

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-502101

(P2012-502101A)

(43) 公表日 平成24年1月26日 (2012.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 307/84 (2006.01)	C O 7 D 307/84 C S P	4 C O 3 7
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	4 C O 6 3
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 435 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-526931 (P2011-526931)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成21年9月8日 (2009.9.8)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月9日 (2011.5.9)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/056166		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02010/030592		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成22年3月18日 (2010.3.18)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 1 5
(31) 優先権主張番号	61/096,005		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成20年9月11日 (2008.9.11)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 C型肝炎の治療のための化合物

(57) 【要約】

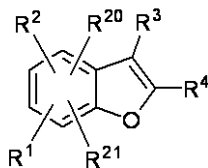
本発明は、式Iの化合物、およびそれらの塩、ならびに該化合物を用いた組成物および方法を提供する。該化合物はC型肝炎ウイルス(HCV)に対する活性を有し、HCVに感染した患者の治療に有用でありうる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式I:

【化 1】



I

10

[R¹は、R⁵R⁶N; アルコキシ; (アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ; (アルキルフェニル)アルコキシ; (カルボキシ)アルケニル; (アルコキシカルボニル)アルケニル; (ベンジルオキシカルボニル)アルケニル; ((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル; またはフェニルであり、ここで、該フェニルはハロ、シアノ、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、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ベンジルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、Ar⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、およびCONR⁷R⁸からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており; 該フェニルはまた、ハロ; ニトロ; アルキル; シクロアルキル; ハロアルキル; アミノアルキル; ヒドロキシアルキル; アルコキシアルキル; ヒドロキシ; アルコキシ; OR¹⁷; シクロアルコキシ; アミノ; アルキルアミノ; ジアルキルアミノ; アルキルカルボキサミド; アルコキシカルボキサミド; アルコキシアルキルカルボキサミド; 0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル; 0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル; ピリミジニル; ピリミジンジオニル; アミノピリミジニル; インドリル; イソキノリニル; ならびに、ハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、およびフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されており;

20

30

40

50

R²は、水素、ハロ、ニトロ、アミノ、フェニル、またはR⁵R⁶Nであり;

R³は、シアノ、アルコキシカルボニル、(シクロアルキル)オキシカルボニル、(アルキルスルホニル)アミノカルボニル、CONR¹¹R¹²、(R¹¹)(R¹²)NCONH、トリアゾリル、チアゾリル、またはテトラゾリルであり;

R⁴は、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

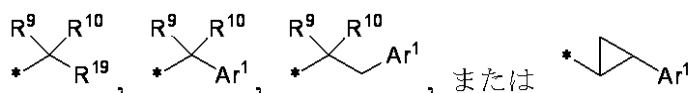
R⁵は、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R⁶は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R⁷は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラニル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルケニルオキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、(CONR¹³R¹⁴)アルキル、(CONR¹³R¹⁴)(ヒドロキシアルキル)アルキル、(CONR¹³R¹⁴)シクロアルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、(ピリジニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェ

ニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

【化 2】



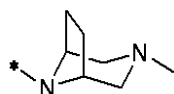
であって;

R^8 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、またはイソインドリニルであって、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、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは0~2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか;または、

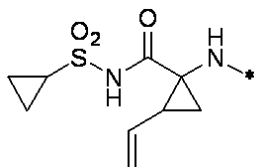
結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ は、

【化 3】



(キヌクリジニル)アミノ、(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、((イミダゾリル)アルキル)(ヒドロキシアルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロペンタニル)アミノ、3H-スピロ(イソベンゾフラニル)ピペリジニル、(ヒドロキシインドニル)アミノ、もしくは

【化 4】



であり;

R^9 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであって;

R^{10} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

R^9 および R^{10} は一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレンであり;

R^{11} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであって;

R^{12} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか;あるいは、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;

R^{13} は、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはチアゾリルであり;

R^{14} は、水素またはアルキルであり;

R^{15} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはベンジルであって;

R^{16} は、水素またはアルキルであるか;あるいは

R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;

R^{17} は、ハロアルキル、シアノアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキ

10

20

30

40

50

ル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(R^{18})アルキル、(Ar^4)アルキル、アルキニル、またはアミノシクロアルキルであり;

R^{18} は、 $CONH_2$ 、 H_2NCONH 、ジベンジルアミノ、フタルイミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここでアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、0~3個のアルキルもしくはアルコキシカルボニル置換基で置換されており;

R^{19} は、シアノ、ヒドロキシアルキル、モルホリニルアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホキサミド、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、(トリアジニル)アミノ、またはアルキニルアミノカルボニルであり;

R^{20} は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり;

R^{21} は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり;

Ar^1 は、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており;

Ar^2 は、フェニル、ビフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはカルボキシから選択される0~2個の置換基で置換されており;

Ar^3 は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、もしくは $CONR^{13}R^{14}$ から選択される0~2個の置換基で置換されており;

Ar^4 は、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、もしくはアルコキシから選択される0~2個の置換基で置換されており;そして、

Ar^5 は、ピロゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されている]

の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R^{20} および R^{21} が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、 R^5R^6N ;(カルボキシ)アルケニル;(アルコキシカルボニル)アルケニル;(ベンジルオキシカルボニル)アルケニル;またはフェニルであり、ここで、該フェニルは、シアノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ベンジルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、テトラヒドロピラニルオキシ、 Ar^5 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、および $CONR^7R^8$ からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており;該フェニルはまた、ハロ;アルキル;ヒドロキシアルキル;アルコキシアルキル;ヒドロキシル;アルコキシ; OR^{17} ;シクロアルコキシ;アミノ;アルキルアミノ;ジアルキルアミノ;アルキルカルボキサミド;アルコキシアルキルカルボキサミド;フラニル;インドリル;イソキノリニ

10

20

30

40

50

ル;0~2個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシ置換基で置換されたピリジニル;0~2個のアルキル置換基で置換されたピラゾリル;および、0~2個のハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、もしくはフェニル置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~1個の置換基で置換されており;

R^2 が、水素、ニトロ、または R^5R^6N であり;

R^3 が、シアノ、アルコキシカルボニル、(シクロアルキル)オキシカルボニル、(アルキルスルホニル)アミノカルボニル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $(R^{11})(R^{12})NCONH$ 、トリアゾリル、チアゾリル、またはテトラゾリルであり;

10

R^4 が、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

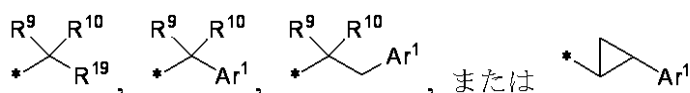
R^5 が、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R^7 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラニル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、 $(CONR^{13}R^{14})$ アルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、(ピリジニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

20

【化5】



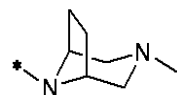
であって;

R^8 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

30

結合した R^7R^8N が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはジヒドロインドリルであって、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、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジメチルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、フェニルは、ハロもしくはアルキルから選択される0~2個の置換基で置換されているか;または、結合した R^7R^8N が、

【化6】



40

(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロペンタニル)アミノ、または(ヒドロキシインダニル)アミノであり;

R^9 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであって;

R^{10} が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

R^9 および R^{10} が、一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、またはペンチレンであり;

R^{11} が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであって;

50

R^{12} が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか;あるいは、
 R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;

R^{13} が、水素、アルキル、シアノアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり;

R^{14} が、水素またはアルキルであり;

R^{15} が、水素またはアルキルであり;

R^{16} が、水素またはアルキルであり;

R^{17} が、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキニル、(R^{18})アルキルまたは(Ar^4)アルキルであり;

R^{18} が、 $CONH_2$ 、ジベンジルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここで、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、アルキルもしくはアルコキシカルボニルから選択される0~3個の置換基で置換されており;

R^{19} が、シアノ、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、または(トリアジニル)アミノであり;

Ar^1 が、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、またはピラジニルであって、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノから選択される0~2個の置換基で置換されており;

Ar^2 が、フェニル、ビフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0~2個の置換基で置換されており;

Ar^3 が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、アルキルもしくはヒドロキシアルキルから選択される0~2個の置換基で置換されており;

Ar^4 が、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0~2個の置換基で置換されており;そして、

Ar^5 が、ピラゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されている、

請求項2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項4】

R^1 が、アルコキシ;(アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ;(アルキルフェニル)アルコキシ;(カルボキシ)アルケニル;((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル;またはフェニルであり、ここで、該フェニルは、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、(カルボキシ)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、(アルキルスルファミド)アルキル、 Ar^5 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、および ONR^7R^8 からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており;該フェニルはまた、ハロ;ニトロ;アルキル;シクロアルキル;ハロアルキル;アミノアルキル;ヒドロキシ;アルコキシ; OR^{17} ;シクロアルコキシ;アミノ;アルコキシカルボキサミド;0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル;0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル;ピリミジニル;ピリミジンジオニル;アミノピリミジニル;インドリル;イソキノリニル;およびハロ、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、もしくはカルボキシアルケニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されており;

R^2 が、水素、ハロ、ニトロ、アミノ、フェニル、または R^5R^6N であり;

R^3 が、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ であり；

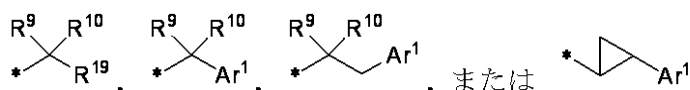
R^4 が、0～2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり；

R^5 が、水素またはアルキルスルホニルであり；

R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり；

R^7 が、水素、アルキル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラン)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルケニルオキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、($\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$)アルキル、($\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$)(ヒドロキシアルキル)アルキル、($\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$)シクロアルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

【化7】

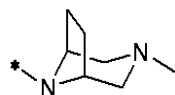


であって；

R^8 が、水素、アルキル、またはアルコキシアルキルであるか；あるいは、

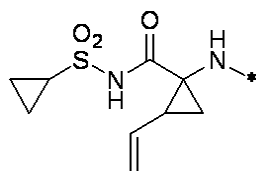
結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、またはイソインドリニルであって、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは、0～2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか；または、結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ は、

【化8】



(キヌクリジニル)アミノ、(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、((イミダゾリル)アルキル)(ヒドロキシアルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロペンタニル)アミノ、3H-スピロ(イソベンゾフラニル)ピペリジニル、(ヒドロキシインドニル)アミノ、もしくは

【化9】



であり；

R^9 が、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキルであって；

R^{10} が、水素またはアルキルであるか；あるいは、

R^9 および R^{10} が、一緒になって、エチレンまたはプロピレンであり；

R^{11} が、アルキルであり；

R^{12} が、水素であり；

R^{13} が、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、またはチアゾリルであり；

R^{14} が、水素またはアルキルであり；

R^{15} が、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはベンジルであって；

R^{16} が、水素であるか；あるいは、

R^{15} および R^{16} が、それらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり；

R^{17} が、ハロアルキル、シアノアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(R^{18})アルキル、(Ar^4)アルキル、アルキニル、またはアミノシクロアルキルであり；

R^{18} が、 $CONH_2$ 、 H_2NCONH 、ジベンジルアミノ、フタルイミド、アミノ、ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここでアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、0～3個のアルキルもしくはアルコキシカルボニル置換基で置換されており；

R^{19} が、シアノ、ヒドロキシアルキル、モルホリニルアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホキサミド、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、(トリアジニル)アミノ、またはアルキニルアミノカルボニルであり；

Ar^1 が、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^2 が、フェニル、ピフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはカルボキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^3 が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、ヒドロキシ、アルキル、もしくは $CONR^{13}R^{14}$ から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^4 が、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、もしくはヒドロキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；そして、

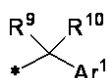
Ar^5 が、ピロゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、アルコキシカルボニル、ベンジルもしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されている、

請求項2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項5】

R^1 が、1個の $CONR^7R^8$ 置換基で置換されており、また0～2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されている、フェニルであり； R^2 が水素、ハロ、または R^5R^6N であり； R^3 が $CONR^{11}R^{12}$ であり； R^4 がモノフルオロフェニルであり； R^5 がアルキルスルホニルであり； R^6 がヒドロキシアルキルであり； R^7 が

【化10】



であり； R^8 が水素であり； R^9 がアルキルであって； R^{10} がアルキルであるか、または R^9 および R^{10} が一緒になってエチレンもしくはプロピレンであり； R^{11} がアルキルであり； R^{12} が水素であり；そして、 Ar^1 がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、またはオキサジアゾリルであって、0～1個のハロもしくはアルキル置換基で置換されている、請求項2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項6】

10

20

30

40

50

R¹が、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、(カルボキシ)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコシカルボキサミド、(アルキルスルファミド)アルキル、Ar⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、およびCONR⁷R⁸からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されたフェニルであり;ここで、該フェニルはまた、ハロ;ニトロ;アルキル;シクロアルキル;ハロアルキル;アミノアルキル;ヒドロキシ;アルコキシ;OR¹⁷;シクロアルコキシ;アミノ;アルコシカルボキサミド;0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル;0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル;ピリミジニル;ピリミジンジオニル;アミノピリミジニル;インドリル;イソキノリニル;およびハロ、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、もしくはカルボキシアルケニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項7】

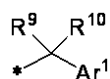
R¹が、1個のCONR⁷R⁸置換基で置換されており、また0~2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されている、フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R⁷が

20

【化11】



であって、R⁹およびR¹⁰のうちの少なくとも1つが水素でない、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド;

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

30

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド;

5-(3-フルオロ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)

50

シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;
2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5
-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミ
ド
2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5
-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド
;および、
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)フェ
ニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カ
ルボキサミド

10

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項10】

請求項1に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含有する組成物。

【請求項11】

治療上有効な量の請求項1に記載の化合物を患者に投与することを含む、C型肝炎感染症の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

20

(関連出願の相互参照)

本出願は、2008年9月11日に出願された米国仮特許出願第61/096,005号の利益を主張する。

【技術分野】

【0002】

(発明の背景)

本発明は概して、C型肝炎ウイルス(HCV)に対する活性を有し、HCVに感染した患者の治療に有用である、式Iの新規化合物およびその塩に関する。本発明はまた、これら化合物を用いた組成物および方法にも関する。

【背景技術】

30

【0003】

C型肝炎ウイルス(HCV)は主要なヒト病原体であり、世界中で推定1億7千万人が感染しており-これはヒト免疫不全ウイルス1型による感染数のおよそ5倍である。これらHCV感染者のかなりの割合が、肝硬変および肝細胞癌を含む重篤な進行性肝疾患を発症する(非特許文献1)。

【0004】

HCVはプラス鎖RNAウイルスである。5'非翻訳領域における推定アミノ酸配列および広範な類似性の比較に基づいて、HCVはフラビウイルス科の独立した属として分類されている。フラビウイルス科の全てのメンバーは、単一の連続したオープンリーディングフレームの翻訳を介して全ての公知のウイルス-特異的タンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含有するエンベロープに包まれたビリオンを有する。

40

HCVゲノム全体にわたって、ヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列内に、かなりの多様性が見いだされる。少なくとも6つの主要な遺伝子型がキャラクタライズされており、50を超えるサブタイプが記載されている。HCVの主要な遺伝子型は世界的な分布において異なっており、病原性および治療法における遺伝子型の影響の可能性についての多くの研究にもかかわらず、HCVの遺伝的多様性の臨床的意義は依然として捉えにくい。

【0005】

一本鎖HCV RNAゲノムは約9500ヌクレオチド長であり、約3000のアミノ酸である単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテア

50

ーゼにより複数の部位で切断され、構造タンパク質および非構造(NS)タンパク質を生じる。HCVの場合、成熟非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによりもたらされる。1つめのものはメタロプロテアーゼであり、NS2-NS3接合部を切断すると考えられており；2つめは、NS3のN-末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼ(NS3プロテアーゼとも言う)であり、NS3の下流、すなわちNS3-NS4A切断部位においてシスで、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位についてトランスでの両方における以降の切断の全てを仲介する。該NS4Aタンパク質は複数の機能を果たすと思われる、NS3プロテアーゼの補助因子として作用し、NS3および他のウイルスのレプリカーゼ成分の膜局在をおそらく補助している。NS3タンパク質とNS4Aとの複合体形成は、イベントの進行、全ての部位におけるタンパク質分解効率の増強に必要であると思われる。該NS3タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼ活性を示す。NS5B(HCVポリメラーゼとも言う)は、HCVの複製に関与するRNA-依存性RNAポリメラーゼである。HCV NS5Bタンパク質は“Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides”(非特許文献2および非特許文献3)に記載されている。

10

【0006】

現在、最も有効なHCVの治療法は、 α -インターフェロンとリバビリンの組み合わせを用いており、40%の患者において持続的効果をもたらしている(非特許文献4)。最近の臨床結果は、ペグ α -インターフェロンが単独療法としては未修飾の α -インターフェロンよりも優れていることを示す(非特許文献5)。しかしながら、ペグ α -インターフェロンとリ

20

バビリンの組み合わせを含む実験的な治療レジメンでも、かなりの割合の患者において、ウイルス量の持続的な減少が認められない。従って、HCV感染症の治療に対するさらなる有効な治療法の開発が明確にかつ切実に必要とされている。

HCV NS5B阻害剤であるHCV-796は、患者におけるHCV RNAレベルを減少させる能力を示した。単一の剤として化合物を用いた治療の場合、ウイルスのRNAレベルは投与の間に一時的に減少した後リバウンドしたが、しかしインターフェロンおよびリバビリンの形態である標準的治療と組み合わせた場合、レベルはより確実に低下した。この化合物の開発は、拡大投与の組み合わせレジメンの間に見られた肝毒性のため、中断されていた。特許文献1および対応する特許文献2に、HCV-796クラスの化合物が記載されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第7,265,152号

【特許文献2】PCT特許出願WO 2004/041201 A2

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Lauer, G.M. et al., N. Engl. J. Med., 345:41-52 (2001)

【非特許文献2】Bressanelli, S. et al., J. Virol., 3482-3492 (2002)

