412mg、2.98mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で13時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(比1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(515a)(収量135mg、収率23%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.79-7.73(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.25(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-6.99(m, 2H), 6.79-6.70(m, 1H), 5.95(t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.46-4.27(m, 2H), 3.91(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60(s, 2H), 3.32(s, 3H), 1.17(s, 9H), 0.98-0.92(m, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -112.61; MS(ES+): 583.2(M+1).

【2086】

ステップ-2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(515b)の調製

化合物515bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、THF(10mL)中の(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(515a)(130mg、0.223mmol)から、3M HCl水溶液(0.223mL、0.669mmol)を使用し、室温で6時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(515b)を得、これをそのまま次の反応に使用した。MS(ES+): 479.2(M+1).

【2087】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(515c)の調製

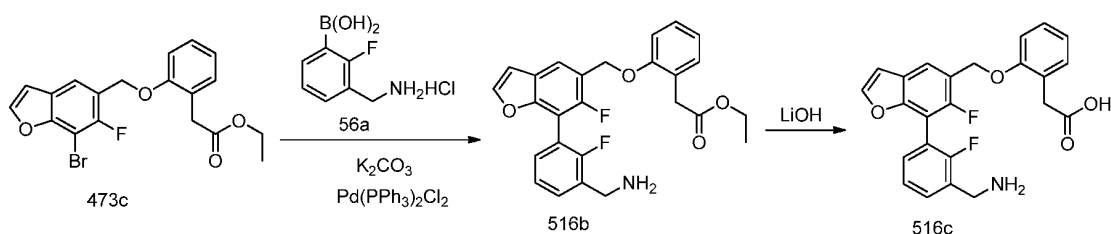
化合物515cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(4mL)及びMeOH(4mL)中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(515b)(0.223mmol)から、水(4mL)中のLiOH(76mg、1.784mmol)の水溶液を使用し、室温で19時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、100g、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(515c)(2ステップで収量49mg、収率31%)のHCl塩を黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43(s, 3H), 8.02(s, 1H), 7.97(d, J = 5.

4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.39 – 4.19 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.34 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ –112.95; MS (ES+) 451.1 (M+1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 1.45\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57.60; H, 5.11; Cl, 9.86; N, 5.37; 実測値: C, 57.46; H, 5.10; Cl, 9.60; N, 5.36.

【2088】

スキーム-516

【化534】



2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(516c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(516b)の調製

化合物516bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5 mL)中の2-((2-((7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473c)(150 mg、0.368 mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(93 mg、0.553 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(38.8 mg、0.055 mmol)及び水(0.5 mL)中のK₂CO₃(153 mg、1.105 mmol)の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で3時間を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12 g)、DCM中DMA80を0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(516b)(収量101 mg、収率61%)を無色の油として得、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 – 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 4H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.6, 6.5 Hz, 3H). MS (ES+): 452.1 (M+1).

【2089】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(516c)の調製

化合物516cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、アセトニトリル/THF(6 mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロ

10

20

30

40

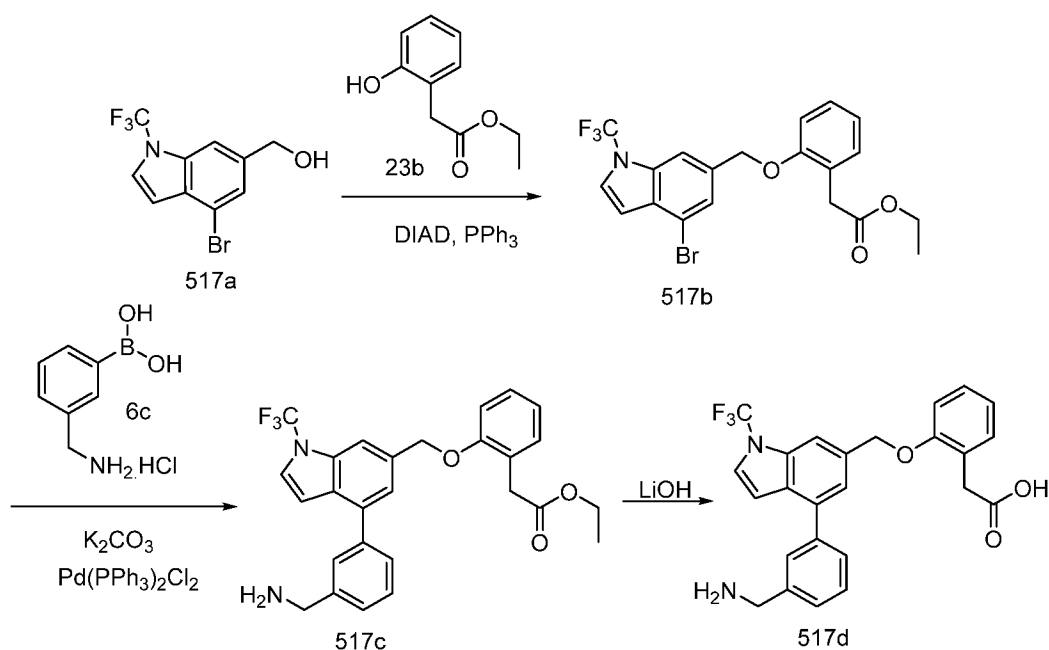
50

フェニル) - 6 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (516b) (98 mg、0.217 mmol) から、水 (2 mL) 中の水酸化リチウム (72 mg、1.716 mmol) の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl 含有) 中 ACN を 0 ~ 100 % で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - ((7 - (3 - (アミノメチル) - 2 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (516c) (収量 70 mg、収率 76 %) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.57 (s, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -117.07, -125.48; MS (ES⁺): 424.1 (M+1); MS (ES⁻): 422.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₁₉F₂NO₄: C, 60.32; H, 4.64; Cl, 7.42; N, 2.93; 実測値: C, 60.06; H, 4.49; Cl, 7.46; N, 3.04.

【2090】

スキーム - 517

【化535】



2 - (2 - ((4 - (3 - (アミノメチル) フェニル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸 (517d) の調製

ステップ - 1: 2 - (2 - ((4 - ブロモ - 1 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (517b) の調製

化合物 517b は、スキーム - 23 のステップ - 2 に報告する手順に従って、(4 - ブロモ - 1 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インドール - 6 - イル) メタノール (517a) (0.4 g、1.360 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.464 g、1.768 mmol)、2 - (2 - ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (23b) (0.319 g、1.768 mmol) 及び THF (15 mL) 中の DIAD (0.358 mg、1.768 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラム

クロマトグラフィー（シリカゲル、40 g、ヘキサン中EtOAc/MeOH（9：1）を0～40%で用いる溶出）によって精製することで、2-（2-（（4-ブromo-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（517b）（収量0.4 g、収率65%）を薄黄色の油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.92（d, J = 3.7 Hz, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.60（s, 1H）, 7.31 - 7.19（m, 2H）, 7.07（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.92（t, J = 7.4 Hz, 1H）, 6.79（d, J = 3.7 Hz, 1H）, 5.25（s, 2H）, 4.07 - 3.94（m, 2H）, 3.63（s, 2H）, 1.06（td, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -55.23; MS（ES+）: 479（M+Na）.

10

【2091】

ステップ-2：2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（517c）の調製

化合物517cは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン（5 mL）中の2-（2-（（4-ブromo-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（517b）（200 mg、0.438 mmol）から、（3-（アミノメチル）フェニル）ボロン酸塩酸塩（6c）（79 mg、0.526 mmol）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（46.2 mg、0.066 mmol）及び水（1 mL）中のK₂CO₃（182 mg、1.315 mmol）の溶液を使用し、窒素雰囲気下、90℃で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー〔シリカ（12 g）、DCM中DMA80を0～50%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（517c）（収量212 mg、収率71%）を淡黄色の油として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.83（d, J = 3.8 Hz, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.62（s, 1H）, 7.51 - 7.42（m, 3H）, 7.42 - 7.34（m, 1H）, 7.30 - 7.18（m, 2H）, 7.12（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.95 - 6.85（m, 2H）, 5.30（s, 2H）, 3.90（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.81（s, 2H）, 3.63（s, 2H）, 1.03 - 0.88（m, 3H）; ¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆）δ -55.14; MS（ES+）: 483.10（M+1）.

20

30

【2092】

ステップ-3：2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（517d）の調製

化合物517dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH（それぞれ6 mL）中の2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸エチル（517c）（150 mg、0.311 mmol）から、水（2 mL）中のLiOH（104 mg、2.487 mmol）の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム〔C18（50 g）、水中アセトニトリルを0～100%で用いる溶出〕によって精製することで、2-（2-（（4-（3-（アミノメチル）フェニル）-1-（トリフルオロメチル）-1H-インドール-6-イル）メトキシ）フェニル）酢酸（517d）（収量105 mg、収率74%）の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（s, 1H）, 7.83（d, J = 3.7 Hz, 1H）, 7.77 - 7.66（m, 3H）, 7.47（t, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.35（d, J = 7.5 Hz

40

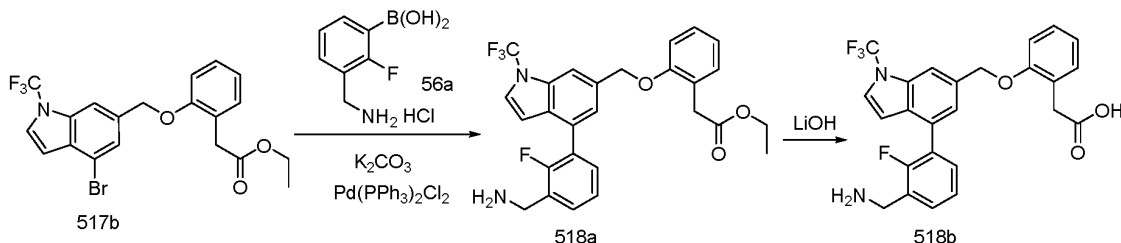
50

, 1H), 7.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.80 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.38 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -55.10; MS (ES+): 455.2 (M+1), (ES-): 453.10 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 64.17; H, 4.85; N, 5.99; 実測値: C, 63.92; H, 4.75; N, 6.00.

【2093】

スキーム-518

【化536】



2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(518b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(518a)の調製

化合物518aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサソ(5mL)中の2-((2-((4-ブロモ-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(517b)(200mg、0.438mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(117mg、0.57mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(46.2mg、0.066mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(182mg、1.315mmol)の溶液を使用し、窒素雰囲気下、90℃で3時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(518a)(収量180mg、収率82%)を黄色のシロップ状物質として得た。 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -55.09, -122.64; MS (ES+): 501.20 (M+1).