【非特許文献3】Defrancesco et al., Clinics in Liver Disease, 7:211-242 (2003)

【非特許文献4】Poynard, T. et al., Lancet, 352:1426-1432 (1998)

40

【非特許文献5】Zeuzem, S. et al., N. Engl. J. Med., 343:1666-1672 (2000)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は技術的利点をもたらし、例えば、該化合物は新規であり、C型肝炎に対して有効である。また、該化合物は、例えば、それらの作用メカニズム、結合メカニズム、阻害効果、標的選択性、溶解性、安全性プロファイルまたは生物学的利用能のうちの1つ以上に関して、医薬用途における利点をもたらす。

【課題を解決するための手段】

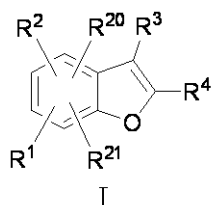
【0010】

50

(発明の説明)

本発明の一態様は、式I:

【化1】



[R¹は、R⁵R⁶N; アルコキシ; (アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ; (アルキルフェニル)アルコキシ; (カルボキシ)アルケニル; (アルコキシカルボニル)アルケニル; (ベンジルオキシカルボニル)アルケニル; ((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル; またはフェニルであり、ここで、該フェニルはハロ、シアノ、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、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ベンジルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、Ar⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、およびCONR⁷R⁸からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており; 該フェニルはまた、ハロ; ニトロ; アルキル; シクロアルキル; ハロアルキル; アミノアルキル; ヒドロキシアルキル; アルコキシアルキル; ヒドロキシ; アルコキシ; OR¹⁷; シクロアルコキシ; アミノ; アルキルアミノ; ジアルキルアミノ; アルキルカルボキサミド; アルコキシカルボキサミド; アルコキシアルキルカルボキサミド; 0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル; 0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル; ピリミジニル; ピリミジンジオニル; アミノピリミジニル; インドリル; イソキノリニル; またはハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されており;

R²は、水素、ハロ、ニトロ、アミノ、フェニル、またはR⁵R⁶Nであり;

R³は、シアノ、アルコキシカルボニル、(シクロアルキル)オキシカルボニル、(アルキルスルホニル)アミノカルボニル、CONR¹¹R¹²、(R¹¹)(R¹²)NCONH、トリアゾリル、チアゾリル、またはテトラゾリルであり;

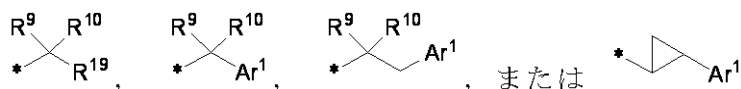
R⁴は、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

R⁵は、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R⁶は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R⁷は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラニル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルケニルオキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、(CONR¹³R¹⁴)アルキル、(CONR¹³R¹⁴)(ヒドロキシアルキル)アルキル、(CONR¹³R¹⁴)シクロアルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、(ピリジニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、Ar²、Ar³、

【化 2】



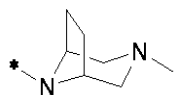
であるか;

R^8 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

結合した R^7R^8N は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、またはイソインドリニルであって、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、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは0~2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか;または、

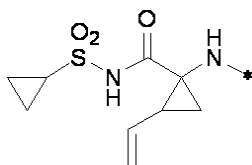
結合した R^7R^8N は、

【化 3】



(キヌクリジニル)アミノ、(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、((イミダゾリル)アルキル)(ヒドロキシアルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロペンタニル)アミノ、3H-スピロ(イソベンゾフラニル)ピペリジニル、(ヒドロキシインドニル)アミノ、もしくは

【化 4】



であり;

R^9 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;

R^{10} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

R^9 および R^{10} は一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレンであり;

R^{11} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか;

R^{12} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか;あるいは、

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;

R^{13} は、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはチアゾリルであり;

R^{14} は、水素またはアルキルであり;

R^{15} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはベンジルであるか;

R^{16} は、水素またはアルキルであるか;あるいは、

R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;

R^{17} は、ハロアルキル、シアノアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(R^{18})アルキル、(Ar^4)アルキル、アルキニル

、またはアミノシクロアルキルであり；

R^{18} は、 CONH_2 、 H_2NCONH 、ジベンジルアミノ、フタルイミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここでアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、0～3個のアルキルもしくはアルコキシカルボニル置換基で置換されており；

R^{19} は、シアノ、ヒドロキシアルキル、モルホリニルアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホキサミド、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、(トリアジニル)アミノ、またはアルキニルアミノカルボニルであり；

R^{20} は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

R^{21} は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

Ar^1 は、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^2 は、フェニル、ビフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはカルボキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^3 は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニル (pyrizinyl) であって、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、もしくは $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^4 は、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、もしくはアルコキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；そして、

Ar^5 は、ピロゾリル (pyrrozoilyl)、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されている]

の化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0011】

本発明の別の態様は、 R^{20} および R^{21} が水素である式Iの化合物である。

【0012】

本発明の別の態様は、式I

[式中、

R^1 は、 R^5R^6N ；(カルボキシ)アルケニル；(アルコキシカルボニル)アルケニル；(ベンジルオキシカルボニル)アルケニル；またはフェニルであり、ここで、該フェニルは、シアノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ベンジルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、テトラヒドロピラニルオキシ、 Ar^5 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}$ 、 R^{16} 、および CONR^7R^8 からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されており；該フェニルはまた、ハロ；アルキル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；ヒドロキシル；アルコキシ； OR^{17} ；シクロアルコキシ；アミノ；アルキルアミノ；ジアルキルアミノ；アルキルカ

10

20

30

40

50

ルボキサミド;アルコキシアルキルカルボキサミド;フラニル;インドリル;イソキノリニル;
0~2個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシ置換基で置換されたピリジ
ニル;0~2個のアルキル置換基で置換されたピラゾリル;および0~2個のハロ、アルキル、
シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、
カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジ
アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、もしくは
フェニル置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~1個の置換基で置換さ
れており;

R^2 は、水素、ニトロ、または R^5R^6N であり;

R^3 は、シアノ、アルコキシカルボニル、(シクロアルキル)オキシカルボニル、(アルキル
スルホニル)アミノカルボニル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $(R^{11})(R^{12})NCONH$ 、トリアゾリル、チアゾリ
ル、またはテトラゾリルであり;

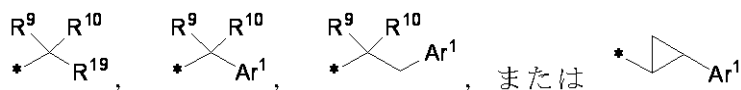
R^4 は、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

R^5 は、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアルキルスル
ホニルであり;

R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒド
ロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキサアルキル、アミノアルキル、(アルキルア
ミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
キル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒド
ロフラニル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アル
コキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、 $(CONR^{13}R^{14})$
アルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、(ピリジニル)ア
ルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

【化5】

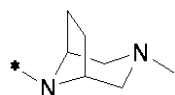


であるか;

R^8 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;ある
いは、

結合した R^7R^8N は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホ
リニル、またはジヒドロインドリルであって、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、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジメチルカ
ルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、
もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、フェニルは
ハロもしくはアルキルから選択される0~2個の置換基で置換されているか;または、
結合した R^7R^8N は

【化6】



(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、(アルキ
ルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シ
クロペンタニル)アミノ、もしくは(ヒドロキシインダニル)アミノであり;

R^9 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;

R^{10} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;ある
いは、

R^9 および R^{10} は一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、またはペンチレンであ
り;

10

20

30

40

50

R^{11} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか；
 R^{12} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか；あるいは、
 R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、
 ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり；
 R^{13} は、水素、アルキル、シアノアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；
 R^{14} は、水素またはアルキルであり；
 R^{15} は、水素またはアルキルであり；
 R^{16} は、水素またはアルキルであり；
 R^{17} は、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキニル、(R^{18})アルキル
 または(Ar^4)アルキルであり；
 R^{18} は、 $CONH_2$ 、ジベンジルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチ
 ジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここ
 で、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは
 アルキルもしくはアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されてお
 り；
 R^{19} は、シアノ、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ
 、(チアジアゾリル)アミノ、または(トリアジニル)アミノであり；
 R^{20} および R^{21} は、水素であり；
 Ar^1 は、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、またはピラジニ
 ルであって、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、もし
 くはジアルキルアミノから選択される0～2個の置換基で置換されており；
 Ar^2 は、フェニル、ピフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、
 ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；
 Ar^3 は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニル
 であって、アルキルもしくはヒドロキシアルキルから選択される0～2個の置換基で置換さ
 れており；
 Ar^4 は、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、
 ハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0～2個の置換基で置
 換されており；そして、
 Ar^5 は、ピロゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、カル
 ボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置
 換基で置換されている]
 の化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0013】

本発明の別の態様は、式I

[式中、

R^1 は、アルコキシ；(アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ；(アルキルフェニル)アルコ
 キシ；(カルボキシ)アルケニル；((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル；ま
 たはフェニルであり、ここで、該フェニルは、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、
 ヒドロキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、
 テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、(カルボキシ)アルケ
 ニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、(アルキルスルファミド)アル
 キル、 Ar^5 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、および $CONR^7R^8$ からなる群から選択される1～2個の置換基で置
 換されており；該フェニルはまた、ハロ；ニトロ；アルキル；シクロアルキル；ハロアルキル；
 アミノアルキル；ヒドロキシ；アルコキシ； OR^{17} ；シクロアルコキシ；アミノ；アルコキシカル
 ボキサミド；0～2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾ
 リル；0～2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアル
 キルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル；ピリミジニル；ピリミジンジオニ
 ル；アミノピリミジニル；インドリル；イソキノリニル；およびハロ、シアノアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アミノカルボ

ニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、もしくはカルボキシアルケニルから選択される0～2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、アミノ、フェニル、または R^5R^6N であり；

R^3 は、 $CONR^{11}R^{12}$ であり；

R^4 は、0～2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり；

R^5 は、水素またはアルキルスルホニルであり；

R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり；

R^7 は、水素、アルキル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラン)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルケニルオキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、($CONR^{13}R^{14}$)アルキル、($CONR^{13}R^{14}$)(ヒドロキシアルキル)アルキル、($CONR^{13}R^{14}$)シクロアルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

10

【化7】



20

であるか；

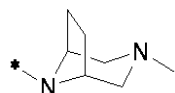
R^8 は、水素、アルキル、またはアルコキシアルキルであるか；あるいは、

結合した R^7R^8N は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、またはイソインドリニルであって、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、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは0～2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか；または、

30

結合した R^7R^8N は、

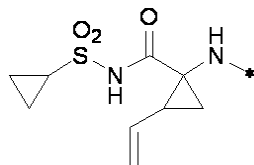
【化8】



(キヌクリジニル)アミノ、(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、((イミダゾリル)アルキル)(ヒドロキシアルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロペンタニル)アミノ、3H-スピロ(イソベンゾフラン)ピペリジニル、(ヒドロキシインドニル)アミノ、もしくは

40

【化9】



であり；

R^9 は、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキルであるか；

R^{10} は、水素またはアルキルであるか；あるいは、

R^9 および R^{10} は一緒になって、エチレンまたはプロピレンであり；

R^{11} は、アルキルであり；

50

R¹²は、水素であり；

R¹³は、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、またはチアゾリルであり；

R¹⁴は、水素またはアルキルであり；

R¹⁵は、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはベンジルであるか；

R¹⁶は、水素であるか；あるいは、

R¹⁵およびR¹⁶はそれらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり；

R¹⁷は、ハロアルキル、シアノアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(R¹⁸)アルキル、(Ar⁴)アルキル、アルキニル、またはアミノシクロアルキルであり；

R¹⁸は、CONH₂、H₂NCONH、ジベンジルアミノ、フタルイミド、アミノ、ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここで、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、0～3個のアルキルもしくはアルコキシカルボニル置換基で置換されており；

R¹⁹は、シアノ、ヒドロキシアルキル、モルホリニルアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホキサミド、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、(トリアジニル)アミノ、またはアルキニルアミノカルボニルであり；

R²⁰およびR²¹は、水素であり；

Ar¹は、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar²は、フェニル、ピフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはカルボキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar³は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、ヒドロキシ、アルキル、もしくはCONR¹³R¹⁴から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar⁴は、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、もしくはヒドロキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；そして、

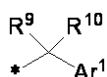
Ar⁵は、ピラゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されている]

の化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0014】

本発明の別の態様は、R¹が、1個のCONR⁷R⁸置換基で置換されており、また0～2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されている、フェニルであり；R²が水素、ハロ、またはR⁵R⁶Nであり；R³がCONR¹¹R¹²であり；R⁴がモノフルオロフェニルであり；R⁵がアルキルスルホニルであり；R⁶がヒドロキシアルキルであり；R⁷が

【化10】



であり；R⁸が水素であり；R⁹がアルキルであるか；R¹⁰がアルキルであるか、またはR⁹および

R^{10} が一緒になってエチレンもしくはプロピレンであり; R^{11} がアルキルであり; R^{12} が水素であり; R^{20} および R^{21} が水素であり; Ar^1 がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、またはオキサジアゾリルであって、0~1個のハロもしくはアルキル置換基で置換されている、式Iの化合物、または医薬的に許容されるその塩である。

【0015】

本発明の別の態様は、 R^1 が、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、(カルボキシ)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、(アルキルスルファミド)アルキル、 Ar^5 、 S $O_2NR^{15}R^{16}$ 、および $CONR^7R^8$ からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されたフェニルであり;ここで該フェニルはまた、ハロ;ニトロ;アルキル;シクロアルキル;ハロアルキル;アミノアルキル;ヒドロキシ;アルコキシ; OR^{17} ;シクロアルコキシ;アミノ;アルコキシカルボキサミド;0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル;0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル;ピリミジニル;ピリミジンジオニル;アミノピリミジニル;インドリル;イソキノリニル;および、ハロ、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、もしくはカルボキシアルケニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されている、式Iの化合物である。

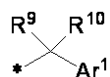
【0016】

本発明の別の態様は、 R^1 が、1個の $CONR^7R^8$ 置換基で置換されており、また0~2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されている、フェニルである、式Iの化合物である。

【0017】

本発明の別の態様は、 R^7 が

【化11】



であって、 R^9 および R^{10} うちの少なくとも1つが水素でない、式Iの化合物である。

【0018】

本発明の別の態様は、 R^2 が R^5R^6N である式Iの化合物である。

【0019】

本発明の別の態様は、 R^3 が $CONR^{11}R^{12}$ である、式Iの化合物である。

【0020】

本発明の別の態様は、 R^4 がフェニルまたはモノフルオロフェニルである、式Iの化合物である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

他に特に定めのない限り、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」は、1~6個の炭素から成る直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有する2~6個の炭素から成る直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3~7個の炭素から成る単環式環系を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」および置換アルキル部分を有する他の用語には、アルキル部分について1~6個の炭素原子から成る直鎖および分枝鎖異性体が含まれる。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」には、モノハロ置換アルキルからペルハロ置換アルキルまでの全てのハロゲン化異性体が含まれる。「アリール」には、炭素環式およびヘテロ環式の芳香族置換基が含まれる。括弧 (Parenthetical) および複数の括弧 (multiparenthetical)

c) でくくられた用語は、当業者に対して結合関係を明確にすることを目的としている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、置換基Rでさらに置換されたアルキル置換基を意味する。

【0022】

化学構造式描画によって、複数の環系(例えば二環式環系)上の様々な位置で結合するように表される置換基は、それらが付加するように描かれた位置で環に結合することが意図される。例えば、式Iの置換基 R^1 および R^2 は、フラン環ではなく式Iのベンゼン環に結合することが意図される。

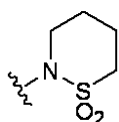
【0023】

エチレンは、エタンジイルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を意味し;プロピレンは、プロパンジイルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を意味し;ブチレンは、ブタンジイルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を意味し;ペンチレンは、ペタンジイルまたは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を意味する。

【0024】

ジオキソチアジニルは、

【化12】



を意味する。

【0025】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、 Ar^4 、もしくは Ar^5 を含むいずれの変数のいずれの範囲は、いずれの他の変数の範囲と独立して用いることができる。

【0026】

本発明には、該化合物の全ての医薬的に許容される塩形態が含まれる。医薬的に許容される塩は、対イオンが化合物の生理活性または毒性に有意に寄付せず、したがって薬理学的同等物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いて通常の有機技術によって製造することができる。いくつかのアニオン塩形態には、酢酸塩、アシストレート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩 (glucuronate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノホエート (xinofoate) が含まれる。いくつかのカチオン塩形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4-フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩が挙げられる。

【0027】

本発明の化合物のいくつかは、不斉炭素原子を有している。本発明には、エナンチオマーおよびジアステレオマー並びに立体異性体の混合物(例えばラセミ体)を含む、全ての立体異性体が含まれる。いくつかの立体異性体は、当分野で公知の方法を用いて製造することができる。該化合物の立体異性体の混合物および関連する中間体は、当分野で公知の方法に従って、個々の異性体に分離することができる。

【0028】

本発明は、本発明の化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体としてジウテリウムおよびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体としては ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は一般に、当業者に公知の通常の技法によってか、または本明細書に記載されたものと類似した方法によって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用い

10

20

30

40

50

て、製造することができる。そのような化合物は、例えば、生物活性の決定における標準物質および試薬として、様々な使用可能性を有しうる。安定な同位体の場合、そのような化合物は、生物学的、薬理的、または薬物動態学的特性を都合よく修飾する能力を有しうる。

【0029】

(合成方法)

該化合物は、以下に記載の方法を含み、当分野の技術範囲内の改変を含む、当分野において公知の方法により製造され得る。いくつかの試薬および中間体が当分野において公知である。他の試薬および中間体は、容易に入手可能な物質を用いて、当分野で公知の方法により製造することができる。化合物の合成を説明するために用いられる変数(例えば、番号付けされた「R」置換基)は、製造方法を説明することのみを意図しており、特許請求の範囲または本明細書の他の項において用いられる変数と混同されない。以下の方法は、例示目的であって、本発明の範囲を制限することを意図しない。

10

【0030】

スキームにおいて用いられる略語は一般に、当分野で用いられる慣習に従う。本明細書および実施例において用いられる化学的略語は以下の通り定義する: 「NaHMDS」はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド; 「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド; 「MeOH」はメタノール; 「NBS」はN-ブロモスクシンイミド; 「Ar」はアリール; 「TFA」はトリフルオロ酢酸; 「LAH」は水素化リチウムアルミニウム; 「BOC」、「DMSO」はジメチルスルホキシド; 「h」は時間; 「rt」は室温または保持時間(状況により決定される); 「min」は分; 「EtOAc」は酢酸エチル; 「THF」はテトラヒドロフラン; 「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸; 「Et₂O」はジエチルエーテル; 「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン; 「DCE」は1,2-ジクロロエタン; 「ACN」はアセトニトリル; 「DME」は1,2-ジメトキシエタン; 「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物; 「DIEA」はジイソプロピルエチルアミン、 「Nf」はCF₃(CF₂)₃SO₂-; および 「TMOF」はオルトギ酸トリメチル。

20

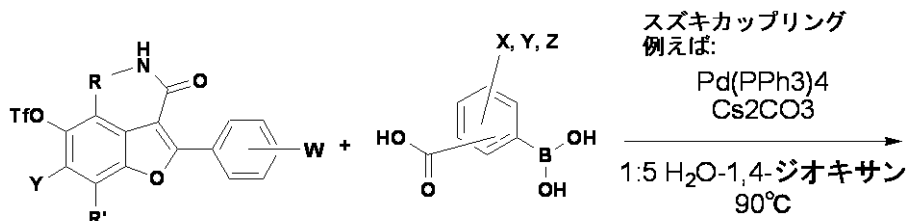
【0031】

スキーム1に示すとおり、いくつかの本発明の化合物は、ベンゾフラントリフレートもしくはハライドを、置換されたフェニルボロン酸(いくつかの例はカルボン酸もしくはカルボン酸エステルを含む)にカップリングさせることによって製造される。他のカップリング技法および条件もまた、他の炭素-炭素結合形成反応として当分野で公知である。当分野で公知の方法によって、酸およびエステルがアミドに変換されうる。

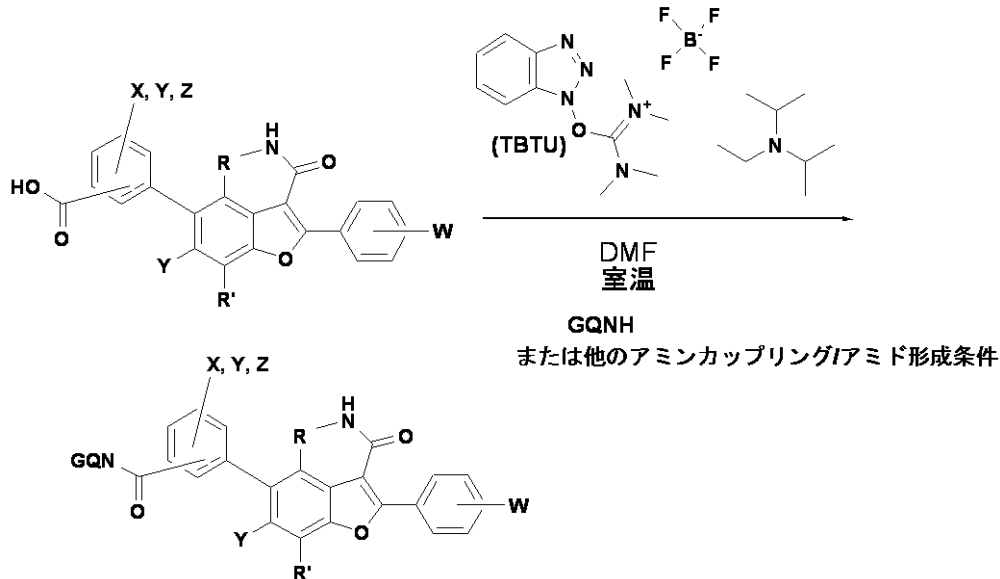
30

スキーム1

【化 1 3】



Y = Hか、請求項 1 に記載の他の置換基か、NO₂またはNR₁R₂



10

20

【0032】

スキーム2は、スキーム1の1つの具体例を表す。

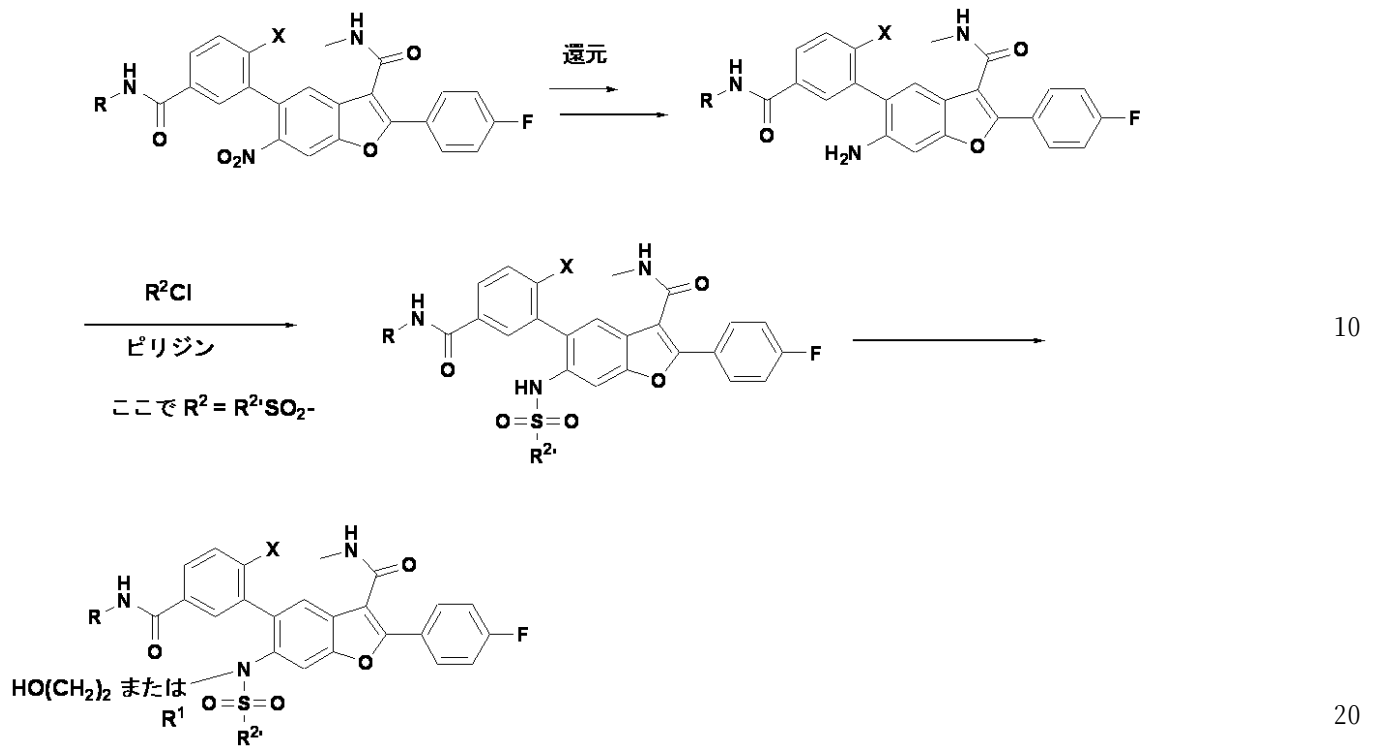
【0033】

スキーム2に示すとおり、ベンゾフラン環上のニトロ基を還元し、得られたアミノ基を、公知の化学を用いて官能化させてもよい。例えば、スルホニルクロリドとの反応を介してか、あるいはビス スルホンアミドを製造した後に選択的に加水分解することによって、該アミンをモノスルホンアミドに変換してもよい。該モノスルホンアミドを、単純なアルキルかまたは官能化されたアルキルのいずれかを用いて再度アルキル化してもよい。スキーム3において、ヒドロキシエチル (hydroxyl ethyl) 基を、シリル保護基の酸性除去 (acidic removal) を介してアンマスクする。

30

スキーム2

【化 1 4】

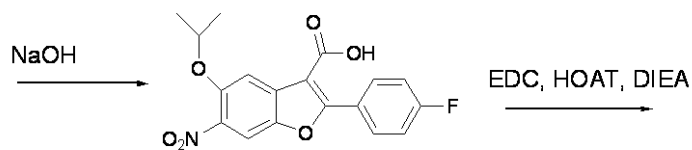
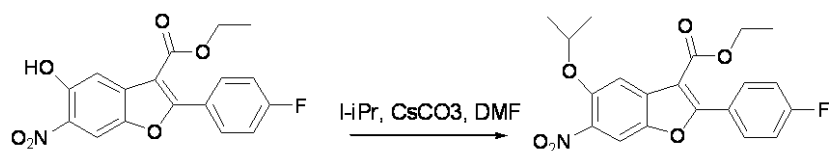


【0034】

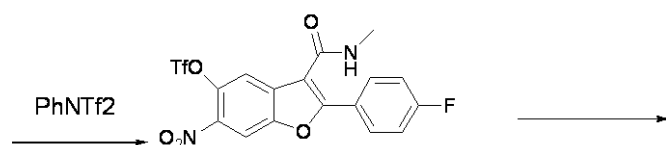
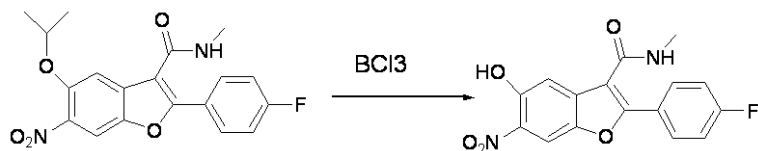
スキーム3は、いくつかの本発明の化合物の製造に用いることができる、共通中間体1および2と名付けられた2つの中間体の製造を表す。イソプロピル基を用いてC5ヒドロキシ基を一時的にマスクすることにより、エチルエステルからメチルアミドを製造することができる。前述の通りアミンを酸にカップリングさせた後、より上級の共通中間体2によって、スルホンアミドの官能化、酸脱保護、およびいくつかのアミド化合物の形成が可能となる。

スキーム3

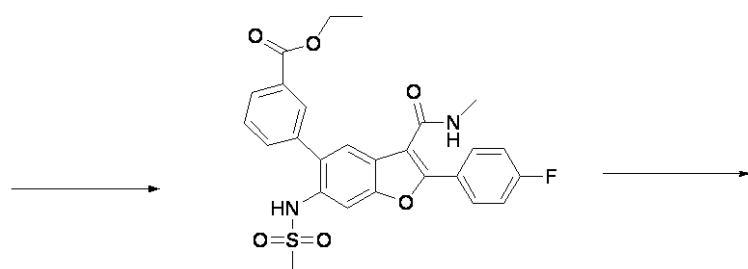
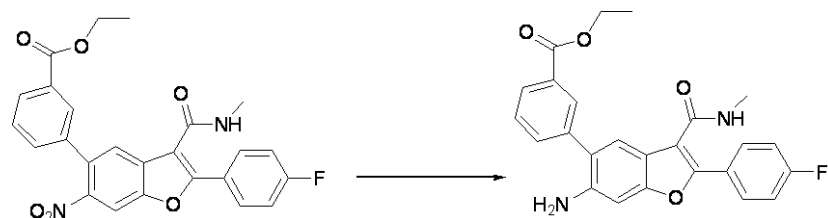
【化 1 5】



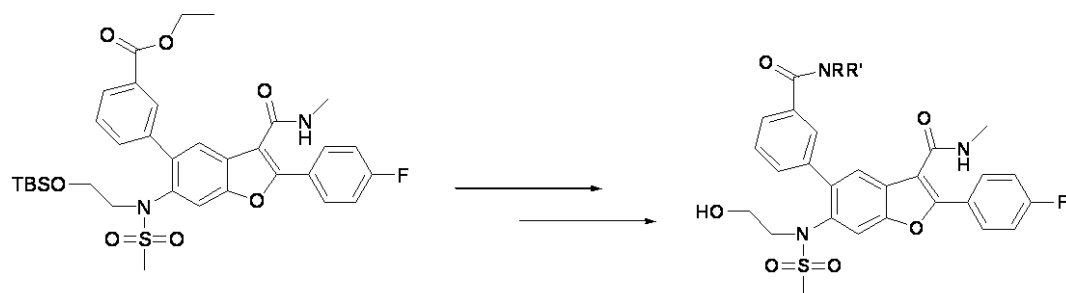
10



20



30



40

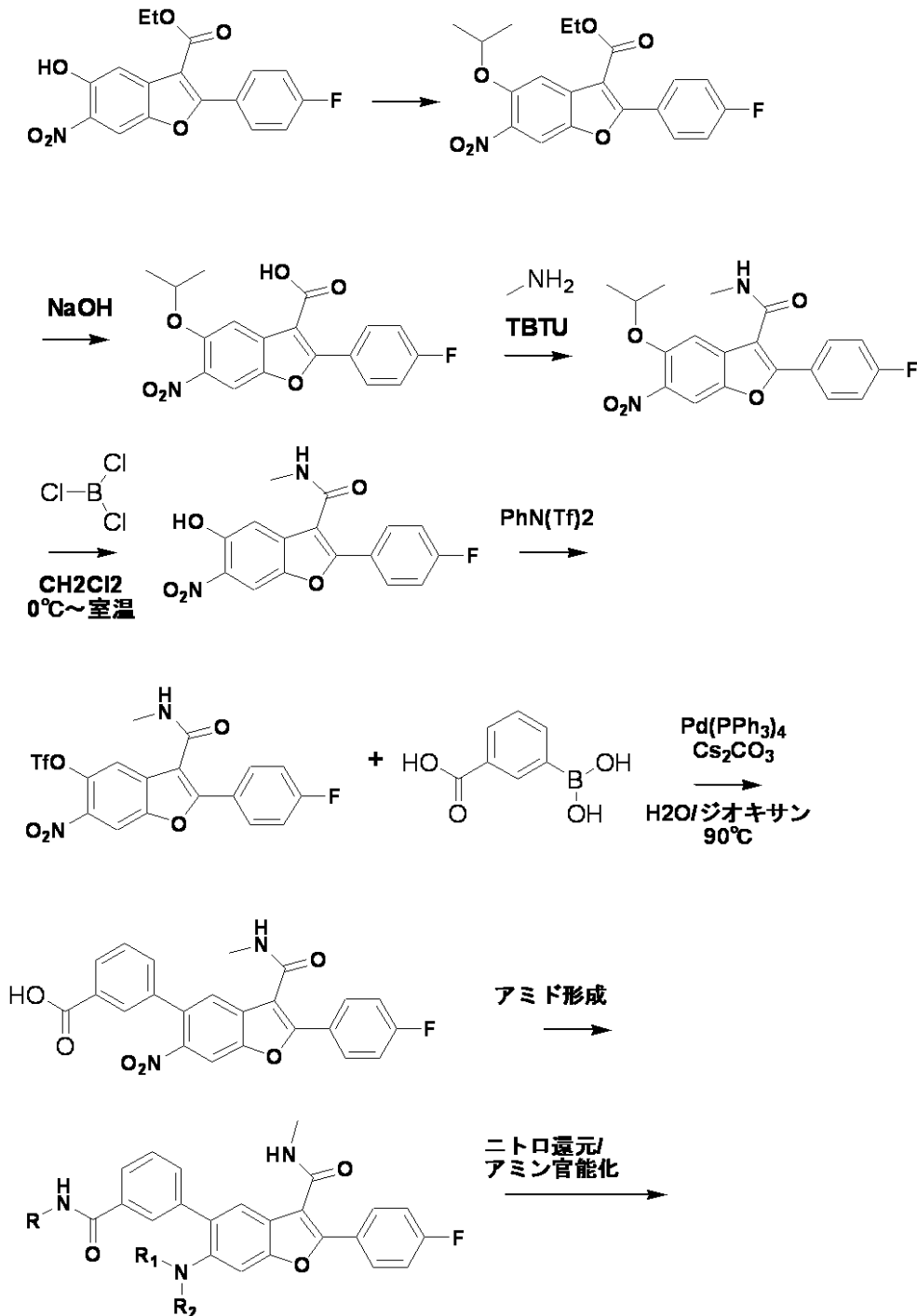
【0035】

スキーム4は、記載の化合物のうちのいくつかを製造するため、ならびにアミド形成の後にニトロ還元およびアミン官能化を可能とする別の共通中間体3を得るためのいくつかの条件を表す。

スキーム4

50

【化 1 6】



10

20

30

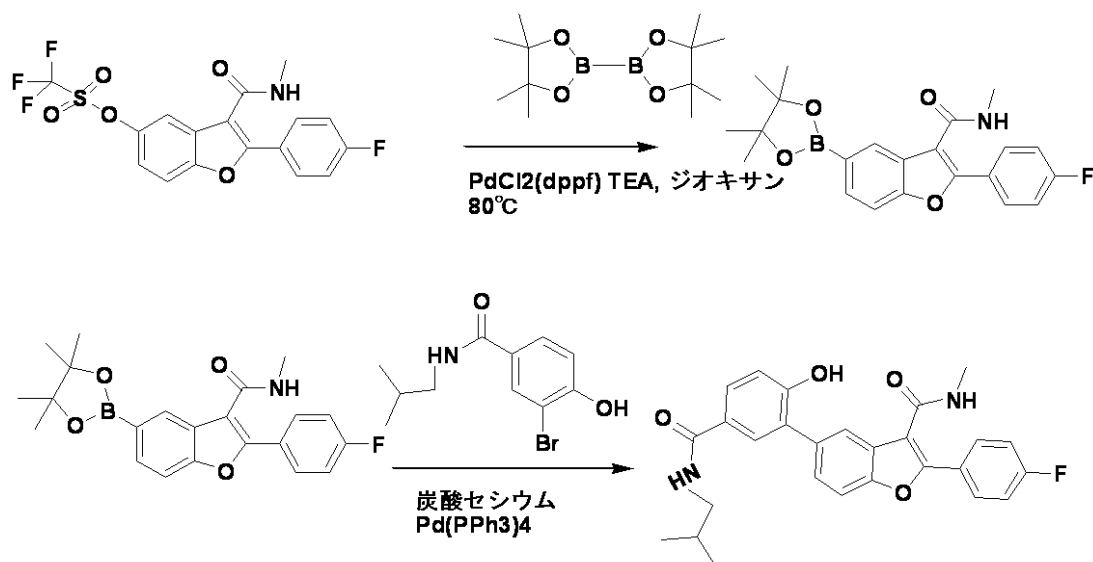
【0036】

スキーム5は、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド（その中のホウ素はベンゾフランに結合された後、アリール部分を含むトリフレートまたはハロゲンにカップリングされる）を製造することによる、いくつかの化合物の製造方法を説明する。