【2094】

ステップ-2: 2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(518b)の調製

化合物518bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF/MeOH(それぞれ8mL)中の2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(518a)(180mg、0.360mmol)から、水(2mL)中のLiOH(121mg、2.88mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-

10

20

30

40

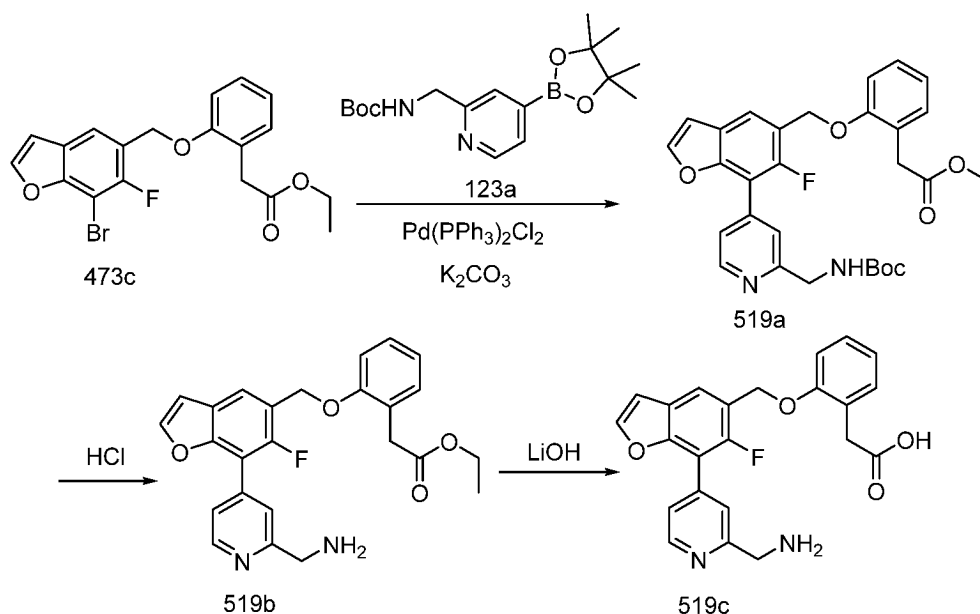
50

インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(518b)(収量135mg、収率79%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82–7.75(m, 2H), 7.59–7.50(m, 2H), 7.43(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24–7.15(m, 2H), 7.06(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67–6.63(m, 1H), 5.32(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.53(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ –55.05, –121.11; MS(ES+): 473.1(M+1), (ES–): 471.1(M–1); 分析計算値 C₂₅H₂₀F₄N₂O₃·0.5H₂O: C, 62.37; H, 4.40; N, 5.82; 実測値: C, 62.33; H, 4.32; N, 5.89.

【2095】

スキーム-519

【化537】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(519c)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(519a)の調製

化合物519aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-(2-(7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473c)(154mg、0.378mmol)から、(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メチルカルバミン酸tert-ブチル(123a)(171mg、0.512mmol)、水(0.5mL)中のK₂CO₃(157mg、1.134mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(39.8mg、0.057mmol)を使用し、窒素雰囲気下、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、DCM中メタノールを0~15%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(

519a) (収量202mg、収率100%)を黒っぽい油として得た。MS (ES+) : 535.20 (M+1)。

【2096】

ステップ2: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(519b)の調製

化合物519bは、スキーム-1のステップ-5に報告する手順に従って、エタノール(6mL)中の2-(2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(519a)(202mg、0.378mmol)から、ジオキサン中の4M HCl(0.945mL、3.78mmol)を使用し、続いて、室温で36時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(519b)(収量164mg、収率100%)のHCl塩を茶色の固体として得、これをそのまま次のステップ-3に使用した。MS (ES+) : 435.15 (M+1)。

【2097】

ステップ3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(519c)の調製

化合物519cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(3mL)及びアセトニトリル(3mL)中の2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(519b)(164mg、0.377mmol)から、水(2mL)中の水酸化リチウム水和物(72mg、1.716mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C18(50g)、水(0.1% HCl含有)中ACNを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(519c)(収量48mg、収率31%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.63(s, 3H), 8.12(s, 1H), 8.01-7.86(m, 2H), 7.79(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.32-7.18(m, 2H), 7.15(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.93(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 4.40-4.23(m, 2H), 3.56(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -127.48; MS(ES+): 407.1 (M+1); MS(ES-): 405.1 (M-1); 分析計算値 C₂₃H₁₉FN₂O₄·1.75HCl·2.5H₂O: C, 53.61; H, 5.04; Cl, 12.04; N, 5.44; 実測値: C, 53.53; H, 4.86; Cl, 11.89; N, 5.42。

【2098】

スキーム-520

10

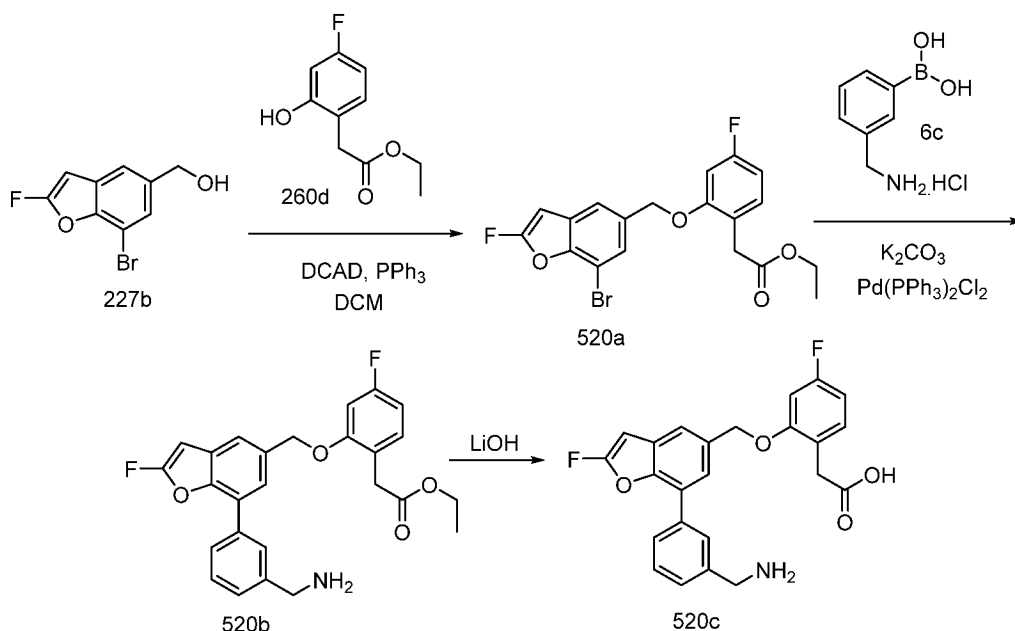
20

30

40

50

【化 5 3 8】



10

20

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(520c)の調製

ステップ1: 2-((2-((7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(520a)の調製

化合物520aは、スキーム23のステップ2に報告する手順に従って、DCM(60mL)中の(7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メタノール(227b)(1.3g、5.31mmol)から、トリフェニルホスフィン(1.531g、5.84mmol)、2-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)酢酸エチル(260d)(1.262g、6.37mmol)及びDCM(30mL)中の(E)-ジアゼン-1,2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル)(DCAD、2.143g、5.84mmol)の溶液を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、80g、ヘキサン中酢酸エチルを0~25%で用いる溶出)によって精製することで、2-((2-((7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(520a)(収量1.44g、収率63.8%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.64(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.25(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75(td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.54(d, J = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.03(q, 2H), 3.60(s, 2H), 1.08(t, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) δ -110.37, -110.39; MS(ES⁺): 448.9(M+1).

30

40

【2099】

ステップ2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(520b)の調製

化合物520bは、スキーム1のステップ3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-((2-((7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(520a)(220mg、0.475mmol)から、(3-(アミノメチル)フェニル)ボロン酸塩酸塩(6c)(107mg、

50

0.570 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50.0 mg、0.071 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の K₂CO₃ (197 mg、1.425 mmol) の溶液を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (24 g)、DCM 中 DMA80 を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (520b) (収量 197 mg、収率 92%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (dt, J = 14.3, 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 0.99 (t, 3H). ; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.64, -112.65; MS (ES+): 452.20 (M+1). [2100]

ステップ-3: 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (520c) の調製

化合物 520c は、スキーム-1 のステップ-6 に報告する手順に従って、THF (2.60 mL) 及びアセトニトリル (1.3 mL) 中の 2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル (520b) (195 mg、0.432 mmol) から、1 N LiOH 水溶液 (1.296 mL、1.296 mmol) を使用し、室温で 35 時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C18 (50 g)、水 (0.1% HCl) 中アセトニトリルを 0~100% で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(3-(アミノメチル)フェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸 (520c) (収量 101 mg、収率 55%) の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.40 (s, 3H, D₂O 交換可能), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.57 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.46, -112.93; MS (ES+): 424.1 (M+1), (ES-): 422.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₁₉F₂NO₄·HCl·H₂O: C, 60.32; H, 4.64; Cl, 7.42; N, 2.93; 実測値: C, 60.41; H, 4.62; Cl, 7.28; N, 2.92.

[2101]

スキーム-521

10

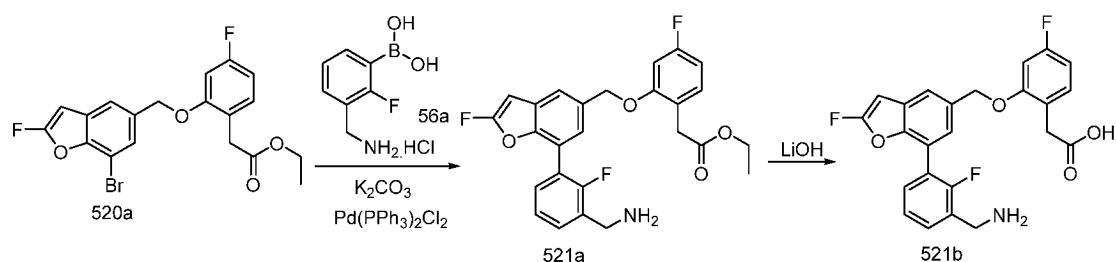
20

30

40

50

【化 5 3 9】



10

2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(521b)の調製

ステップ-1: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(521a)の調製

化合物521aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-((2-((7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(520a)(202mg、0.475mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(117mg、0.570mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50.0mg、0.071mmol)及び水(0.8mL)中の K_2CO_3 (197mg、1.425mmol)の溶液を使用し、アルゴン雰囲気下、100℃で4時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(521a)(収量220mg、収率99%)を透明な油として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.64-7.60(m, 2H), 7.45(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.24(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.10-6.95(m, 1H), 6.74(td, J = 8.5, 2.4Hz, 1H), 6.52-6.38(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.84(s, 2H), 3.59(s, 2H), 0.98(td, J = 7.1, 1.1Hz, 3H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) δ -111.61, -112.65, -122.02; MS(ES+): 470.1(M+1).