スキーム5

40

【化 17】



10

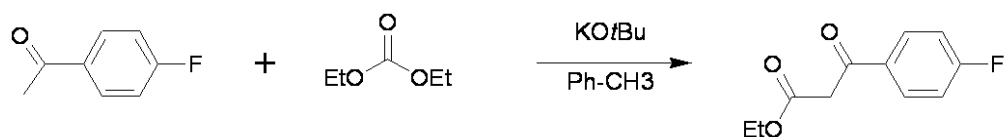
【0037】

スキーム6は官能化ベンゾフランの製造を示し、スキーム7は窒素官能基 (functionality) の組み込みに関する1つの方法を示し、それをその後、前述のスキームに記載された通り官能化することができる。

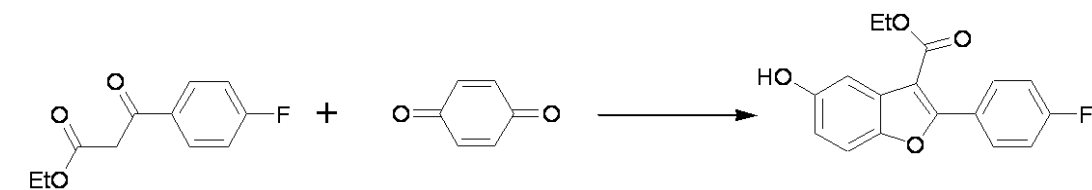
20

スキーム6

【化 18】

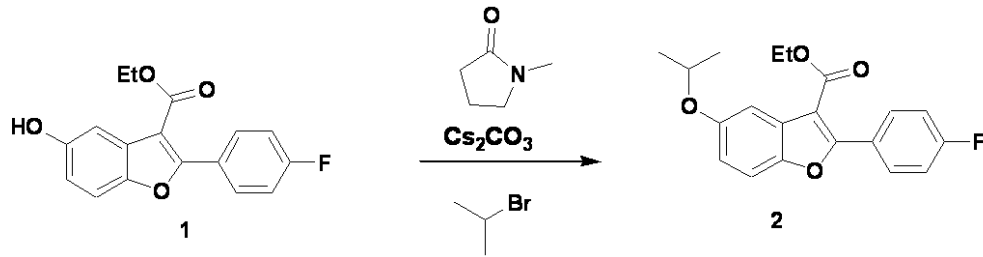


30

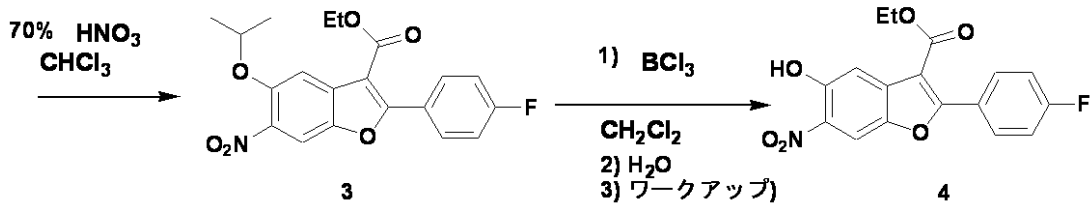


スキーム7

【化 19】



10

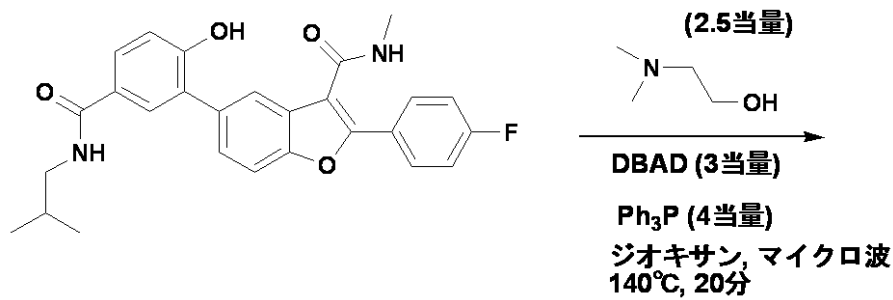


【0038】

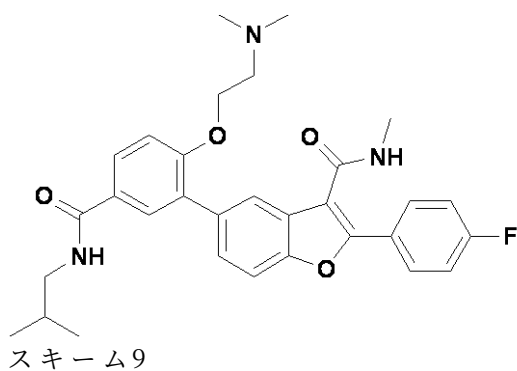
スキーム8は、遊離フェノールのOH基を用いていくつかのエーテル化合物を形成することができることを説明する。スキーム9は、アルキル化試薬の反応性に応じて穏やかもしくはより厳しい条件下において、エーテルを形成するためのアルキル化を提示する。

スキーム8

【化 20】



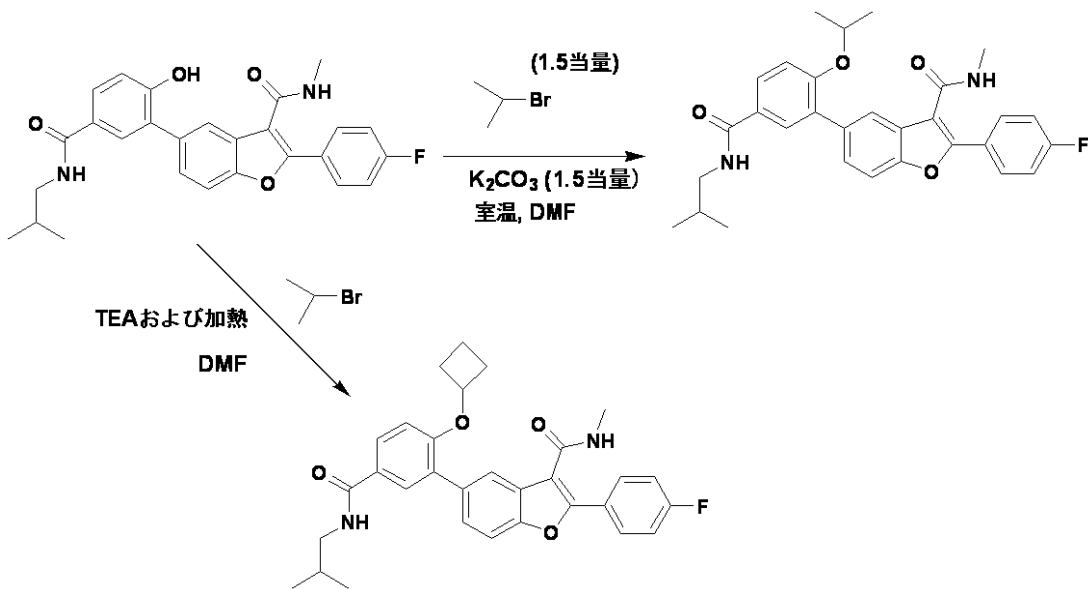
30



スキーム9

40

【化 2 1】



10

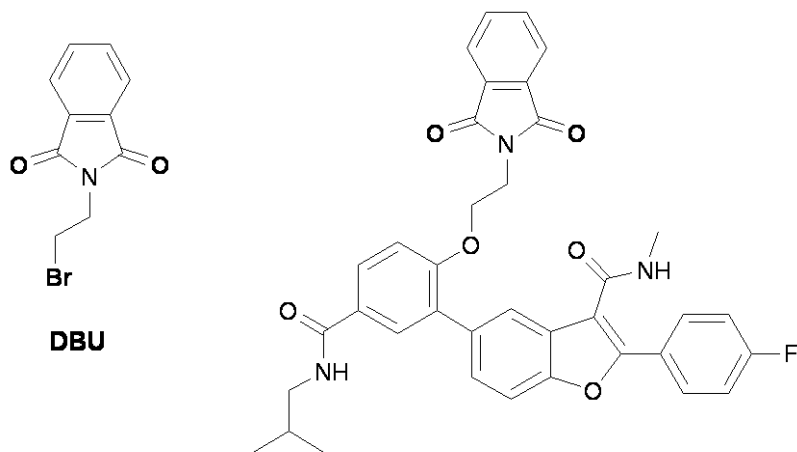
【0039】

スキーム10は、保護されたアミンを有するエーテルが結合された後、続いてフタルイミドを脱保護し、遊離アミンを遊離し、それを本発明の化合物に組入れるかまたはさらなる標準的な化学を介して誘導体化して、第二級もしくは第三級のアミンもしくはアミドもしくはスルホンアミドを得ることができる方法を示す。

20

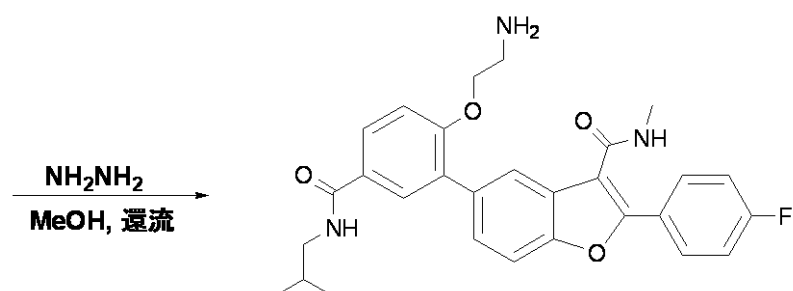
スキーム10

【化 2 2】



30

40



【0040】

(生物学的方法)

該化合物は、以下のHCV RdRpアッセイにおいて決定されるように、HCV NS5Bに対する活性を示した。

50

【0041】

HCV NS5B RdRpクローニング、発現、および精製

HCVのNS5Bタンパク質、遺伝子型1bをコードするcDNAをpET21a発現ベクターにクローニングした。該タンパク質を18個のアミノ酸のC-末端切断で発現させ、溶解性を増強した。大腸菌コンピテント細胞株BL21(DE3)を、該タンパク質の発現に用いた。培養物が600 nmで吸光度2.0になるまで、37℃で～4時間培養した。該培養物を20℃に冷却し、1 mM IPTGで誘導した。新鮮なアンピシリンを最終濃度50 μg/mlに添加し、該細胞を終夜20℃で増殖させた。

【0042】

細胞ペレット(3L)を溶解して精製し、15～24 mgの精製NS5Bを得た。該溶解バッファーは、20 mM トリス-HCl、pH 7.4、500 mM NaCl、0.5% トリトンX-100、1 mM DTT、1mM EDTA、20% グリセロール、0.5 mg/ml リゾチーム、10 mM MgCl₂、15 μg/ml デオキシリボヌクレアーゼI、およびComplete TM protease inhibitor tablets(Roche)から成る。該溶解バッファーの添加後、凍結させた細胞ペレットを、組織ホモジナイザーを用いて再懸濁した。サンプルの粘稠性を減少させるために、溶解物のアリコート、Branson超音波処理器に接続したマイクロチップを用いて氷上で超音波処理した。超音波処理した溶解物を4℃で1時間、100,000 x gで遠心分離し、0.2 μm フィルターユニット(CORNING (登録商標))を通して濾過した。

【0043】

該タンパク質を、3つの連続したクロマトグラフィー工程:Heparin sepharose CL-6B、polyU sepharose 4B、およびHITRAP (登録商標) SP sepharose(Pharmacia)を用いて精製した。該クロマトグラフィーバッファーは溶解バッファーと同じであるが、リゾチーム、デオキシリボヌクレアーゼI、MgCl₂またはプロテアーゼインヒビターを含まず、バッファーのNaCl濃度はカラムへのタンパク質の充填要件に従って調節した。カラムの種類に応じて5～50のカラム容積の様々な長さの各カラムを、NaClグラジエントで溶出した。最終クロマトグラフィー工程の後、得られた酵素の純度はSDS-PAGE分析に基づき>90%であった。該酵素をアリコートにして-80℃で保存した。

【0044】

標準的HCV NS5B RdRp酵素アッセイ

HCV RdRp 遺伝子型1bアッセイを、96ウェルプレート(COSTAR (登録商標) 3912)において、最終量60 mlで行った。アッセイバッファーは、20 mM Hepes、pH 7.5、2.5 mM KCl、2.5 mM MgCl₂、1 mM DTT、1.6 U RNaseインヒビター(Promega N2515)、0.1 mg/ml BSA(Promega R3961)、および2% グリセロールから成る。全ての化合物をDMSO中に連続的に希釈(3倍)し、アッセイにおけるDMSOの最終濃度が2%であるように、水にさらに希釈した。HCV RdRp 遺伝子型1b酵素は最終濃度28 nMで用いた。ポリA鑄型は6 nMで用い、ビオチン標識オリゴ-dT12プライマーは180 nM最終濃度で用いた。鑄型は商業的に入手した(Amersham 27-4110)。ビオチン標識プライマーはSigma Genosysにより調製された。3H-UTPは0.6 mCi(0.29 mM 総UTP)で用いた。酵素の添加により反応を開始し、30℃で60分間インキュベートし、SPAビーズ(4 mg/ml, Amersham RPNQ 0007)を含有する50 mM EDTAを25 ml添加することにより停止させた。室温で>1時間インキュベートした後、プレートをPackard Top Count NXTで測定した。

【0045】

修飾HCV NS5B RdRp酵素アッセイ

修飾酵素アッセイを、以下の点を除いて、原則的に標準的な酵素アッセイの記載の通り実施した:ビオチン標識オリゴdT12プライマーを、アッセイバッファー中でプライマーとビーズを混合し、室温で1時間インキュベートすることにより、ストレプトアビジンでコーティングしたSPAビーズ上に予め結合させた。未結合のプライマーを遠心分離して除去した。プライマー-結合ビーズを20 mM Hepesバッファー、pH 7.5に再懸濁させ、最終濃度20 nMのプライマーおよび0.67 mg/mlのビーズでアッセイに用いた。アッセイにおける添加順序:酵素(14 nM)を希釈した化合物に添加し、続いて、鑄型の混合物(0.2 nM)、3H-UTP

(0.6 mCi, 0.29 mM)、およびプライマー-結合ビーズを添加して反応を開始し;濃縮して最終物を得た。反応は、30℃で4時間行った。

【0046】

化合物のIC₅₀値を、7つの異なる[I]を用いて決定した。IC₅₀値を、式 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$ を用いて、阻害から算出した。

【0047】

FRETアッセイの準備

96-ウェル細胞培養プレートを用いて、HCV FRETスクリーニングアッセイを実施した。FRETペプチド(Anaspec, Inc.)(Taliani et al., Anal. Biochem., 240:60-67 (1996))は、ペプチドの一方の端付近に蛍光ドナー、EDANSを有し、もう一方の端付近にアクセプター、DABCYLを有する。ペプチドの蛍光発光はドナーおよびアクセプター間の分子間共鳴エネルギー移動(RET)によりクエンチされるが、NS3プロテアーゼがペプチドを開裂すると、該生成物がRETクエンチから解除され、ドナーの蛍光発光が明らかになる。該アッセイ試薬は以下のとおり調製した:5X cell Luciferase cell culture lysis reagent (Promega製)(#E153A)をdH₂Oで1Xに希釈し、NaClを150 mM最終に添加し、該FRETペプチドを2 mM原液から20 μM最終に希釈した。

【0048】

プレートの調製のため、ウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子(Renilla luciferase reporter gene)の有無にかかわらず、HCVレプリコン細胞をトリプシン処理し、96-ウェルプレートの各ウェルに入れ、列3から12に滴定した試験化合物を添加した;列1および2はコントロール化合物(HCVプロテアーゼインヒビター)を含み、一番下の列は化合物無添加の細胞を含む。次いで、該プレートを、37℃のCO₂インキュベーターに設置した。

【0049】

アッセイ

上記(FRETアッセイの準備)の試験化合物の添加後、様々な時点で、該プレートを取り出し、細胞毒性を測定として、アラマーブルー溶液(Alamar blue solution)(Trek Diagnostics, #00-100)を各ウェルに添加した。CYTOFLUOR(登録商標)4000装置(PE Biosystems)における測定後、プレートを、PBSですすぎ、次いで、30 μlの上記(FRETアッセイの準備)のFRETペプチドアッセイ試薬をウェルごとに添加することにより、FRETアッセイに用いた。その後、該プレートを、340励起/490発光、20サイクルの自動モードにセットされたCYTOFLUOR(登録商標)4000装置に設置し、キネティックモード(kinetic mode)で測定した。通常、測定後のエンドポイント分析によるシグナル対ノイズは、少なくとも3倍であった。別法として、アラマーブルー測定後に、プレートをPBSですすぎ、フェノールレッド非含有50 μlのDMEM(高グルコース)を添加した後、プレートをPromega DUAL-GLO(登録商標)Luciferase Assay Systemによるルシフェラーゼアッセイに用いた。

【0050】

化合物分析は、相対的HCVレプリコン阻害および相対的細胞毒性値の定量化により決定した。細胞毒性値(cytotoxicity value)の算出のため、コントロールウェルからの平均アラマーブルー蛍光シグナルを100%無毒とした。次いで、化合物試験ウェルのそれぞれにおける個々のシグナルを平均コントロールシグナルで割り、100%をかけて細胞毒性率を決定した。HCVレプリコン阻害値の算出のため、平均バックグラウンド値を、アッセイの最終時点で最高量のHCVプロテアーゼインヒビターを含有する2つのウェルから得た。これらの数値は、未処理Huh-7細胞から得られたものと類似していた。

【0051】

次いで、コントロールウェルから得た平均シグナルから該バックグラウンド値を引き、この値を100%活性として用いた。その後、各化合物試験ウェルにおける個々のシグナルを、バックグラウンド値を引いた後の平均コントロール値で割り、100%をかけて活性率を決定した。プロテアーゼインヒビター滴定のEC₅₀値は、FRETまたはルシフェラーゼ活性の50%低下を引き起こす濃度として算出した。化合物プレートにおいて得られた2つの値、細胞毒性(cytotoxicity)率および活性率を用いてさらなる分析に関心が持たれる化合物

を決定した。

【0052】

HCVレプリコンシフェラーゼレポーターアッセイ

HCVレプリコンシフェラーゼアッセイを、HCVウイルス複製における本発明に記載の化合物の阻害効果をモニターするために開発した。レプリコンシフェラーゼレポーターアッセイの利用は、Kriegerらによって最初に記載された(Krieger, N. et al., J. Virol., 75(10):4614-4624 (2001))。HCVレプリコンを恒常的に発現するHUH-7細胞を、10%ウシ胎仔血清(FCS)(Sigma)および1 mg/ml G418(Gibco-BRL)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(Gibco-BRL)中で増殖させた。化合物を、20ポイント滴定用に、DMSOで3倍に連続希釈し、次いで、無菌の384-ウェル tissue-culture treated plates(CORNING (登録商標) cat # 3571)に移した。次いで50 μ lの細胞を、4% FCS(最終DMSO濃度 0.5 %)を含有するDMEM中に 3.0×10^3 細胞/ウェルの密度で、プレートに播種した。37℃で3日間インキュベートした後、細胞を、基質としてEnduRen(Promega cat #E6485)を用いて、ウミシイタケルシフェラーゼ活性について分析した。該EnduRen基質をDMEM中に希釈し、次いでプレートに、7.5 μ Mの最終濃度に添加した。該プレートを37℃で2時間インキュベートした後、直ちに、発光プログラム(luminescence program)を用いてVIEWLUX(登録商標)イメージャー(PerkinElmer)により、30秒間測定した。化合物の細胞毒性を評価するために、CELLTITER-BLUE(登録商標)(Promega, cat # G8082)を用いてEnduRen-含有プレートを多重化することによってCC₅₀値を得た。3 μ lのCellTiter Blueを各ウェルに加えて、37℃で8時間インキュベートした。各ウェルからの蛍光シグナルを、VIEWLUX(登録商標)イメージャーを用いて、励起波長525/10 nmおよび発光波長598/10 nmで測定した。

10

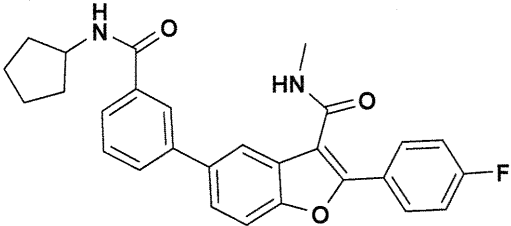
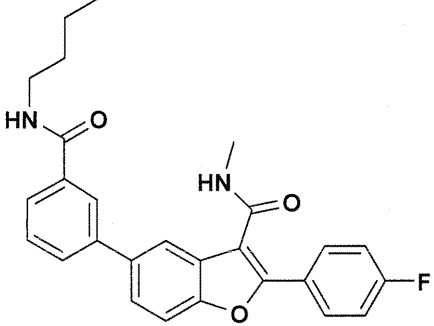
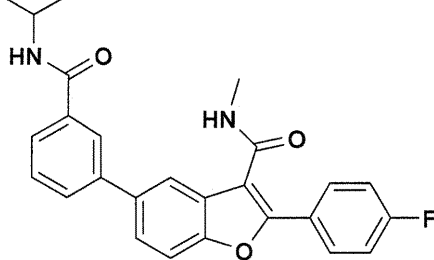
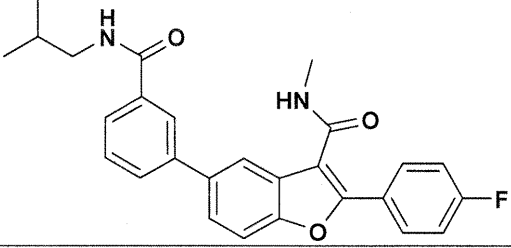
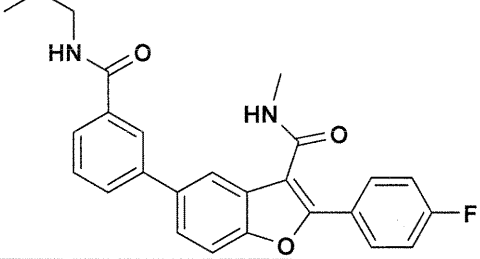
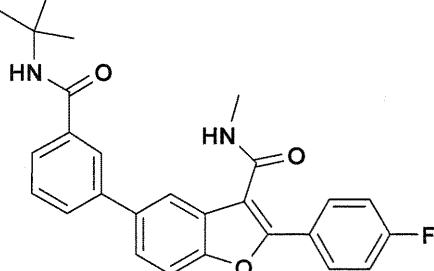
20

【0053】

化合物の代表的なデータを、表1a、1b、および1cに報告する。

表1a

【表 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

30

40

【表 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

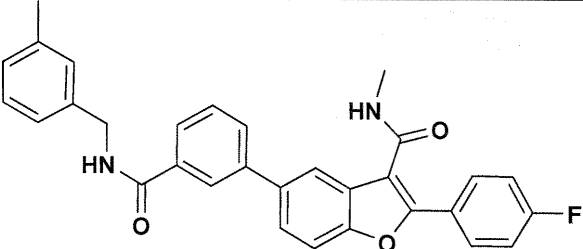
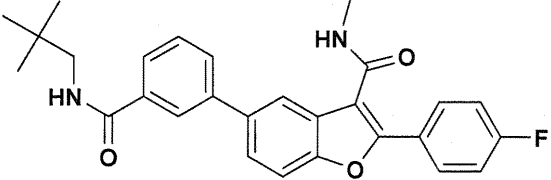
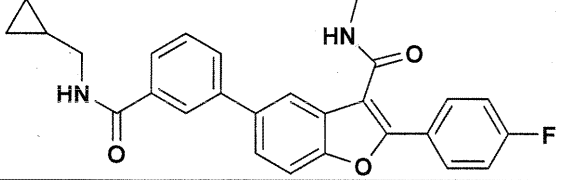
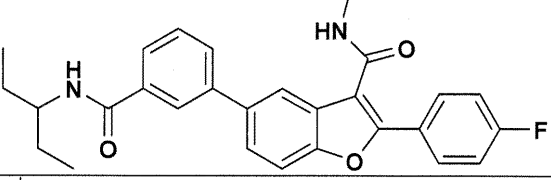
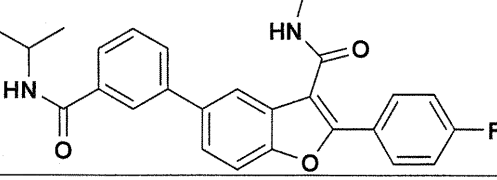
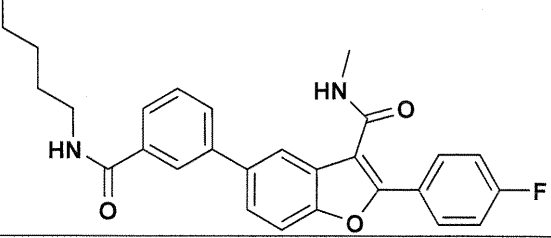
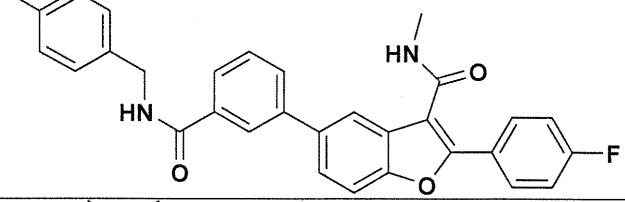
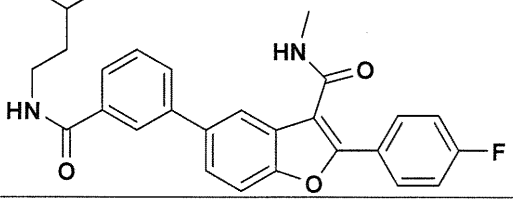
10

20

30

40

【表 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A

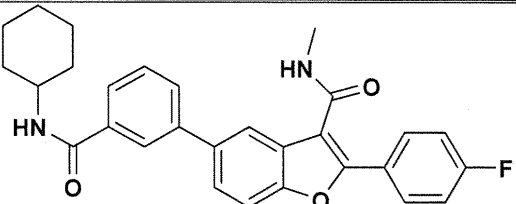
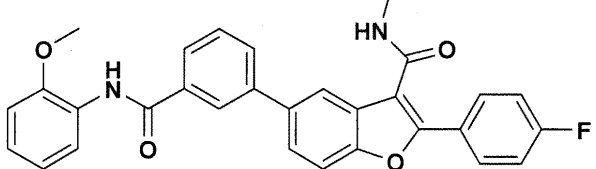
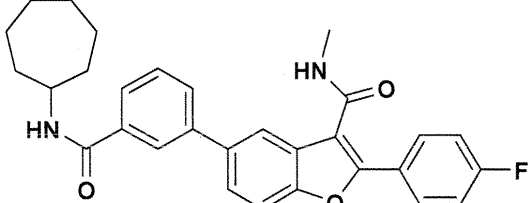
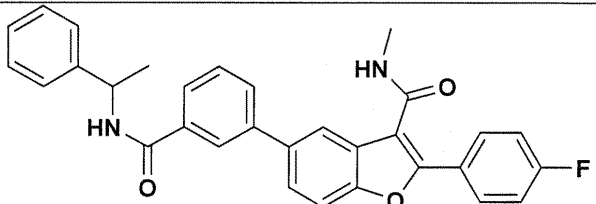
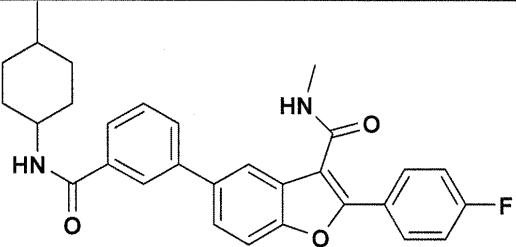
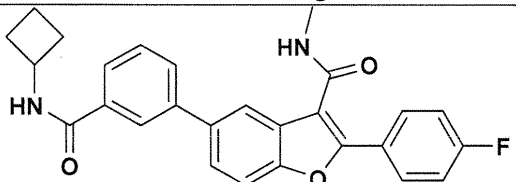
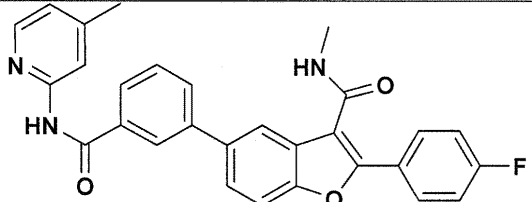
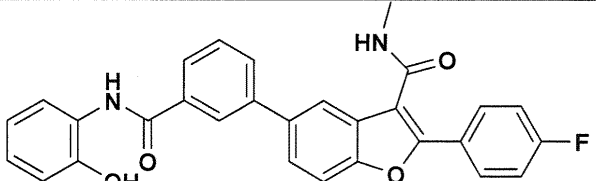
10

20

30

40

【表 4】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A

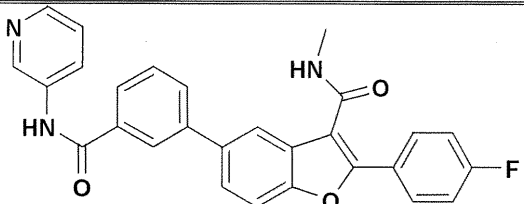
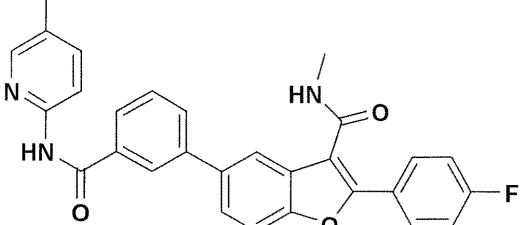
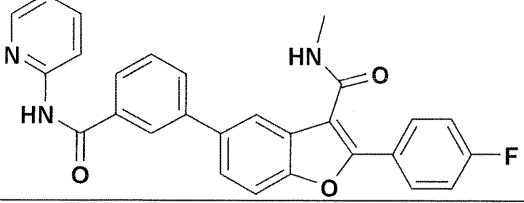
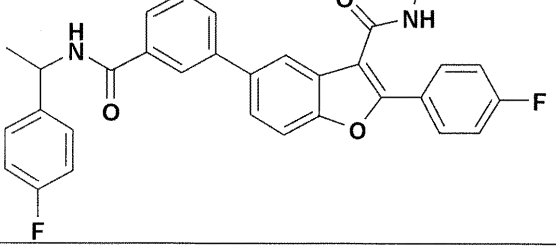
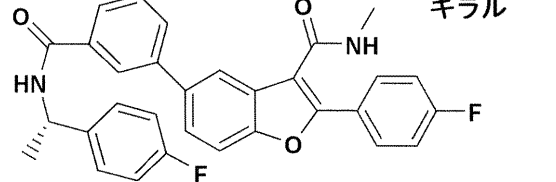
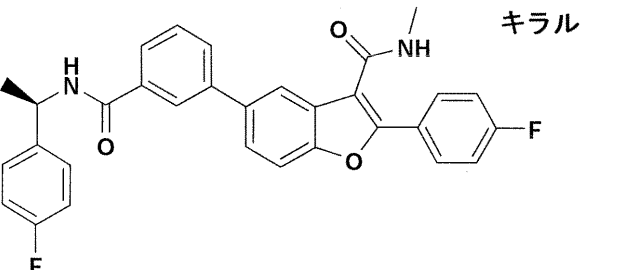
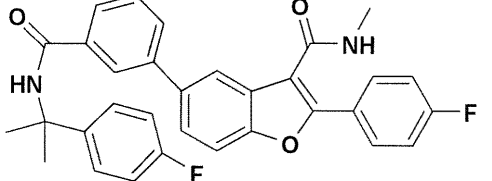
10

20

30

40

【表 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

30

40

【表 6】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A

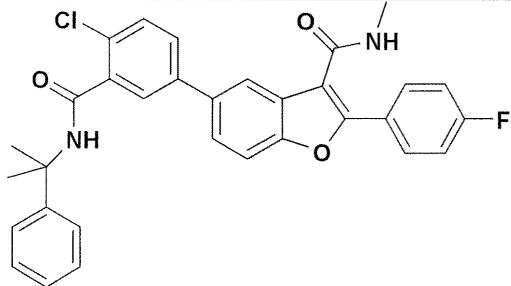
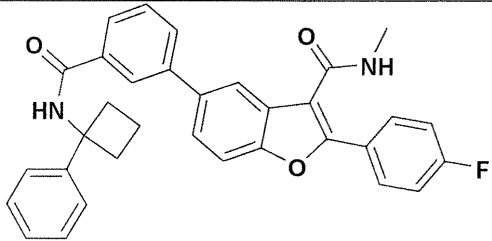
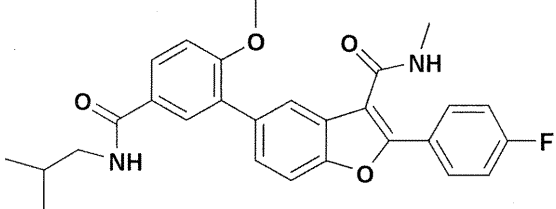
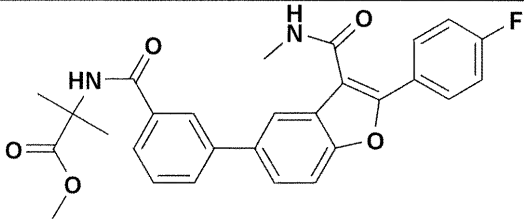
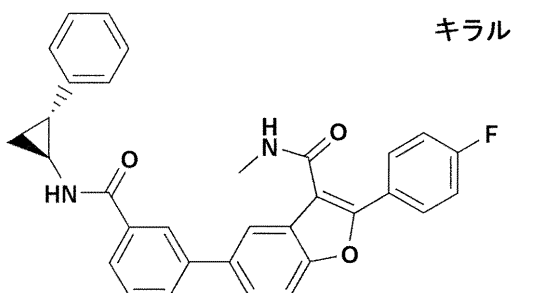
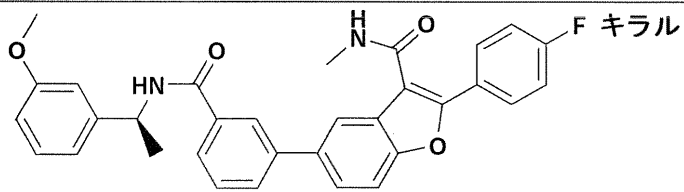
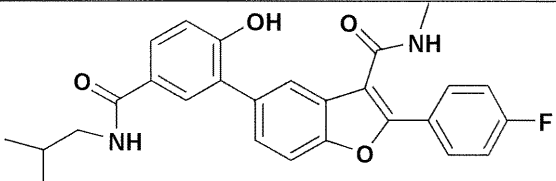
10