20

30

【2102】

ステップ-2: 2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(521b)の調製

40

化合物521bは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、THF(2.8mL)及びアセトニトリル(1.4mL)中の2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(521a)(217mg、0.462mmol)から、1N LiOH水溶液(1.387mL、1.387mmol)を使用し、室温で35時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C18(50g)、水(0.1% HCl)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(521b)(収量101mg、収率55%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300

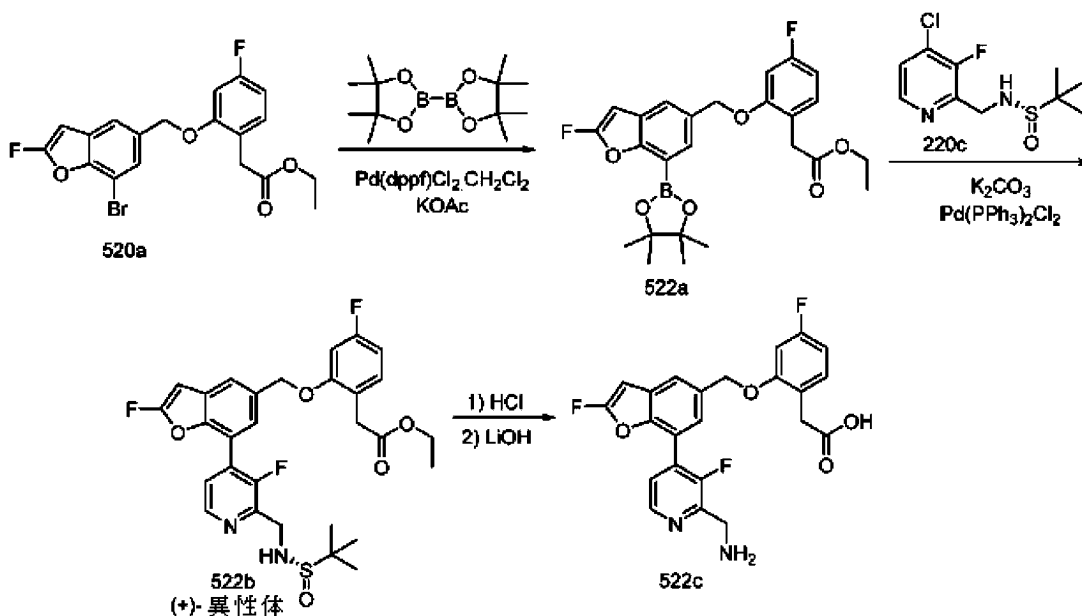
50

MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 6.5, 1.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111.51, -113.03, -118.73; MS (ES+): 442.1 (M+1), (ES-): 440.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot 0.85\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58.78; H, 4.29; Cl, 6.14; N, 2.86; 実測値: C, 59.07; H, 4.39; Cl, 6.42; N, 2.85.

[2103]

スキーム-522

[化540]



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(522c)の調製

ステップ1. 2-(4-フルオロ-2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(522a)の調製

化合物522aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(520a)(0.84g、1.975mmol)から、無水ジオキサン(25mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.752g、2.96mmol)、酢酸カリウム(0.582g、5.93mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(0.161g、0.198mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-(4-フルオロ-2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(522a)を無色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.2

4 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.34 (s, 12H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111.63, -112.69.

【2104】

ステップ2-(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(522b)の調製

化合物522bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(4-フルオロ-2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(522a)(220mg、0.466mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(123mg、0.466mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(49mg、0.070mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(193mg、1.397mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(522b)(収量160mg、収率60%)を茶色の油として得た。MS(ES+) 575.2(M+1); 旋光度 [α]_D = +18.46 (c = 0.065, MeOH).

【2105】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(522c)の調製

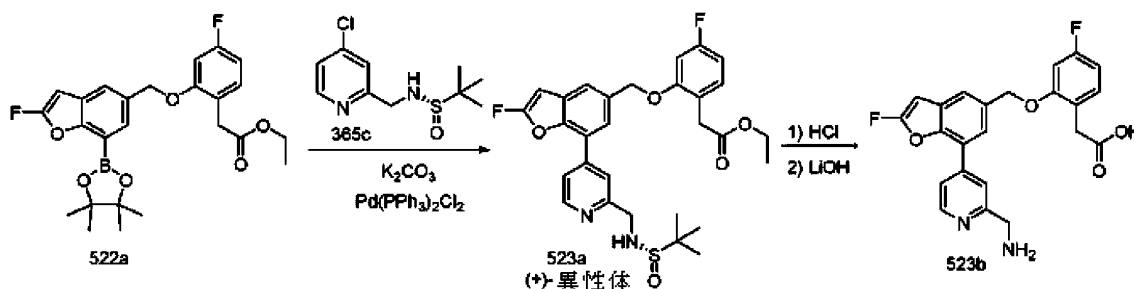
化合物522cは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、THF(4.50mL)中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸エチル(522b)(155mg、0.27mmol)から、1,4-ジオキサン中の4M HCl(0.135mL、0.539mmol)を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。反応物を真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(3.0mL)及びアセトニトリル(1.5mL)中に溶解し、1N LiOH水溶液(1.5mL、1.5mmol)を加え、室温で48時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム, 50g、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(522c)(収量43mg、収率36%)のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.59 - 8.49 (m, 3H, D₂O交換可能), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.51 - 4.20 (m, 2H), 3.56 (s, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO) δ -111.11, -112.90, -128.53; MS(ES+): 443.1(M+1); (ES-): 441.1(M-

1) ; 分析計算値 $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 54.61; H, 4.18; Cl, 7.01; N, 5.54; 実測値: C, 54.87; H, 4.17; Cl, 6.94; N, 5.50.

【2106】

スキーム-523

【化541】



10

2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(523b)の調製

ステップ1-(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(523a)の調製

化合物523aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(10mL)中の2-(4-フルオロ-2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル酢酸エチル(522a)(220mg、0.466mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロピリジン-2-イル)メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(365c)(115mg、0.466mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(49mg、0.070mmol)及び水(1mL)中のK₂CO₃(193mg、1.397mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(523a)(収量140mg、収率54%)を茶色の油として得た。MS(ES+) 557.2(M+1); 旋光度[α]_D = +27.69(c = 0.065, MeOH).

30

【2107】

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸(523b)の調製

化合物523bは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、THF(3.75mL)中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル酢酸エチル(523a)(135mg、0.243mmol)から、1,4-ジオキサン中の4M HCl(0.121mL、0.485mmol)を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。反応物を真空中で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(2.5mL)及びアセトニトリル(1.25mL)中に溶解し、1N LiOH水溶液(1.25mL、1.250mmol)を加え、室温で48時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、50g、水

40

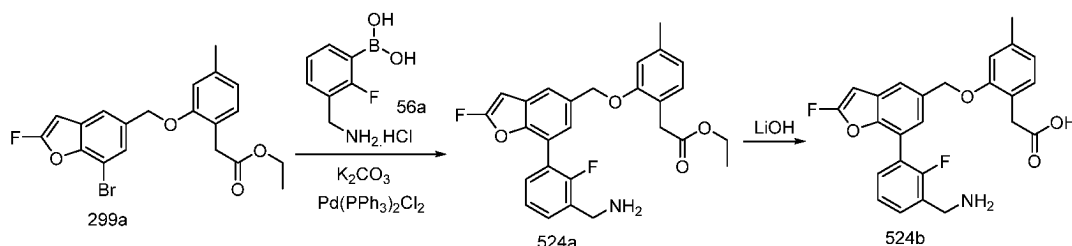
50

(0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-フルオロフェニル)酢酸(523b) (収量53mg、収率52%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 3H, D₂O交換可能), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44-4.21 (m, 2H), 3.57 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -111.05, -112.94; MS (ES+): 425.1 (M+1); (ES-): 423.1 (M-1); 分析計算値 C₂₃H₁₈F₂N₂O₄ · 1.5HCl · 1.75H₂O: C, 54.10; H, 4.54; Cl, 10.41; N, 5.49; 実測値: C, 53.72; H, 4.32; Cl, 10.77; N, 5.49.

[2108]

スキーム-524

[化542]



2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(524b)の調製

ステップ-1: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(524a)の調製

化合物524aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(8mL)中の2-(2-(7-ブロモ-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(299a)(200mg、0.475mmol)から、(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)ボロン酸塩酸塩(56a)(117mg、0.570mmol)、水(0.8mL)中のK₂CO₃(197mg、1.424mmol)の溶液、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(50.0mg、0.071mmol)を使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(524a)(収量125mg、収率57%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

), 0.98 (t, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.72, -122.00; MS (ES+): 466.2 (M+1).

[2109]

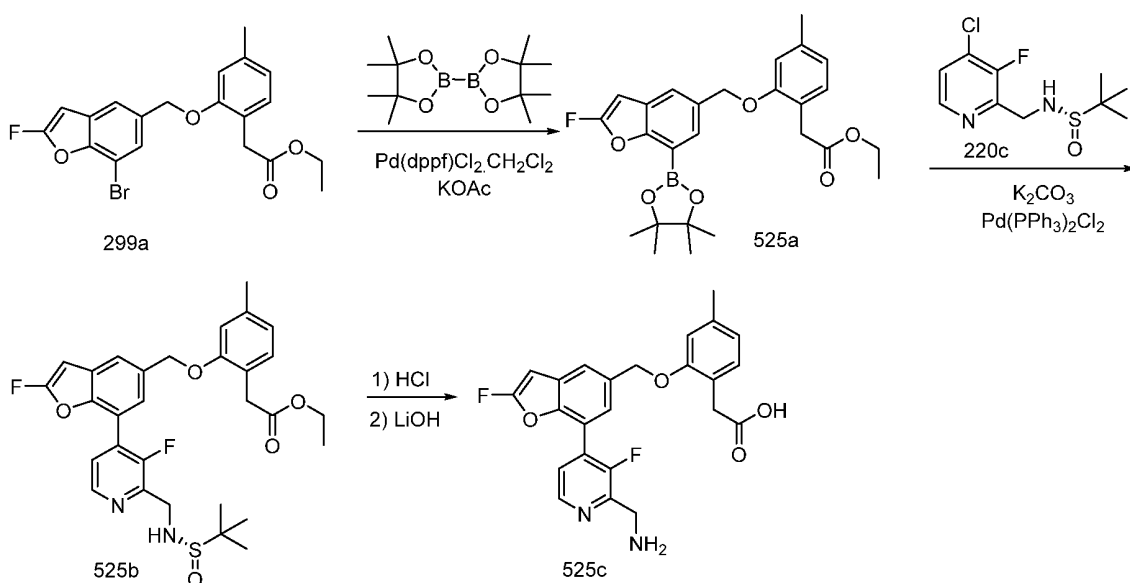
ステップ2: 2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(524b)の調製

化合物524bは、スキーム1のステップ6に報告する手順に従って、アセトニトリル/THF(0.45/0.90mL)中の2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸エチル(524a)(120mg、0.258mmol)から、1N水酸化リチウム-水和物の溶液(0.773mL、0.773mmol)を使用し、反応物を室温で35時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラムクロマトグラフィー[C-18カラム、50g、水(0.1% HCl水溶液含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(3-(アミノメチル)-2-フルオロフェニル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(524b)(収量90mg、収率80%)の塩酸塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77-7.61 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.62, -118.60; MS (ES+): 438.10 (M+1), (ES-): 436.10 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61.04; H, 4.92; Cl, 7.21; F, 7.72; N, 2.85; 実測値: C, 61.05; H, 4.78; Cl, 7.19; N, 2.93.