20

30

40

【表 7】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
キラル 	F	A
 キラル	A	A
	A	A

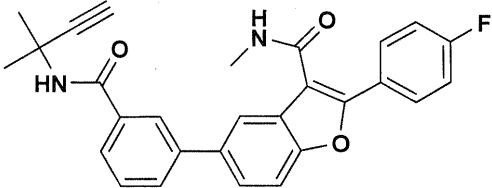
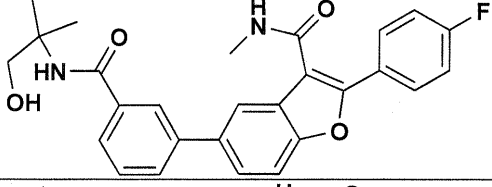
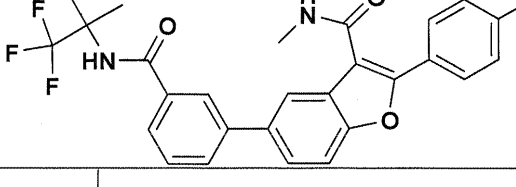
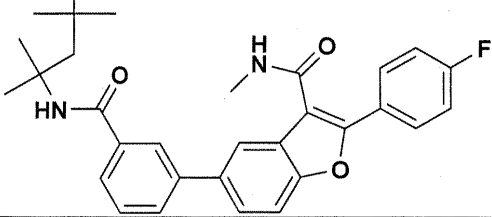
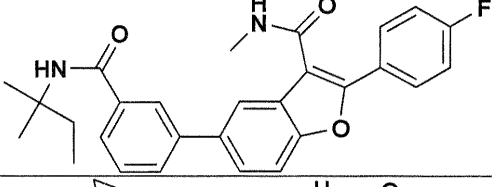
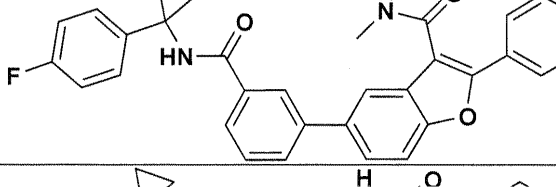
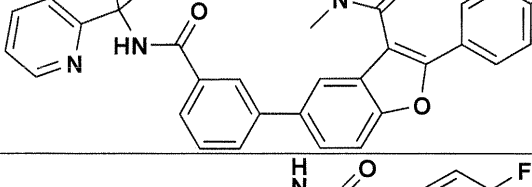
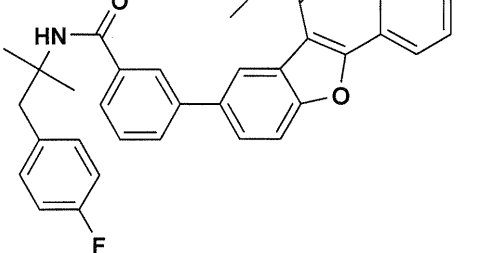
10

20

30

40

【表 8】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A

10

20

30

40

【表 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

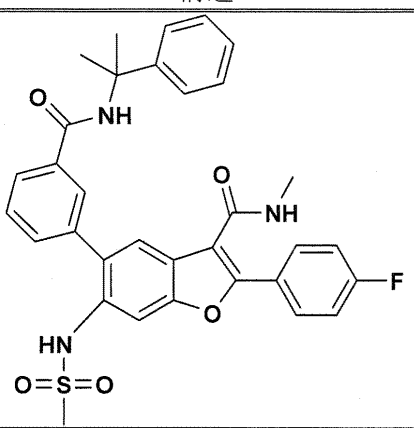
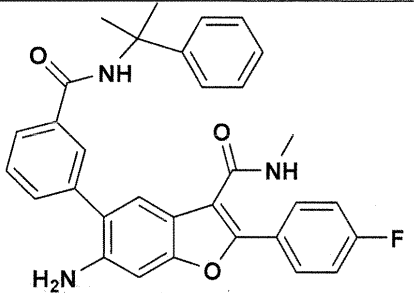
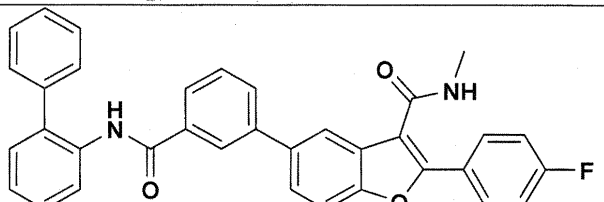
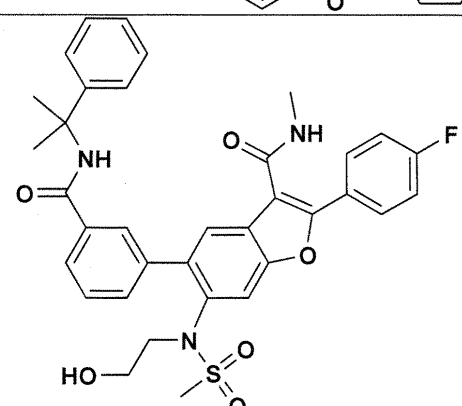
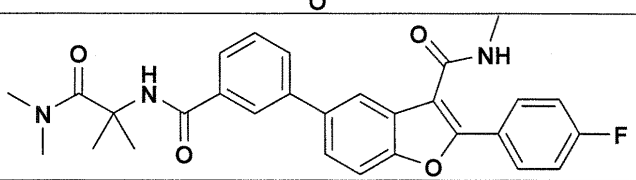
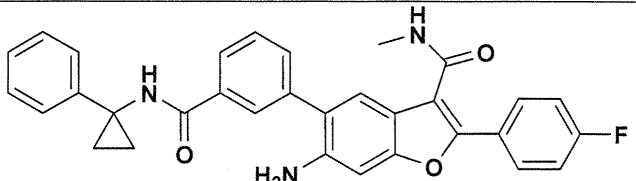
10

20

30

40

【表 10】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	C	A
	A	A
	A	A
	A	A

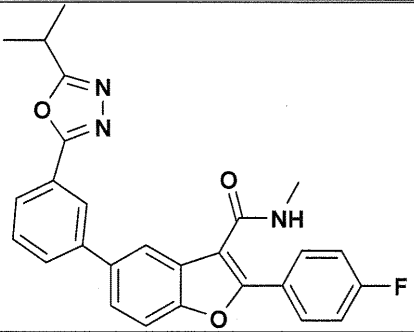
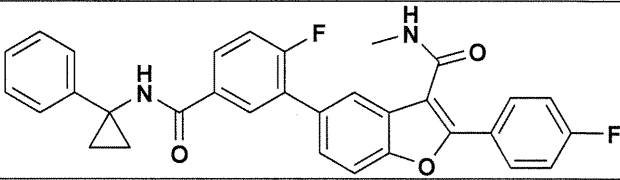
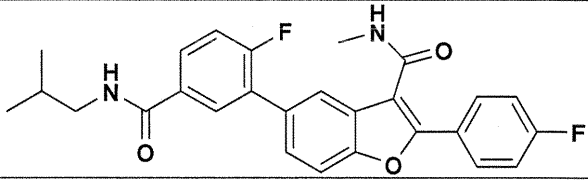
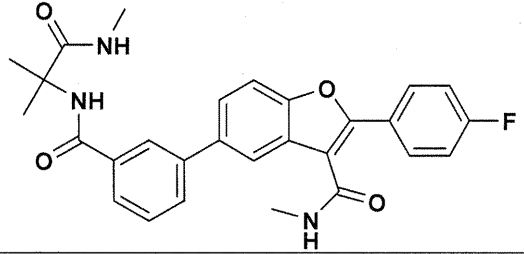
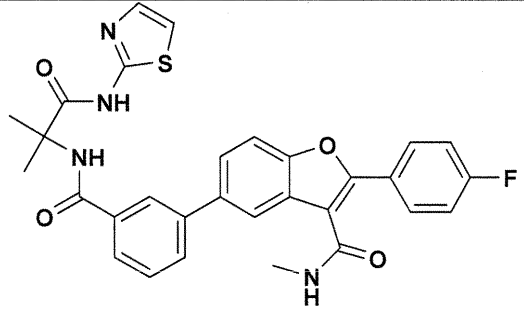
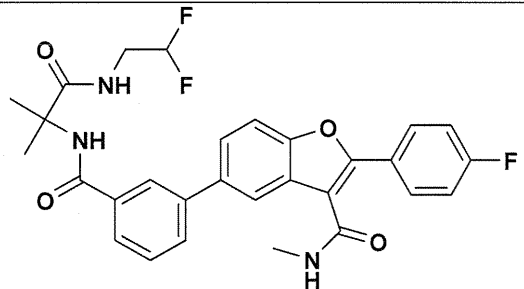
10

20

30

40

【表 1 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

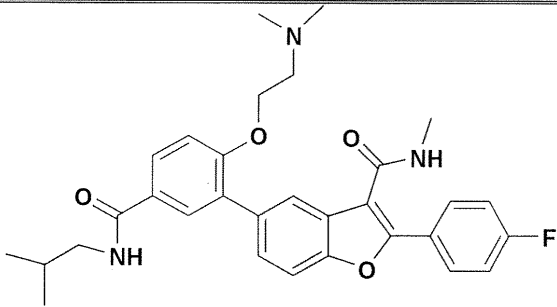
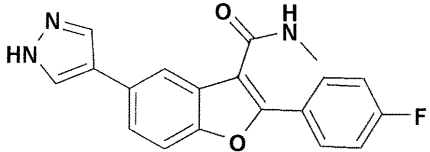
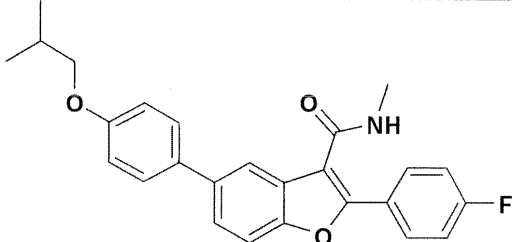
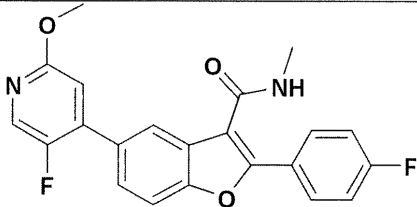
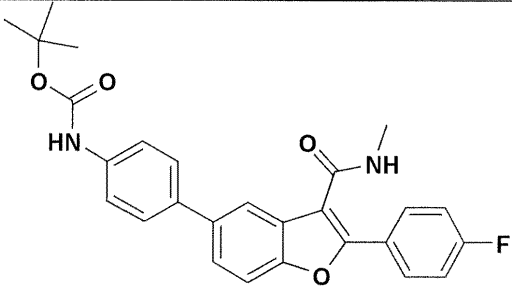
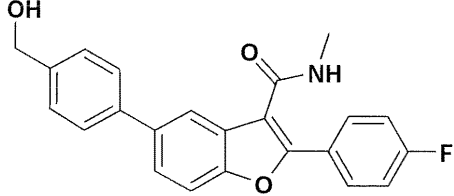
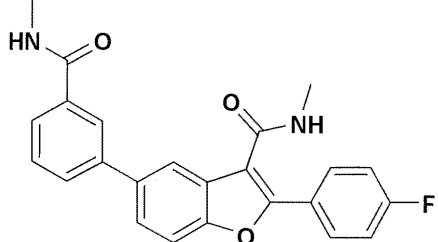
10

20

30

40

【表 1 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	E	B
	E	F
	E	H
	E	F
	E	B
	C	B

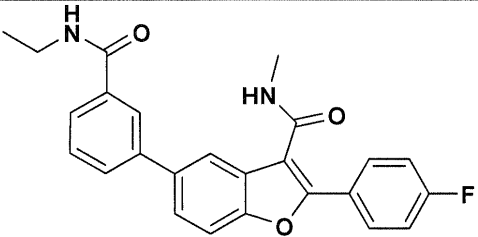
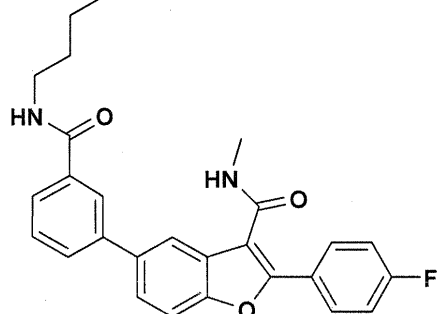
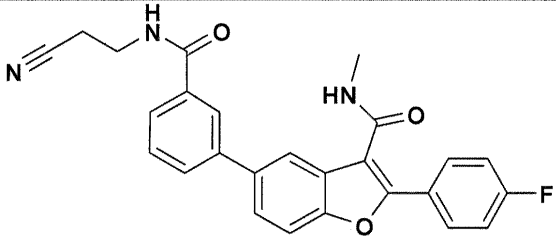
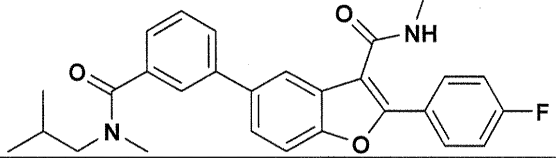
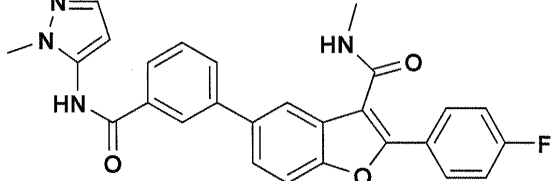
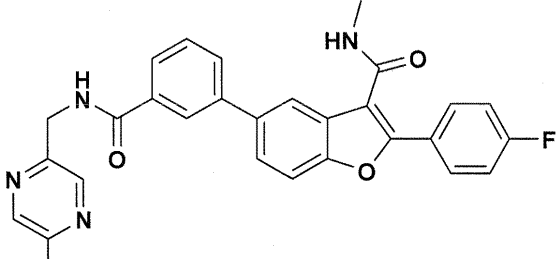
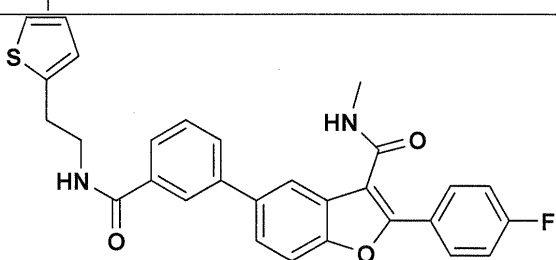
10

20

30

40

【表 1 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	A	A
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B

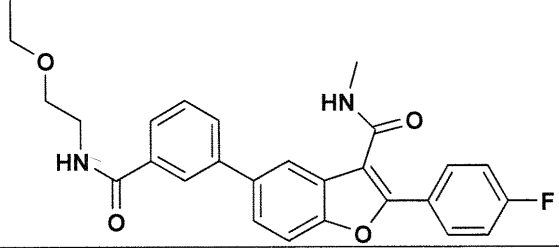
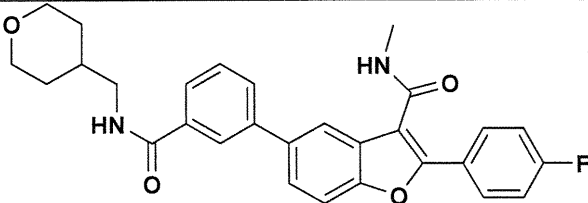
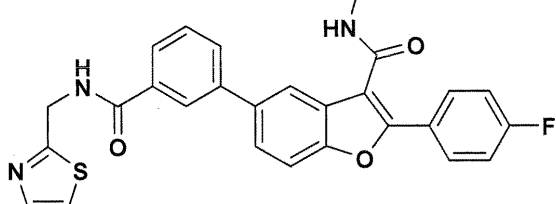
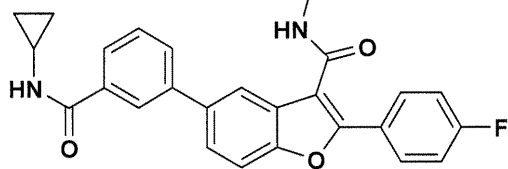
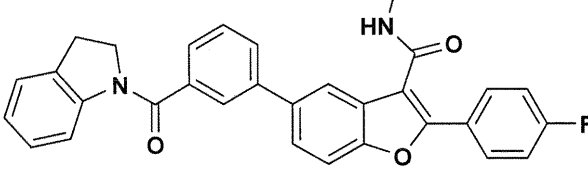
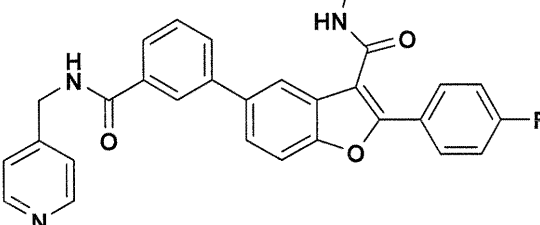
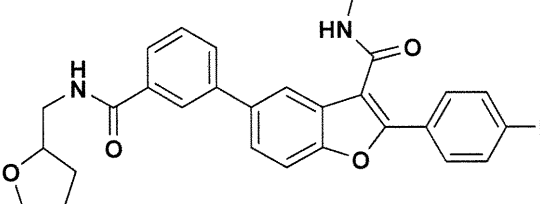
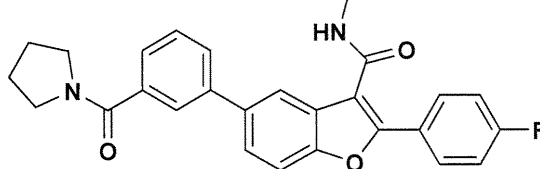
10

20

30

40

【表 1 4】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	B
	A	B
	B	B
	B	B
	C	B
	A	B
	A	B
	B	B

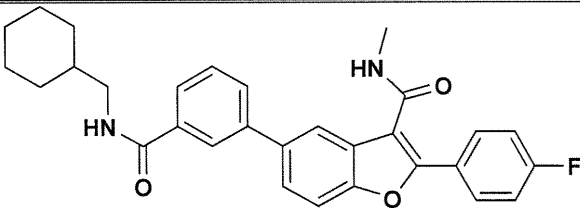
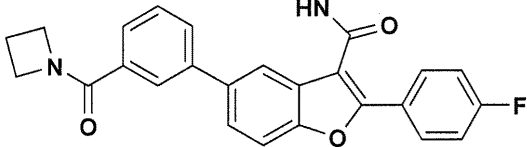
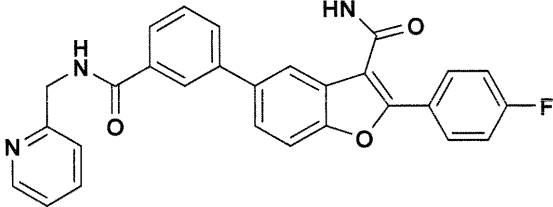
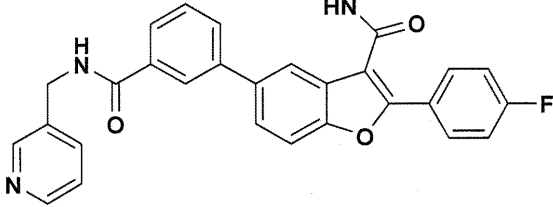
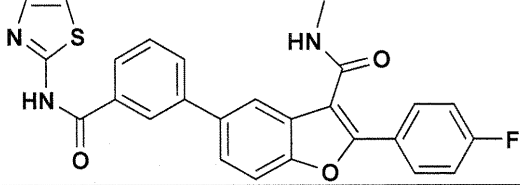
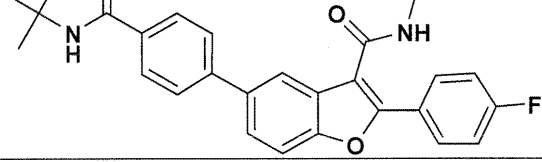
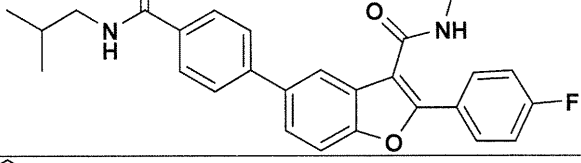
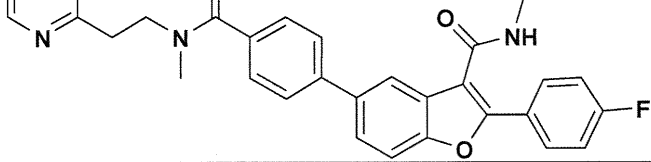
10

20

30

40

【表 1 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	B
	B	B
	A	B
	A	B
	A	B
	C	B
	E	B
	A	A

10

20

30

40

【表 16】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	A	B

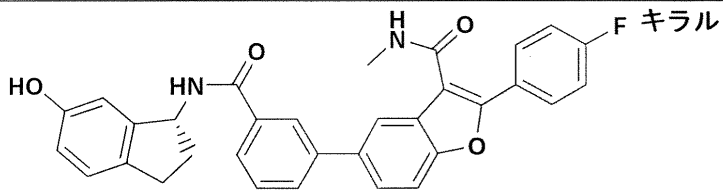
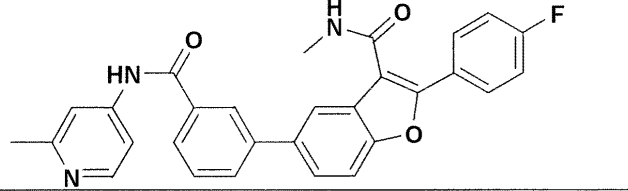
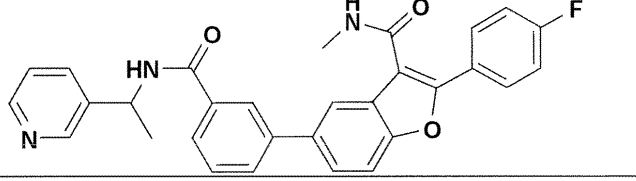
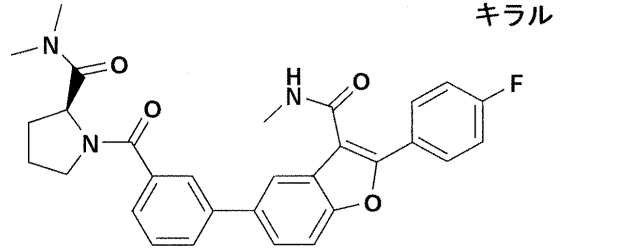
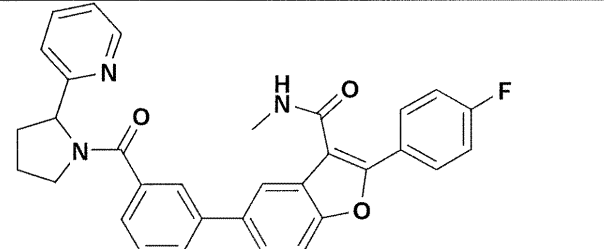
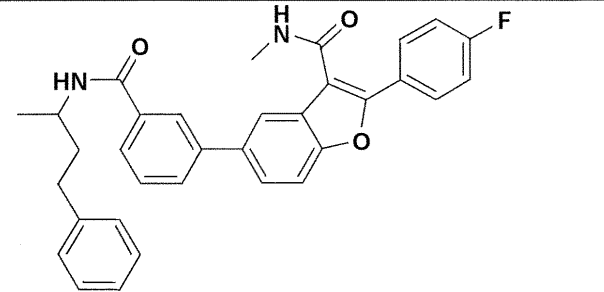
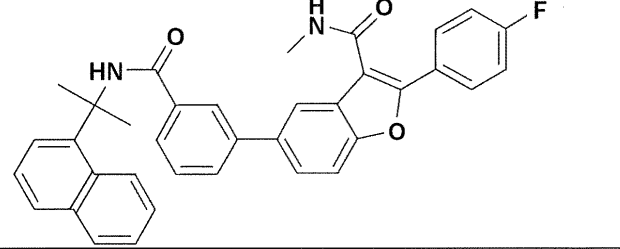
10

20

30

40

【表 17】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	G	B
	C	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B

10

20

30

40

【表 18】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	B
	C	B
	E	B
	E	B
	B	B
	B	B
	B	B

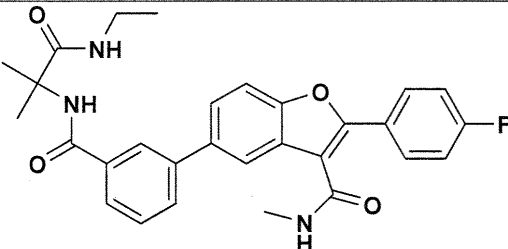
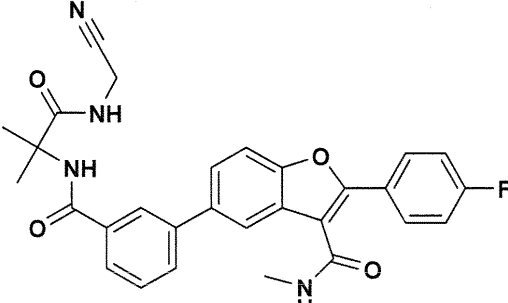
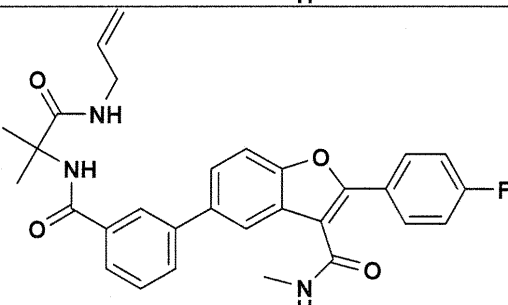
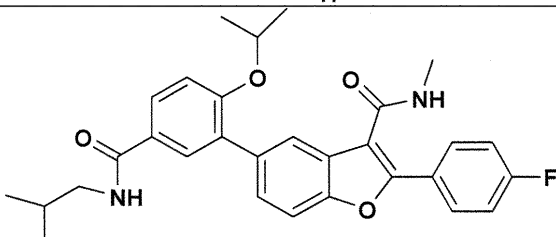
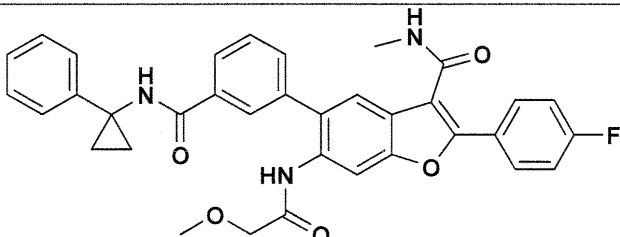
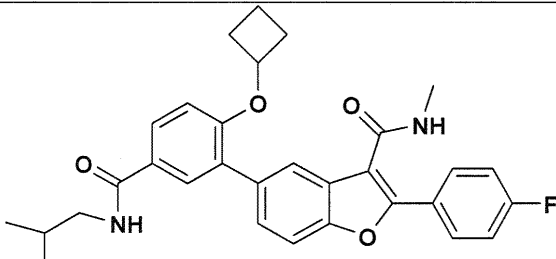
10

20

30

40

【表 19】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B
	G	B

10

20

30

40

【表 20】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	C	C
		C
		C
	C	C
	B	C
	C	C

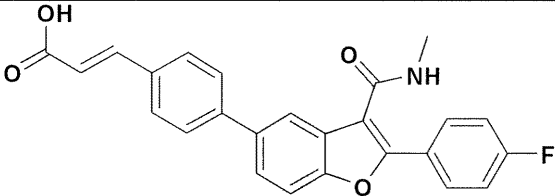
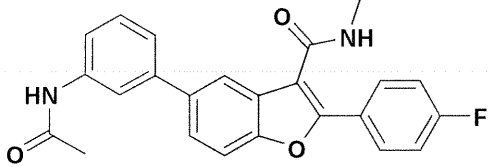
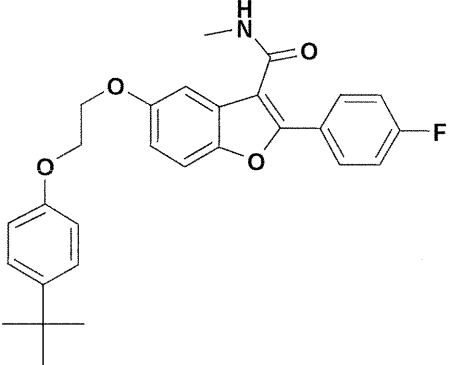
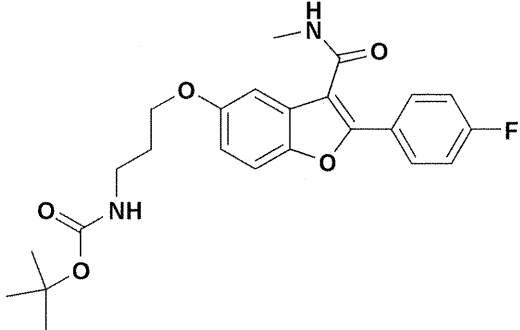
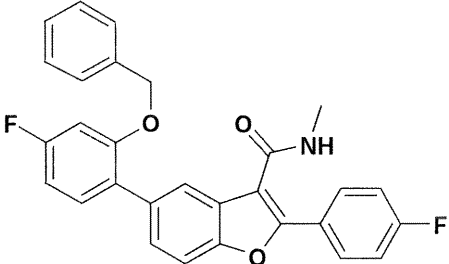
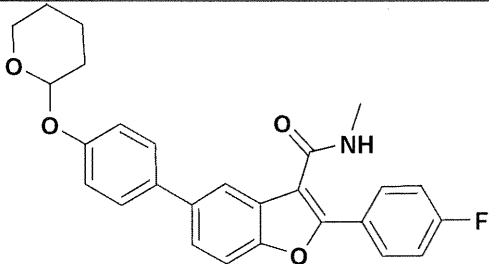
10

20

30

40

【表 2 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	C	C
	E	C
	C	C
	E	C
	E	C

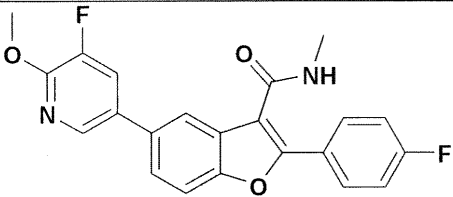
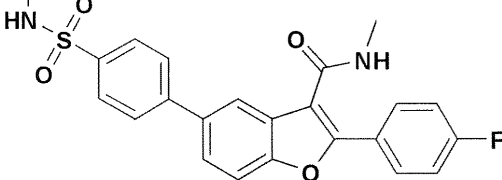
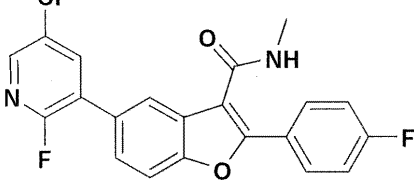
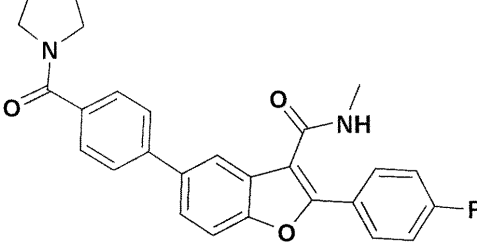
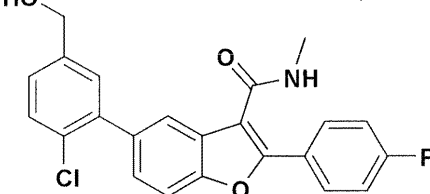
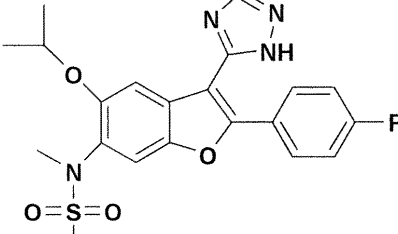
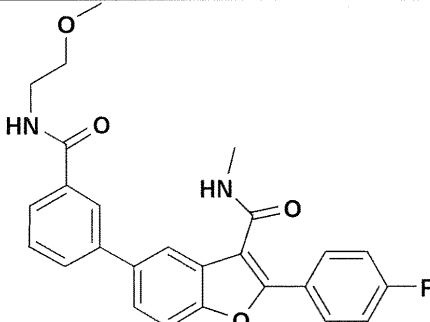
10

20

30

40

【表 2 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	C
	E	C
	E	C
	C	C
	E	C
	B	C
	C	C

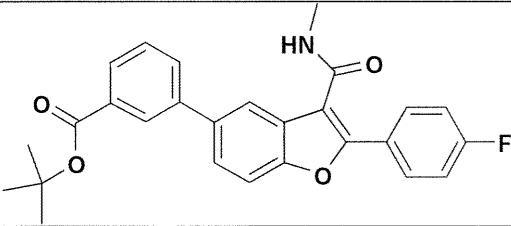
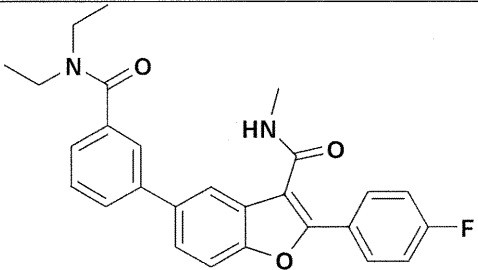
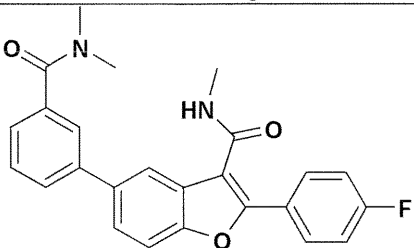
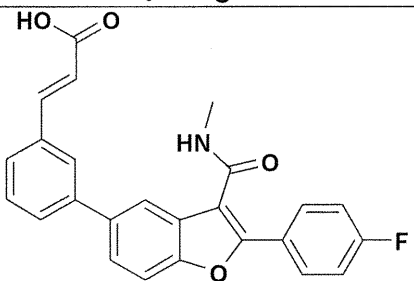
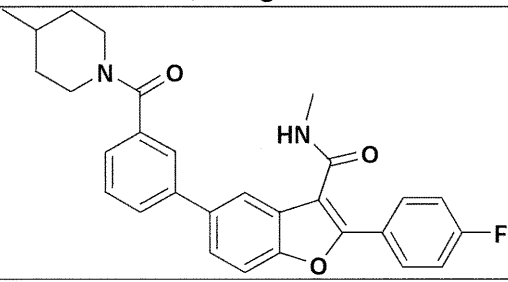
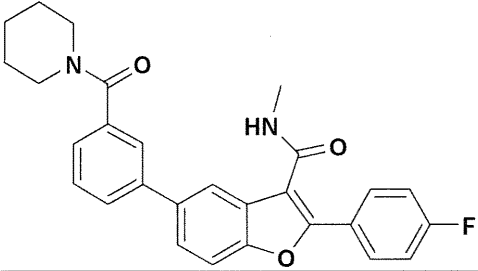
10

20

30

40

【表 2 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	C	C
	C	C
	B	C
	C	C
	B	C