[2110]

スキーム-525

[化543]



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル酢酸(525c)の調製

ステップ1. 2-(2-(2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1

， 3， 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (525a) の調製

化合物525aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-(2-(7-ブromo-2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (299a) (1g、2.374mmol) から、無水ジオキサン (35mL) 中のビス (ピナコラト) ジボロン (0.904g、3.56mmol)、酢酸カリウム (0.699g、7.12mmol) 及びPd (dppf) Cl₂-CH₂Cl₂ (0.194g、0.237mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、90℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカ (40g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(2-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (525a) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.99 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.05 (t, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.72.

[2111]

ステップ2-(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (525b) の調製

化合物525bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (10mL) 中の2-(2-(2-フルオロ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (525a) (220mg、0.470mmol) から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) メチル) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (220c) (124mg、0.470mmol)、Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (49.5mg、0.070mmol) 及び水 (1.0mL) 中のK₂CO₃ (195mg、1.409mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出] によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (525b) (収量230mg、収率86%) を茶色の油として得た。MS (ES+) 571.2 (M+1); 旋光度 [α]_D = +21.33 (c = 0.075, MeOH).

[2112]

ステップ-3: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸 (525c) の調製

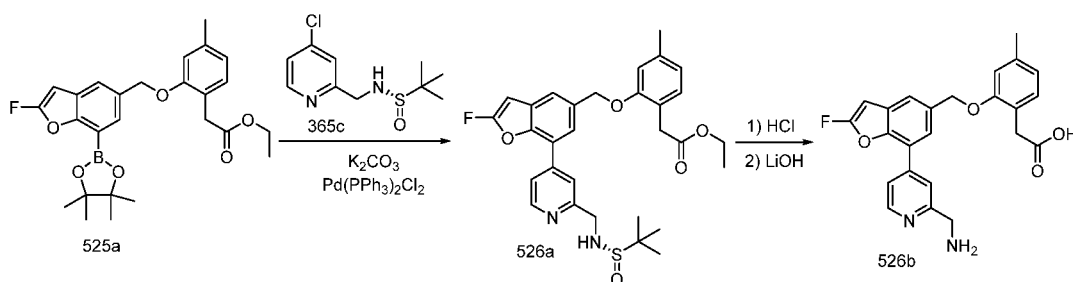
化合物525cは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、THF (4mL) 中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) -3-フルオロピリジン-4-イル) -2-フルオロベンゾフラン-5-イル) メトキシ) -4-メチルフェニル) 酢酸エチル (525b) (225mg、0.394mmol) から、1, 4-ジオキサン中の4M HCl (0.197mL、0.789mmol) を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。反応物を真空中で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF (4mL) 及びアセトニトリル (2mL) 中に溶解し、1N LiOH水溶液 (2.0mL、2.000mmol) を加え、室温で48

時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、50 g、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (525c) (収量53 mg、収率31%) のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 3H, D₂O交換可能), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.19, -128.53; MS (ES+): 439.1 (M+1); (ES-): 437.1 (M-1); 分析計算値 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄·HCl·H₂O: C, 58.48; H, 4.70; Cl, 7.19; N, 5.68; 実測値: C, 58.18; H, 4.57; Cl, 6.91; N, 5.67.

【2113】

スキーム-526

【化544】



2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸 (526b) の調製

ステップ1-(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (526a) の調製

化合物526aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (10 mL) 中の2-(2-((2-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (525a) (220 mg、0.470 mmol) から、(+)-(S)-N-(4-クロロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (365c) (116 mg、0.470 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49.5 mg、0.070 mmol) 及び水 (1 mL) 中のK₂CO₃ (195 mg、1.409 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で4時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (24 g)、DCM中DMA80を0~30%で用いる溶出] によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル (526a) (収量120 mg、収率46%) を茶色の油として得た。MS (ES+): 553.2 (M+1); 旋光度 [α]_D = +57.14 (c = 0.035, MeOH).

【2114】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2

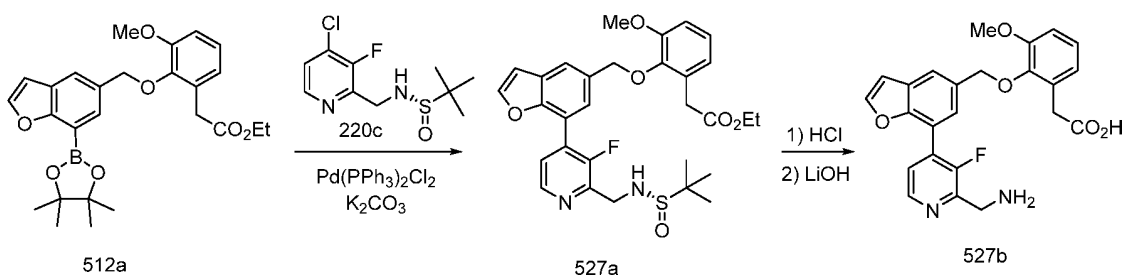
ーフルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(526b)の調製

化合物526bは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、THF(3.30mL)中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸エチル(526a)(115mg、0.208mmol)から、1,4-ジオキサン中の4M HCl(0.104mL、0.416mmol)を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。反応物を真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(2.2mL)及びアセトニトリル(1.1mL)中に溶解し、1N LiOH水溶液(1.1mL、1.100mmol)を加え、室温で48時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、50g、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-4-メチルフェニル)酢酸(526b)(収量35mg、収率40%)のHCl塩を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48(s, 3H, D₂O交換可能), 8.01(s, 1H), 7.91(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.78(d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.10(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.73(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51(d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.38-4.23(m, 2H), 3.55(s, 2H), 2.29(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) δ -111.18; MS(ES+): 421.1(M+1); (ES-): 419.1(M-1); 分析計算値C₂₄H₂₁FN₂O₄·1.65HCl·1.5H₂O: C, 56.79; H, 5.09; Cl, 11.52; N, 5.52; 実測値: C, 56.45; H, 4.99; Cl, 11.25; N, 5.64.

【2115】

スキーム-527

【化545】



2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸(527b)の調製

ステップ-1: (+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル(527a)の調製

化合物527aは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(4mL)中の2-(3-メトキシ-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(512a)(407mg、0.873mmol)から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(254mg、0.960mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.104mL、0.416mmol)を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。

$\text{h}_3)_2\text{Cl}_2$ (61.3 mg、0.087 mmol) 及び水 (0.8 mL) 中の K_2CO_3 (362.1 mg、2.62 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [(シリカゲル12 g、DCM中MeOHを0~3%で用いる溶出)] によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (527a) (収量412 mg、収率83%) をオレンジ色の油として得た。MS (ES+) 569.2 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +36.19$ (c = 0.105, MeOH)。

【2116】

ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (527b) の調製

化合物527bは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、EtOH (4 mL) 中の (+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸エチル (527a) (412 mg、0.725 mmol) から、ジオキサン中の4M HCl (0.543 mL、2.174 mmol) を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。この反応混合物に、EtOH (3 mL)、水酸化リチウム水和物の2.0M溶液 (1.545 mL、3.09 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、100 g、水 (0.1% HCl水溶液含有) 中アセトニトリルを0~60%で用いる溶出] によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-3-メトキシフェニル)酢酸 (527b) (収量19 mg、収率44%) のHCl塩を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 - 8.49 (m, 4H, 3H D_2O 交換可能), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.56; MS (ES+): 437.1 (M+1); (ES-): 435.1 (M-1); 分析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 1.3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57.44; H, 4.88; Cl, 9.18; N, 5.58; 実測値: C, 57.22; H, 4.68; Cl, 9.18; N, 5.62。

【2117】

スキーム-528

10

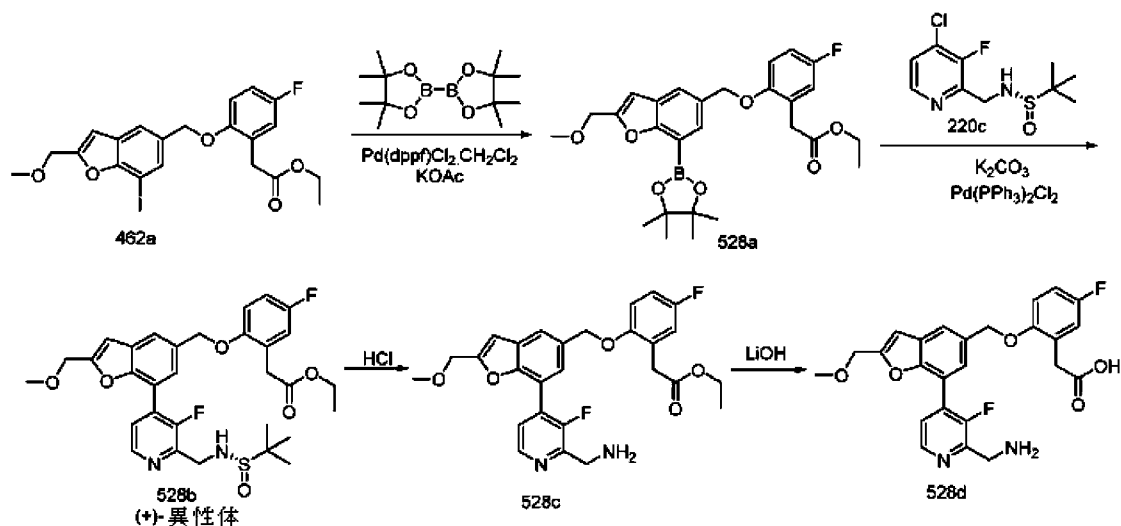
20

30

40

50

【化 5 4 6】



2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸 (528c) の調製

ステップ-1: 2-(5-フルオロ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (528a) の調製

化合物 528a は、スキーム-59 のステップ-1 に報告する手順に従って、2-(5-フルオロ-2-((7-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (462a) (1.2 g、2.408 mmol) から、無水ジオキサン (25 mL) 中のビス(ピナコラト)ジボロン (1.835 g、7.22 mmol)、酢酸カリウム (0.709 g、7.22 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.295 g、0.361 mmol) をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で62時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中 EtOAc を 0~33% で用いる溶出)によって精製することで、2-(5-フルオロ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (528a) (収量 898 mg、収率 75%) を茶色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.10 - 1.01 (m, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.05; MS (ES+): 521.20 (M+Na).

【2118】

ステップ-2: (+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル (528b) の調製

化合物 528b は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (18 mL) 中の 2-(5-フルオロ-2-((2-(メトキシメチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (528a) (420 mg、0.843 mmol)

l) から、(+)-(S)-N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(268mg、1.011mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(89mg、0.126mmol)及び水(2.2mL)中のK₂CO₃(349mg、2.53mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で20時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノール(比1:0~1:1)による溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(528b)(収量250mg、収率49%)を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65(t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.16-7.06(m, 3H), 7.04(s, 1H), 5.84(t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 4.52(s, 2H), 4.44-4.36(m, 2H), 3.92(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.30(s, 3H), 1.11(s, 9H), 0.98(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -123.94, -128.08; MS(ES+): 601.2(M+1); 旋光度[α]_D = +24.24(c = 0.165, MeOH).

[2119]

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(528c)の調製

化合物528cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、THF(10mL)中の(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(528b)(245mg、0.408mmol)から、3M HCl水溶液(0.408mL、1.224mmol)を使用し、室温で5時間攪拌して、調製した。反応物を真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(7mL)及びMeOH(7mL)中に溶解し、水(7mL)中のLiOH(140mg、3.26mmol)の溶液を加え、室温で20時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(528c)(2ステップで収量77mg、収率40%)のHCl塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72-8.59(m, 4H), 7.86(s, 1H), 7.78(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.16-7.01(m, 4H), 5.24(s, 2H), 4.54(s, 2H), 4.42-4.30(m, 2H), 3.60(s, 2H), 3.30(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -123.98, -128.59; MS(ES+): 469.1(M+1).

[2120]

スキーム-529

10

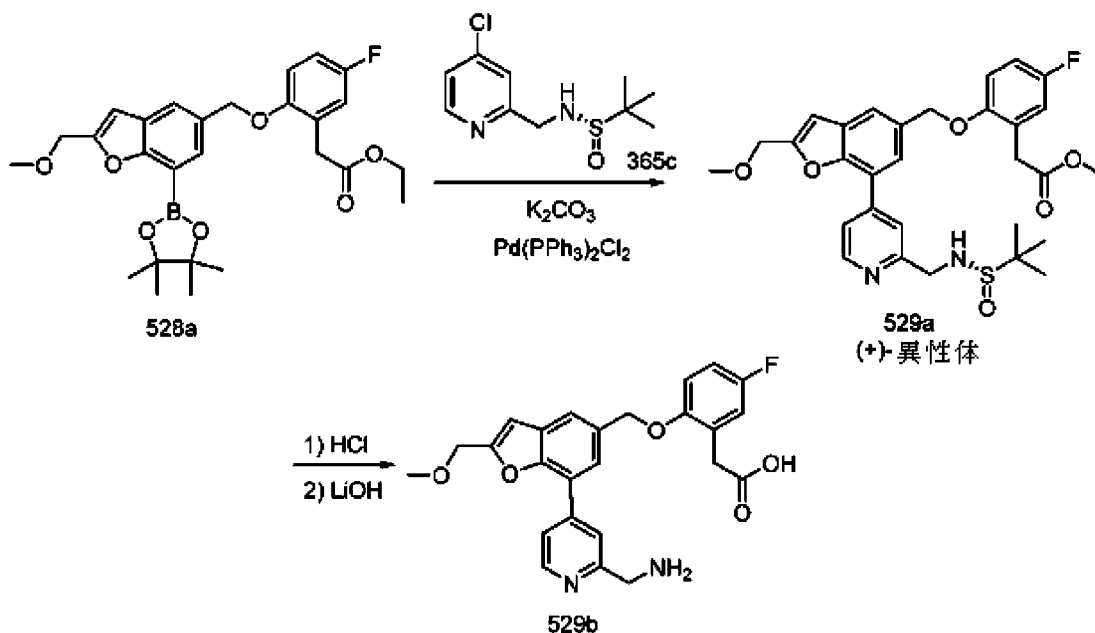
20

30

40

50

【化 5 4 7】



10

20

2 - (2 - ((7 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 5-フルオロフェニル)酢酸 (529b) の調製

ステップ-1: (+) - (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)ピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 5-フルオロフェニル)酢酸エチル (529a) の調製

化合物 529a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (20 mL) 中の 2 - (5-フルオロ-2 - ((2 - (メトキシメチル) - 7 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (528a) (440 mg、0.883 mmol) から、(+)- (S) - N - ((4-クロロピリジン-2-イル)メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (365c) (261 mg、1.06 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (93 mg、0.132 mmol) 及び水 (2.4 mL) 中の K₂CO₃ (366 mg、2.65 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で16時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル中10%メタノールを0~33%で用いる溶出] によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィナムド)メチル)ピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ) - 5-フルオロフェニル)酢酸エチル (529a) (収量278 mg、収率54%) を無色のゴム状物質として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.46 - 4.26 (m, 2H), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -123.97, MS (ES+) 583.3 (M+1); 旋光度 [α]_D = +20.69 (c = 0.145, MeOH).

30

40

【2121】

50

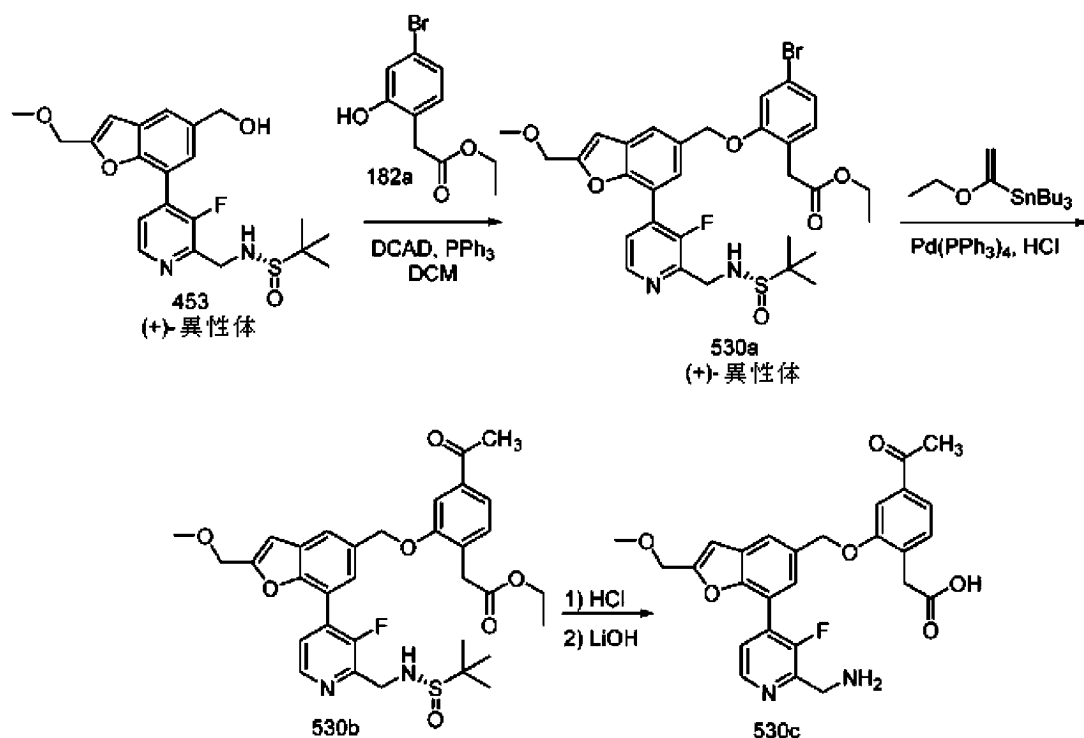
ステップ-2: 2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(529b)の調製

化合物529bは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、THF(10.0mL)中の(+)-(S)-2-(2-(7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸エチル(529a)(250mg、0.429mmol)から、3M HCl(0.429mL、0.1.287mmol)を使用し、室温で30分間攪拌して、調製した。反応物を真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(7mL)及びメタノール(7.0mL)中に溶解し、1N LiOH水溶液(147mg、3.43mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、50g、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(7-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)-5-フルオロフェニル)酢酸(529b)(収量73mg、収率38%)のHCl塩を薄黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.53(s, 3H), 8.06(s, 1H), 7.99(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.19-7.01(m, 4H), 5.26(s, 2H), 4.61(s, 2H), 4.35-4.25(m, 2H), 3.62(s, 2H), 3.34(s, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.00; MS(ES+): 451.15(M+1); (ES-): 449.20(M-1).

【2122】

スキーム-530

【化548】



2-(4-アセチル-2-(7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸

(530c) の調製

ステップ-1: (+) - (S) - 2 - (4-ブロモ-2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (530a) の調製

化合物 530a は、スキーム-23 のステップ-2 に報告する手順に従って、DCM (30 mL) 中の (+) - (S) - N - ((3-フルオロ-4 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-7-イル) ピリジン-2-イル) メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (453a) (1.05 g、2.497 mmol) から、トリフェニルホスフィン (0.851 g、3.25 mmol)、2 - (4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル) 酢酸エチル (182a) (0.647 g、2.497 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の (E) - ジアゼン-1, 2-ジカルボン酸ビス(4-クロロベンジル) (DCAD) (1.192 g、3.25 mmol) を使用して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中酢酸エチル/メタノール (9:1) を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (4-ブロモ-2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (530a) (1.33 g、81%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 3.90 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 662.1 (M+1); 旋光度 [α]_D = +22.35 (c = 0.68, MeOH)

【2123】

ステップ-2: (+) - (S) - 2 - (4-アセチル-2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (530b) の調製

化合物 530b は、トルエン (10 mL) 中の (+) - (S) - 2 - (4-ブロモ-2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (530a) (1.3 g、1.965 mmol) から、トリブチル(1-エトキシビニル) スタンナン (0.875 mL、2.456 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.227 g、0.196 mmol) を使用し、120℃で22時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、40 g、ヘキサン中酢酸エチル/メタノール (9:1) を 0~50% で用いる溶出] によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (4-アセチル-2 - ((7 - (2 - ((1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド) メチル) - 3-フルオロピリジン-4-イル) - 2 - (メトキシメチル) ベンゾフラン-5-イル) メトキシ) フェニル) 酢酸エチル (530b) (485 mg、40%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.43 - 4

. 38 (m, 2H), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.00 – 0.93 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128.05; MS (ES+): 625.25 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = +8$ ($c = 0.1$, MeOH).

【2124】

ステップ-3: 2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(530c)の調製

化合物530cは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、THF (15 mL) 中の (+) - (S) - 2-(4-アセチル-2-((7-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(530b) (450 mg, 0.720 mmol) から、3M HCl (0.720 mL, 2.161 mmol) を使用し、室温で2時間攪拌して、調製した。反応物を真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF (7 mL) 及びメタノール (7 mL) 中に溶解し、水 (7 mL) 中の LiOH (247 mg, 5.76 mmol) の溶液に加え、室温で16時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、水 (0.1% HCl 含有) 中アセトニトリルを0~40%で用いる溶出] によって精製することで、2-(4-アセチル-2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2-(メトキシメチル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(530c) (収量259 mg、収率73%) のHCl塩を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H, D_2O 交換可能), 7.90 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128.57; MS (ES+): 493.1 (M+1); (ES-).

【2125】

スキーム-531

10

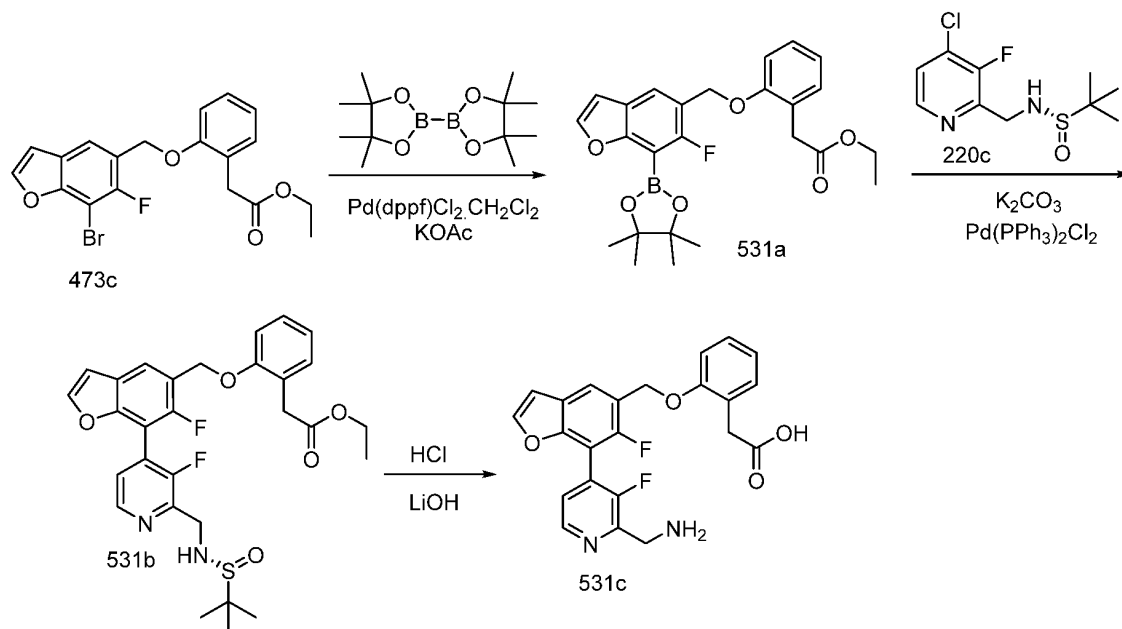
20

30

40

50

【化 5 4 9】



10

20

2-((2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(531c)の調製

ステップ-1: 2-((2-((6-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(531a)の調製

化合物531aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((7-ブロモ-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(473c)(314mg、0.771mmol)から、無水ジオキサン(12mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(294g、1.157mmol)、酢酸カリウム(227mg、2.313mmol)及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(94mg、0.116mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、95℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(12g)、ヘキサン中EtOAcを0~40%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((6-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(531a)(181mg、52%)を無色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10-8.03(m, 1H), 7.88(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32-7.18(m, 2H), 7.13(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.92(t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 3.96(q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.57(s, 2H), 1.35(s, 12H), 1.03(t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -111.29;

30

40

【2126】

ステップ-2: 2-((2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(531b)の調製

化合物531bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン(5mL)中の2-((2-((6-フルオロ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(531a)(178mg、0.392mmol)から、(+)-(S)-

50

N-((4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(220c)(156mg、0.588mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(41mg、0.059mmol)及び水(0.5mL)中のK₂CO₃(162mg、1.175mmol)の溶液を窒素雰囲気下で使用し、100℃で3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、メタノール/DCMを0~15%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(531b)(収量218mg、収率100%)を黄色の油として得た。MS(ES+): 557.2(M+1)。

【2127】

ステップ-3: 2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(531c)の調製

化合物531cは、スキーム-499のステップ-2に報告する手順に従って、エタノール(6mL)中の2-(2-((7-(2-((1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(531b)(218mg、0.392mmol)から、ジオキサン中の4M HCl(1mL、4.0mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。反応物を真空下で濃縮乾固した。得られた残渣をTHF(3mL)及びメタノール(3mL)中に溶解し、水(2mL)中のLiOH(153mg、3.65mmol)の溶液を加え、室温で16時間攪拌した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、水(0.1% HCl含有)中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-((7-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-6-フルオロベンゾフラン-5-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(531c)(収量11mg、収率7%)のHCl塩を白黄色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21(s, 1H), 8.75-8.55(m, 4H), 8.12(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.82(t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32-7.19(m, 2H), 7.19-7.06(m, 2H), 6.93(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.39(d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.57(s, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) δ -124.79, -126.55; MS(ES+): 425.1(M+1); MS(ES-): 423.1(M-1)。

【2128】

スキーム532

10

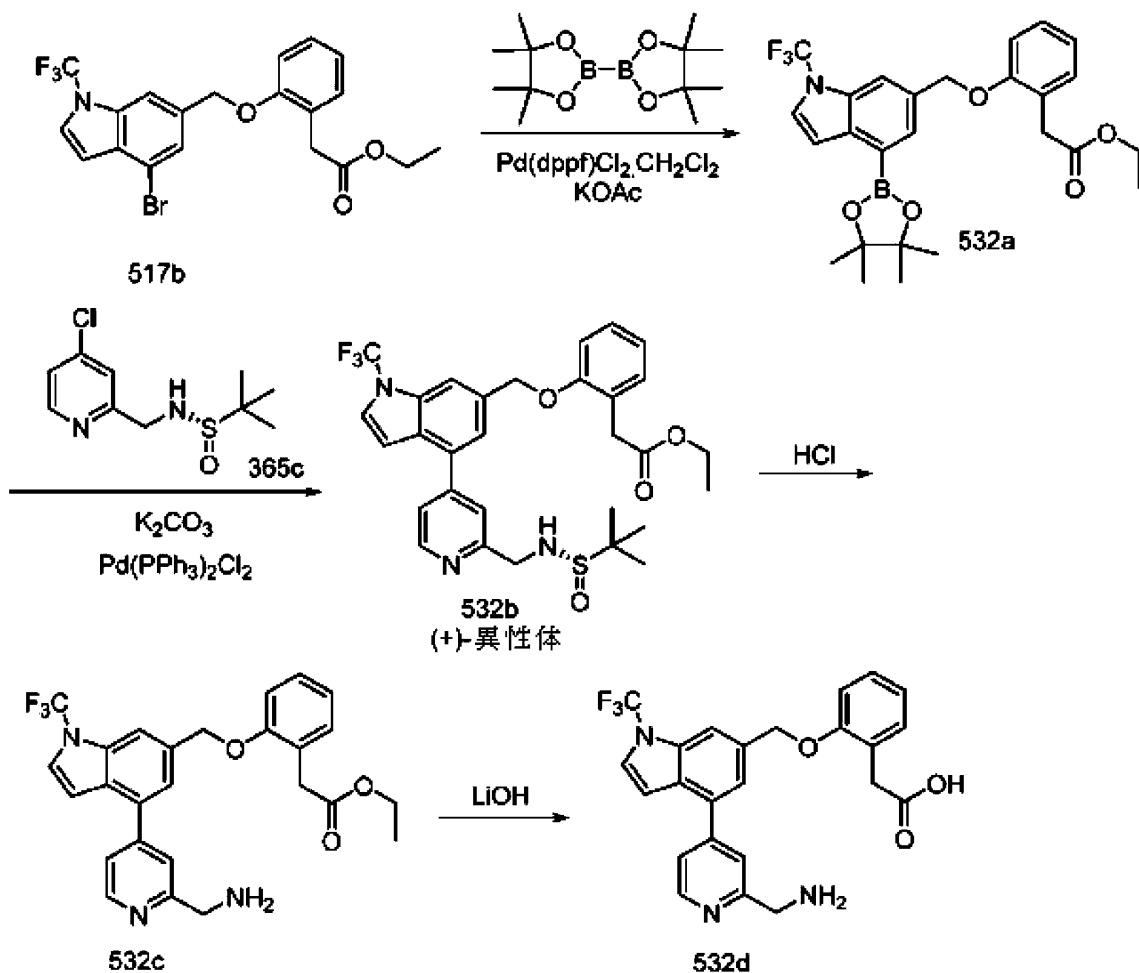
20

30

40

50

【化 5 5 0】



2-((2-((4-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(532d)の調製
 ステップ-1: 2-((2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(532a)の調製

化合物532aは、スキーム-59のステップ-1に報告する手順に従って、2-((2-((4-ブromo-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(517b)(0.72g、1.578mmol)から、無水ジオキサン(15mL)中のビス(ピナコラト)ジボロン(0.601g、2.367mmol)、酢酸カリウム(0.465g、4.73mmol)及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.193g、0.237mmol)をアルゴン雰囲気下で使用し、100℃で16時間加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカ(24g)、ヘキサン中 EtOAc/MeOH (9:1)を0~10%で用いる溶出]によって精製することで、2-((2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(532a)(収量0.76g、収率96%)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.83(s, 1H), 7.79(d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.70(s, 1H), 7.30-7.19(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.91(t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 5.24(s, 2H), 4.03-3.94(m, 2H), 3.60(s, 2

H), 1.34 (s, 12H), 1.03 (t, J = 7.1, 1.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -54.99.

【2129】

ステップ2: (+) - (S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532b) の調製

化合物532bは、スキーム-1のステップ-3に報告する手順に従って、ジオキサン (6 mL) 中の2 - (2 - (4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532a) (0.38 g, 0.755 mmol) から、(+)- (S) - N - (4-クロロピリジン-2-イル)メチル) - 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (365c) (0.186 g, 0.755 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.079 g, 0.113 mmol) 及び水 (2.0 mL) 中のK₂CO₃ (0.313 g, 2.265 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で使用し、90 °Cで3時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM中DMA80を0~50%で用いる溶出] によって精製することで、(+)- (S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532b) (収量0.4 g、収率90%) を黄色の油として得た。 ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -55.10; MS (ES+): 588.2 (M+1); 旋光度 [α]_D = +19.05 (c = 0.21, MeOH).

【2130】

ステップ3: 2 - (2 - (4 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532c) の調製

化合物532cは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM (5 mL) 中の(+)- (S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532b) (0.4 g, 0.681 mmol) から、ジオキサン中の4M HCl (0.511 mL, 2.042 mmol) を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DMA-80 / DCMを0~70%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - (4 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532c) (収量0.3 g、収率91%) を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 484.2 (M+1).

【2131】

ステップ4: 2 - (2 - (4 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (532d) の調製

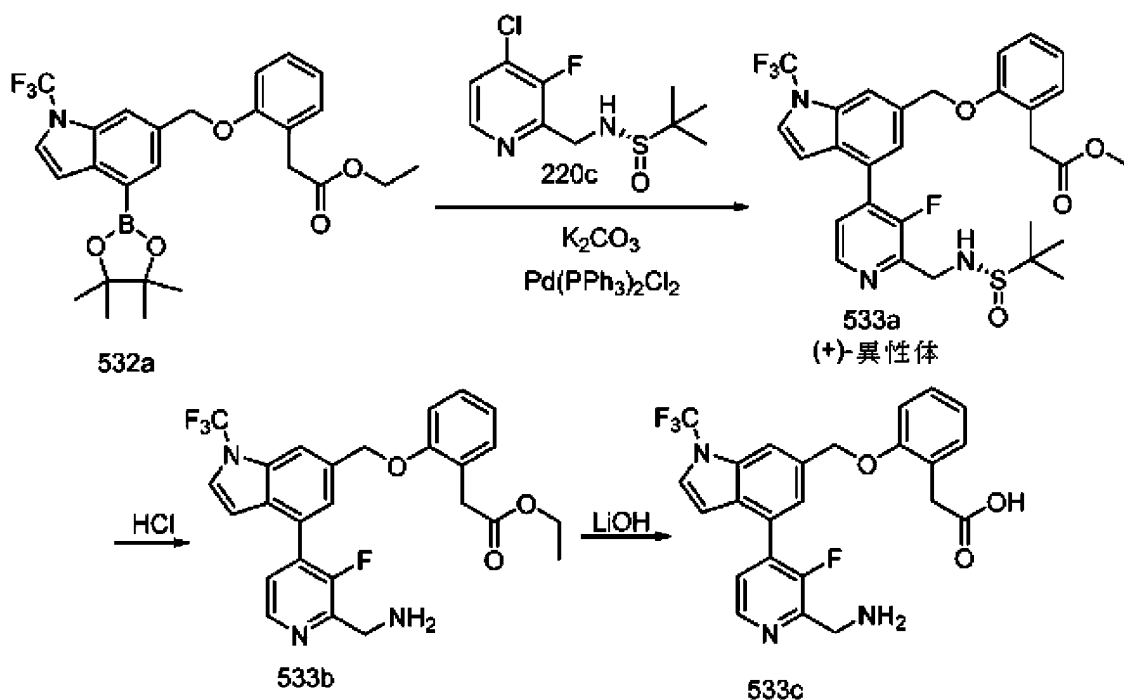
化合物532dは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH / THF (それぞれ3 mL) 中の2 - (2 - (4 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532c) (0.3 g, 0.620 mmol) から、水 (2 mL) 中のLiOH水和物 (0.208 g, 4.96 mmol) の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム [C-18カラム、50 g、水中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出] によって精製することで、2 - (2 - (4 - (2 - (アミノメチル)ピリジン-4-イル) - 1 - (トリフルオロメチル) - 1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (532d) (収量0.08 g、

収率 28%) の遊離塩基を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.43 (s, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ -55.06; MS (ES+): 456.15 (M+1); (ES-): 454.10 (M-1).

【2132】

スキーム 533

【化 551】



2-(2-((4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸 (533c) の調製

ステップ-1: (+)-(S)-2-(2-((4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (533a) の調製

化合物 533a は、スキーム-1 のステップ-3 に報告する手順に従って、ジオキサン (6 mL) 中の 2-(2-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル (532a) (0.38 g、0.755 mmol) から、(+)-(S)-N-(4-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (220c) (0.200 g、0.755 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.079 g、0.113 mmol) 及び水 (2.0 mL) 中の K_2CO_3 (0.313 g、2.265 mmol) の溶液をアルゴン雰囲気下で使用し、90°C で 3 時間、油浴で加熱して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル (12 g)、DCM 中 DMA 80 を 0~

50%で用いる溶出]によって精製することで、(+)-(S)-2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(533a)(収量0.4g、収率87%)を黄色の油として得た。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -55.06, -128.45; MS (ES+): 606.2 (M+1); (ES-): 604.2 (M-1); 旋光度 [α]_D = +27.41 (c = 0.27, MeOH).

[2133]

ステップ-2: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(533b)の調製

化合物533bは、スキーム-305のステップ-3に報告する手順に従って、DCM(5mL)中の(+)-(S)-2-(2-(4-(2-(1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)メチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(533a)(0.4g、0.660mmol)から、ジオキサン中の4M HCl(0.495mL、1.981mmol)を使用し、室温で1時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、フラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル(12g)、DMA-80/DCMを0~70%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(533b)(収量0.3g、収率91%)を淡黄色の油として得た。MS (ES+): 502.15 (M+1).

[2134]

ステップ-3: 2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(533c)の調製

化合物533cは、スキーム-1のステップ-6に報告する手順に従って、MeOH/THF(それぞれ3mL)中の2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸エチル(533b)(0.3g、0.598mmol)から、水(2mL)中のLiOH水和物(0.201g、4.79mmol)の溶液を使用し、室温で16時間攪拌して、調製した。これをワークアップし、逆相カラム[C-18カラム、50g、水中アセトニトリルを0~100%で用いる溶出]によって精製することで、2-(2-(4-(2-(アミノメチル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-6-イル)メトキシ)フェニル)酢酸(533c)(収量0.1g、収率35%)の遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H, D₂O交換可能), 8.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 3H, D₂O交換可能), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.59 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -55.06, -128.60, MS (ES+): 474.15 (M+1); (ES-): 472.10 (M-1).

[2135]

実施例534

化合物のIC₅₀値(すなわち、酵素活性の50%を阻害する化合物の濃度)は、米国特許第6,653,340B1号、例えば、第74欄(参照により援用される)に報告されている手順に従って算出した。

10

20

30

40

50

【2136】

具体的には、化合物をDMSOのストック溶液中に10.0mMまたは100mMで溶解した。このストック溶液の一部を50μLの最終容量でアッセイバッファーに加えた。コントロールには、バッファー単独溶液及びDMSOを加えた酵素溶液が含まれた。基質を、直ちに、または室温でのインキュベーション後に反応ウェルに加えた。反応速度を、生成物の生成により、405nmで600秒間、分光光度測定した。690nmでのバックグラウンド吸光度を測定し、各ウェルの405nmでの吸光度から差し引いた。

【2137】

酵素単独の反応速度を阻害剤の存在下における酵素の速度と比較し、阻害パーセントを以下に示すように算出した：

阻害パーセント = [阻害剤がない場合の速度 - 阻害剤がある場合の速度] / (阻害剤がない場合の速度) × 100

【2138】

D因子エステル分解アッセイ：

D因子活性の測定及びD因子活性の阻害については、確立されたエステル分解アッセイを使用した (Kam, C. M. ; McRae, B. J. ; Harper, J. W. ; Niemann, M. A. ; Volanakis, J. E. ; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451)。このアッセイのために、Z-Lys-SBzl 1.29mM (Kim, S. ; Narayana, S. V. L ; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399.) をD因子 (104mM) の基質として使用した。D因子によるこの化合物の加水分解は、遊離スルフィドリル基を遊離させ、次いで、これが5, 5'-ジチオビス (2ニトロ安息香酸) と反応して、極めて濃い黄色を生成した (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464.)。アッセイを96ウェルマイクロタイタープレートで実施し、加水分解速度をBiotek Synergy H1プレートリーダーで405nmでモニターした。加水分解速度は、mOD / 分の変化として報告された。アッセイは、100mM HEPES、500mM NaCl (pH 7.5、10% DMSO含有) 中、最終容量50μL / ウェルで実施した。

【2139】

酵素活性の50%を阻害する化合物濃度IC₅₀を算出した。実施例の化合物は、最低3回試験した。以下の表において、3つのプラス記号 (+++) は、IC₅₀値が1マイクロモル未満の化合物を示すために使用され、2つのプラス記号 (++) は、IC₅₀値が1~10マイクロモルの間の化合物を示し、1つのプラス記号 (+) は、IC₅₀値が10マイクロモルより大きい化合物を示す。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表1. 化合物の Ki(IC₅₀)測定値

3 っ(+++)は IC₅₀ 値が 1 マイクロモル濃度未満の化合物を示すために使用され、2 っ(++)は IC₅₀ 値が 1 ~10 マイクロモル濃度の間の化合物を示し、1 っ(+)は IC₅₀ 値が 10 マイクロモル濃度より大きい化合物を示す。

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1h	+++	16i	+++	39d	+++
2e	+	17c	+	40e	+++
2f	+++	18f	+++	41d	+++
3i	+++	19c	+++	36h	+++
4e	+++	20e	+	37c	+++
5g	+++	21d	+++	42d	+++
6e	++	23e	+++	44c	+++
7d	+++	25c	++	45e	+++
8e	+++	26d	+++	71e	+++
9d	+++	27f	+	46g	++
10d	+++	28d	+++	47f	++
13c	++	29d	++	48h	++
11a	+	30d	+	157d	+
11b	+++	31f	+++	49f	+++
14c	+	32h	+++	50e	+++
14d	++	33f	+++	51c	+++
15c	+	34f	+++	102g	+++
15d	+++	35f	++	52a	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
53d	+++	68c	+++	158c	++
124g	+++	70a	+++	146g	++
54d	+	72c	+++	82f	+++
55g	+++	73c	+++	83h	+++
56c	+++	143g	+	147c	+++
57c	+++	144d	+++	84f	+++
59d	+++	74c	+++	85d	++
60c	+++	156b	+++	85c	+++
142d	+++	75c	+++	93h	+++
61f	++	76f	+++	86b	+++
62c	+++	77c	+++	87c	+
58b	+++	78c	+++	88b	+++
125c	+	145c	+++	128g	+++
63c	+++	79c	+++	89c	+++
64f	+++	126h	+++	160e	+++
65c	+++	80e	+++	129e	+++
66c	+++	81d	+	161e	+++
67c	+++	127b	+++	91h	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
92b	+++	108f	+++	131b	+++
94c	+++	187f	+++	132b	+++
95c	+++	109g	+++	123d	+++
96e	+++	165f	+++	133c	+++
97b	+++	110c	+++	134b	+++
98e	+++	111b	+++	135c	+++
130g	+++	166d	+++	136e	+++
99b	+++	112c	+++	137b	+++
159f	++	113c	+++	138f	+++
100c	++	114j	+++	139c	+++
162e	+++	115f	+++	140c	+++
103d	+++	167e	+++	141c	+++
163d	+++	116f	+++	148e	+++
164e	+++	118c	+++	149b	+++
104e	+++	119e	+++	150b	+++
105c	+++	120c	+++	151c	+++
106c	++	121b	+++	168c	+++
107f	+++	122b	+++	153b	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
188b	+++	176c	++	198b	+++
154g	+++	178g	+++	201b	+++
155c	+++	179b	+++	199f	+++
204e	+	180e	+++	202c	+++
169f	+++	181d	+++	203c	+++
43d	+++	182d	+++	222f	+++
69e	+++	200e	+++	206c	+++
170b	+++	183c	+	211c	+++
189c	+++	184c	++	210c	+++
171c	+++	185c	+++	218f	+
172b	+++	186c	+++	214f	+++
152d	+++	191h	+++	207c	+++
173b	+++	192e	+++	208d	+++
174c	+++	193c	++	209c	+++
190c	+++	194d	+++	223e	+++
117b	+++	195d	+++	205d	+++
175c	+++	196d	+++	215h	+++
177f	+++	197c	+++	217e	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
224c	+++	238c	+++	12c	+++
237b	+++	234f	+++	22a	+++
225h	+++	98f	+++	256c	+++
212e	+++	235b	+++	24b	+++
213b	+++	239c	+++	38f	+++
211e	+++	98g	+++	101c	+++
226c	+++	240d	+++	251c	++
227e	+++	241c	+++	252d	+++
228e	+++	242b	+++	255c	++
229b	+++	243d	+	253f	+++
219c	+++	244c	++	90d	+++
220g	+++	245g	+++	254c	+++
221c	+++	250f	++		
216d	+	246b	+++		
230e	++	247b	+++		
231c	+++	248c	+++		
232c	+++	249f	+++		
233c	+++	236d	+++		

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物	IC ₅₀		化合物	IC ₅₀		化合物	IC ₅₀
334d	++		261c	+++		377e	+++
329b	+++		262c	+++		270c	+++
330c	+++		263c	+++		271e	+++
258f	+++		431c	+++		272e	+++
259e	+++		310c	+++		309h	+++
331c	+++		361c	+++		380e	+
260g	+++		407d	+		406e	+++
409f	+++		339c	+++		405e	+++
267h	+++		303g	+++		451c	+++
332e	+++		341e	+++		456c	+++
335d	+		376e	+++		410d	+++
350e	+++		336c	+++		273g	+++
408e	+		338c	+++		411e	+++
337b	+++		362e	+++		412b	+++
340e	++		264c	+++		436c	+++
360c	+++		351f	+++		390c	+++
268h	+++		374f	+++		257k	+++
461c	+++		269h	+++		414b	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
432c	+++	328f	+++	442d	+++
274g	+++	278e	+++	444c	+++
391f	+++	277e	+++	404c	+++
282f	+++	372c	+++	445c	+++
378d	+++	439c	+++	397e	+++
381e	+	440c	+++	398c	+++
314f	+++	458b	+++	283c	+++
435b	+++	413m	+++	446c	+++
434c	+++	396e	+++	423c	+++
275e	++	413n	+++	284f	+++
276f	+++	321f	+++	400e	+++
433c	+++	279c	+++	452d	+++
308h	+++	443i	+++	453d	+++
437c	+++	441c	+++	429c	+++
438c	+++	415e	+++	417e	+++
393d	+++	280c	+++	421e	+++
394c	+++	281c	+++	399d	+++
416d	+++	420e	+++	401e	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
454d	+++	322c	+++	318c	+++
419c	+++	322d	+++	316b	+++
402f	+++	287c	+++	293c	+++
457c	+++	288f	+++	379c	+++
395c	+++	320c	+++	426c	+++
455c	+++	324c	+++	427b	+++
403e	+++	289d	+++	294f	+++
286g	+++	290c	+++	295c	+++
285e	+++	291g	+++	296c	+++
342e	+++	333g	+++	313c	+++
326g	++	347b	+++	312b	+++
327d	+++	319c	+++	297c	+++
422e	+++	325a	+++	428c	+++
424d	+++	292f	+++	311b	+
343e	+++	349b	+++	307f	+++
323c	+++	348b	+++	298f	+++
345b	+++	317f	+++	315f	+++
346c	+++	425f	+++	383b	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
382h	+++	459h	+++	385d	+++
368c	+++	460d	+++	386c	+++
369d	+++	467b	+++	387b	+++
299c	+++	356c	+++	344f	+++
373b	+++	384c	+++	365f	+++
301b	+++	466c	+++	471d	+++
300c	+++	392g	+++	472b	+++
306f	+++	357b	+++	462c	+++
266g	+++	355c	+++	463b	+++
265g	+++	370f	+++	389c	+++
430c	+++	305d	+++	388d	+++
352c	+++	363b	+++	366d	+++
353b	+++	364d	+++	367c	+++
482b	+++	304b	+++	477c	+++
354c	+++	375c	+++	478b	+++
464d	+++	371c	+++	447d	+++
465b	+++	358c	+++	448c	+++
302f	+++	359b	+++	473e	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
480c	+++	492b	+++	507f	++
481b	+++	484c	+++	508b	+++
449c	+++	485b	+++	509d	+++
450b	+++	493b	+++	510d	+++
468h	+++	494b	+++	511e	+++
469g	+++	418c	+++	512d	+++
470b	+++	497d	+++	513c	+++
479d	+++	496c	+++	514d	+++
474c	+++	495d	+++	515c	+++
475g	+++	498c	+++	520c	+++
476f	+++	499b	+++	521b	+++
486c	+++	500c	+++	522c	+++
487b	+++	501f	+++	523b	+++
488c	+++	502c	+++	527b	+++
489b	+++	503c	+++	524b	+++
490c	+++	504c	+++	525c	+++
491b	+++	505d	+++	526b	+++
483c	+++	506e	+++	517d	+++

化合物	IC ₅₀
518b	+++
516c	+++
519c	+++
530c	+++
529b	+++
528d	+++
531c	+++
532d	+++
533c	+++

10

20

30

40

【2 1 4 0】

参照による組み込み

本明細書に引用される米国特許ならびに米国公開特許出願及びPCT公開特許出願のすべては、参照により本明細書に援用される。

【2 1 4 1】

均等物

上記の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分であると考えられる。本発明は、提供される実施例によって範囲が限定されるものではなく、これらの実施例は、本発明の一態様の単なる例示であることが意図され、他の機能的に同等である実

50

施形態も、本発明の範囲内に含まれる。本発明の様々な変更は、本明細書に示され、かつ記載されるものに加え、上記の記述から当業者に明らかであり、それらの変更は、添付の特許請求の範囲内に含まれる。本発明の利益及び目的は、本発明の各実施形態に必ずしも包含されるものではない。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 307/80 (2006.01)	C 0 7 D 307/80	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)	A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 263/58 (2006.01)	C 0 7 D 263/58	
C 0 7 D 261/20 (2006.01)	C 0 7 D 261/20	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 333/54 (2006.01)	C 0 7 D 333/54	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
C 0 7 D 333/62 (2006.01)	C 0 7 D 333/62	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 D 235/08 (2006.01)	C 0 7 D 235/08	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
C 0 7 D 215/48 (2006.01)	C 0 7 D 215/48	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 Z
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C 0 7 D 307/81 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 307/81	
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 239/74 (2006.01)	A 6 1 K 31/34	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 Z
C 0 7 D 239/70 (2006.01)	C 0 7 D 239/74	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	C 0 7 D 239/70	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
C 0 7 D	407/12 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
C 0 7 D	307/82 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
C 0 7 D	263/56 (2006.01)	C 0 7 D	407/12
		C 0 7 D	307/82
		C 0 7 D	409/04
		C 0 7 D	263/56

バーミンガム サウスレイク パークウェイ 4 8 3 6

(72)発明者

チャン, ウェイハア

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6 ヴェスタヴィア ヒルズ マンチェスター コート 2 6 4 5

(72)発明者

ルウ, ポン-チョン

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 3 ヴェスタヴィア ヒルズ アルタディーナ リッジ プレイ
ス 1 8 1 6

(72)発明者

ウー, ミンワン

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6 ヴェスタヴィア ヒルズ パデン トレイル 2 7 0 9

(72)発明者

エルヴィー, ウェイ

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4 フーヴァー パーク サイド サークル 5 3 7 3

(72)発明者

グエン, チュン スアン

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4 フーヴァー パーク サイド サークル 5 0 6 6

(72)発明者

ダン, チャオ

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 1 6 ヴェスタヴィア ヒルズ パーラメント レイン 1 2 2 6

(72)発明者

チンタレディ, ヴェンカット アール

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 1 6 ヴェスタヴィア ヒルズ レンフロ ロード 3 1 3 4

(72)発明者

クマール, ヴィー サティシュ

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4 バーミンガム メイアップル コート 8 0 9

(72)発明者

ラマン, クリシュナン

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 1 6 バーミンガム スペアーマン ドライヴ 3 7 3 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 2 9 2 3 8 (J P, A)

特表 2 0 1 5 - 5 1 5 9 7 6 (J P, A)

特表 2 0 1 7 - 5 0 6 2 6 9 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 5 7 9 4 6 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 3 6 3 9 5 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 /

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)