10

20

30

40

【表 2 4】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C
	B	C
	B	C
	B	C

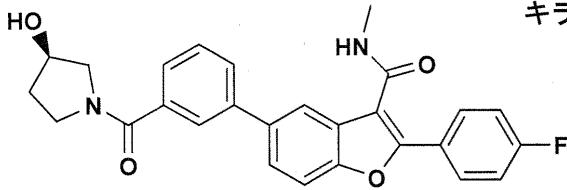
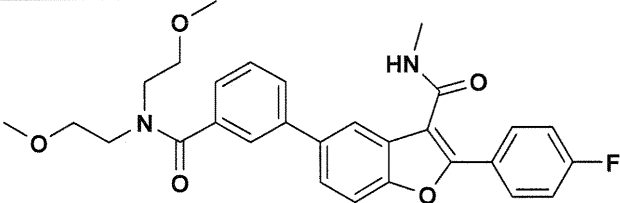
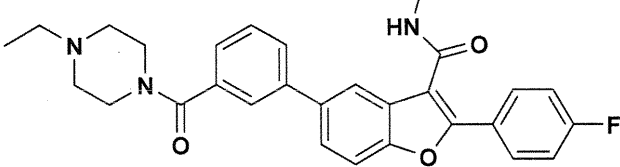
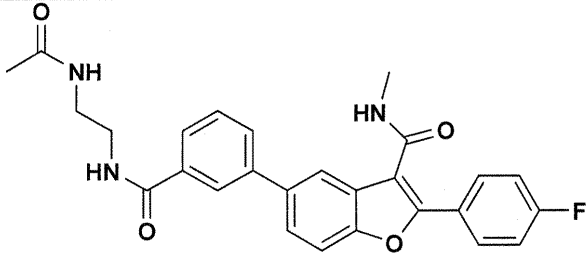
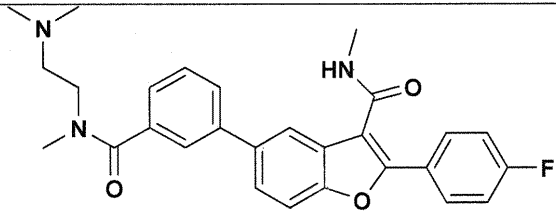
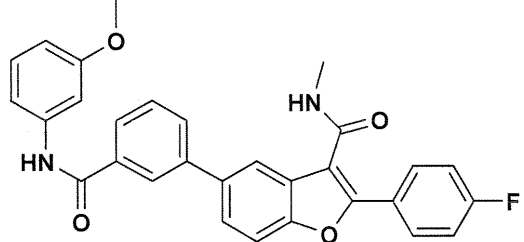
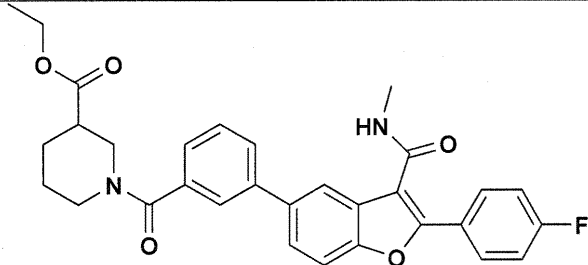
10

20

30

40

【表 2 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	C	C
	C	C
	C	C
	E	C
	C	C
	C	C

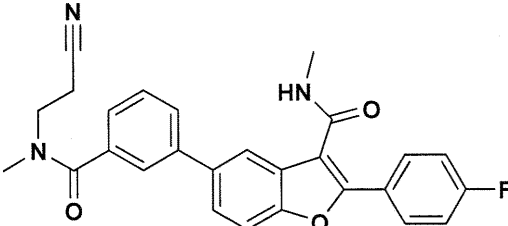
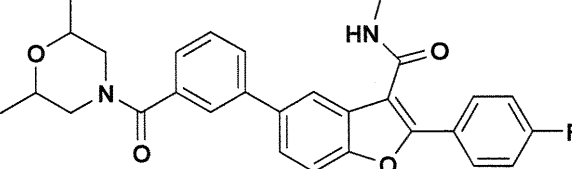
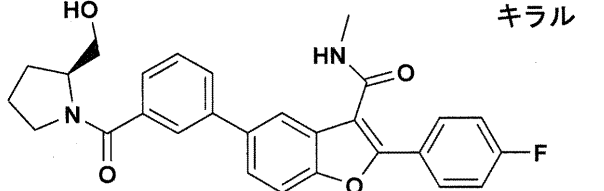
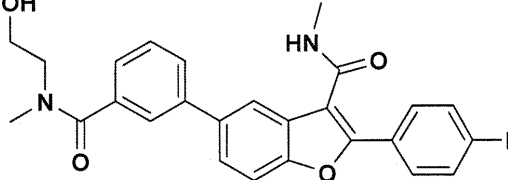
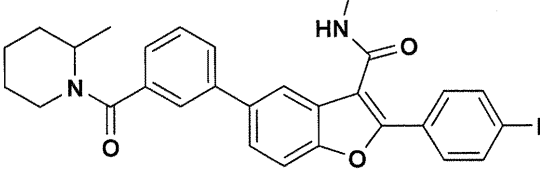
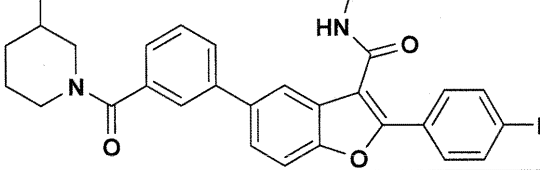
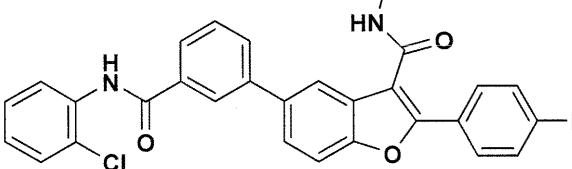
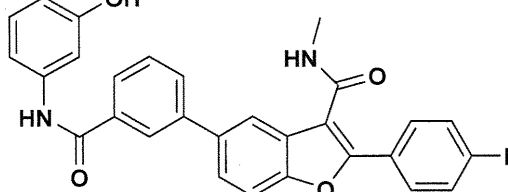
10

20

30

40

【表 2 6】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	C
	C	C
 キラル	B	C
	C	C
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C

10

20

30

40

【表 27】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	C	C
	E	C
	E	C
	E	C
	E	C
	E	C

10

20

30

40

【表 28】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C
	A	C
	C	C
	A	C

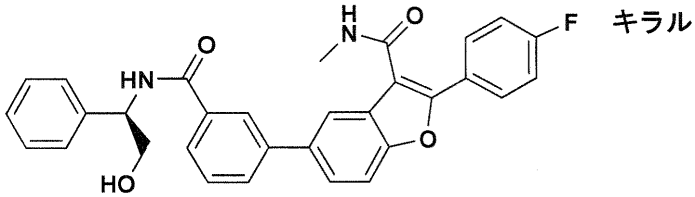
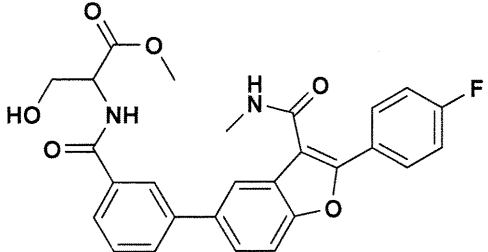
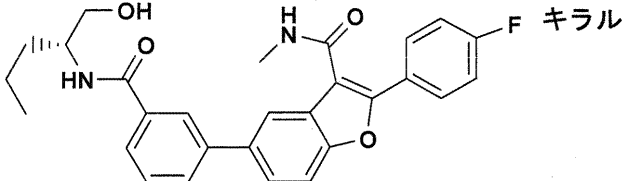
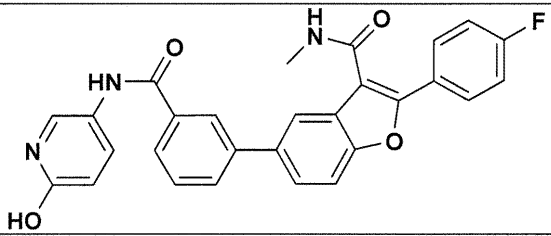
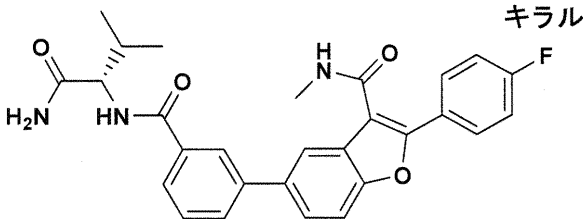
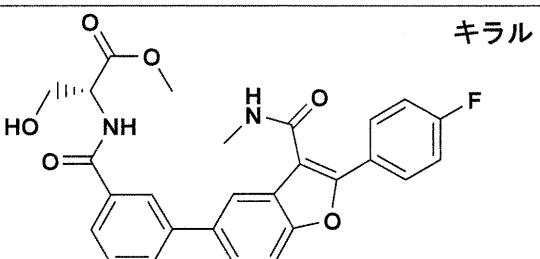
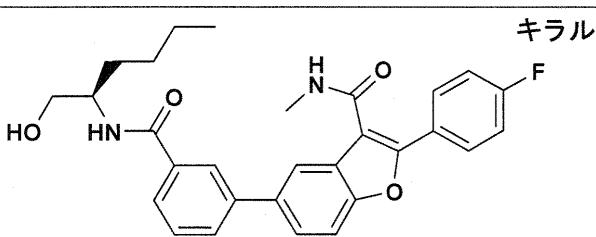
10

20

30

40

【表 29】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	C
	B	C
	C	C
	C	C
	B	C
	B	C
	B	C

10

20

30

40

【表 30】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	C
	B	C
	B	C
	C	C
	C	C
	F	C
	A	C
	A	C

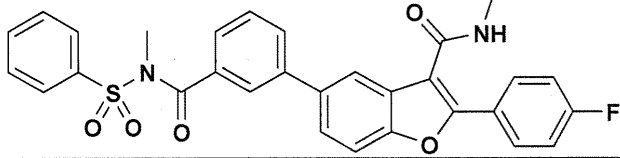
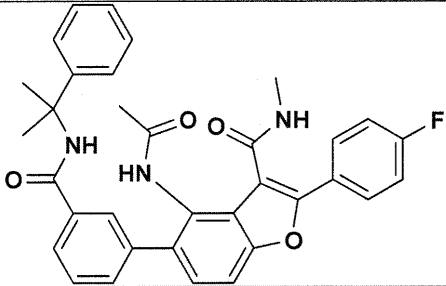
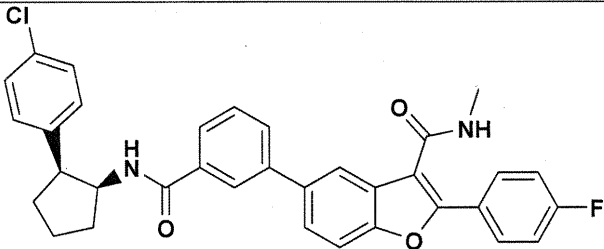
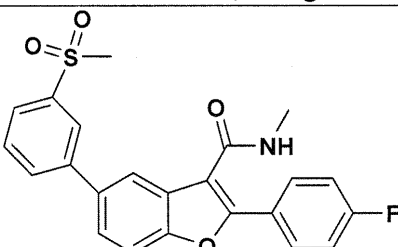
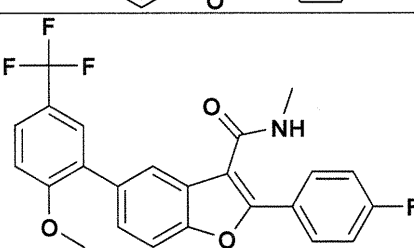
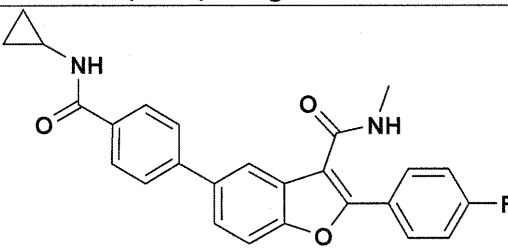
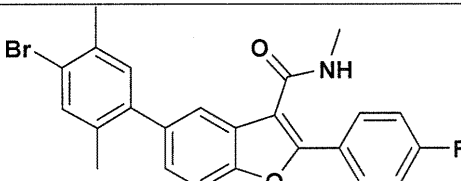
10

20

30

40

【表 3 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	G	C
	C	C
	E	C
	E	C
	E	J
	E	K
	E	J

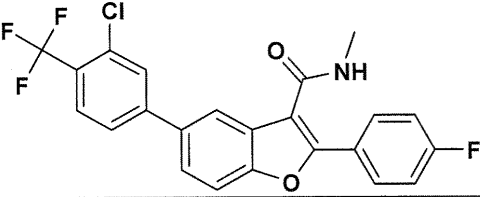
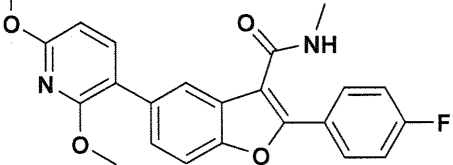
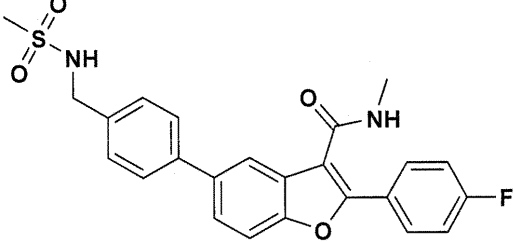
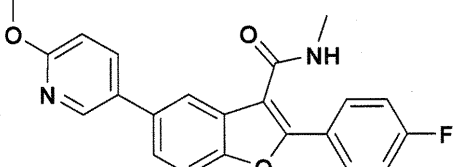
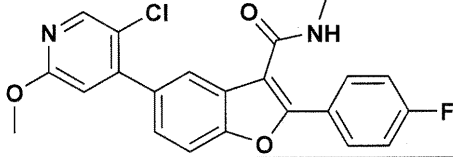
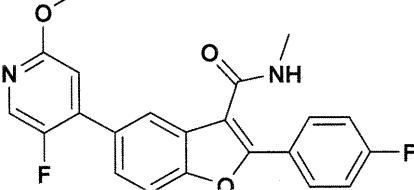
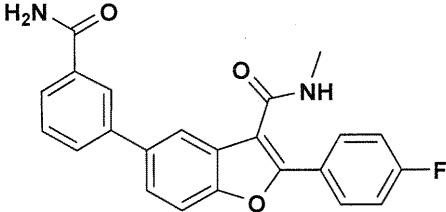
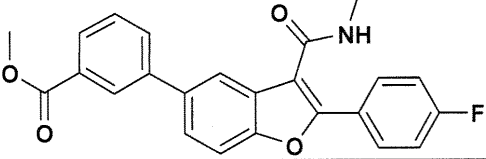
10

20

30

40

【表 3 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	K
	E	K
	E	K
	E	K
	E	K
	E	H
	C	J
	E	J

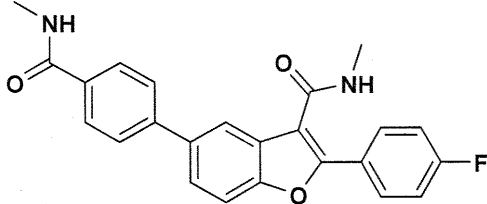
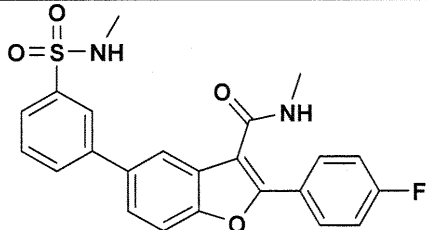
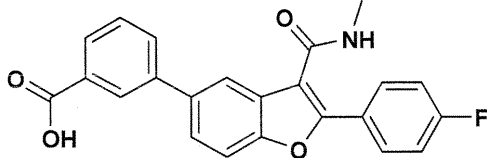
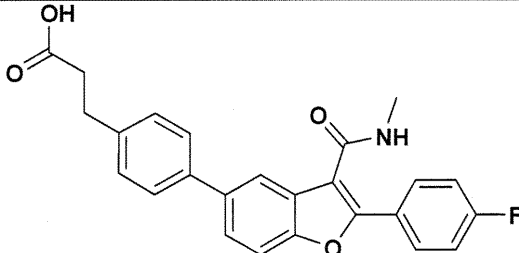
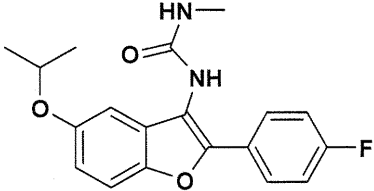
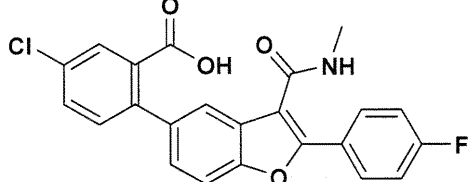
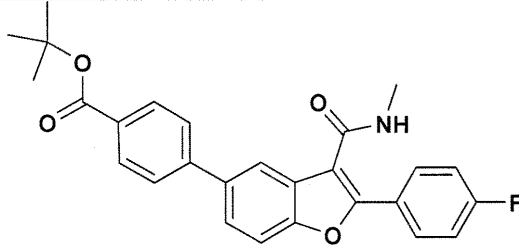
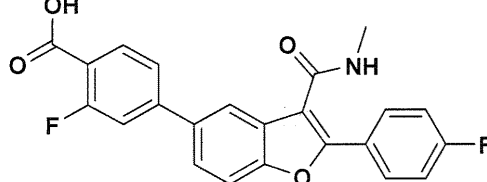
10

20

30

40

【表 3 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	J
	E	J
	C	E
	C	E
	E	E
	C	E
	E	E
	C	E

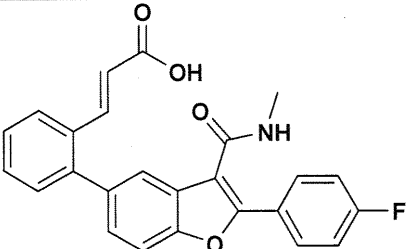
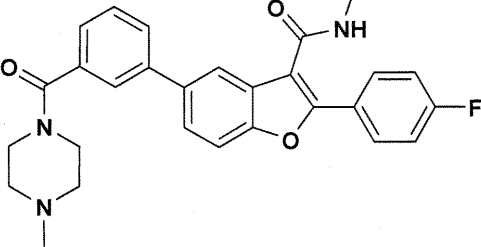
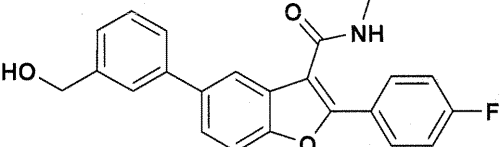
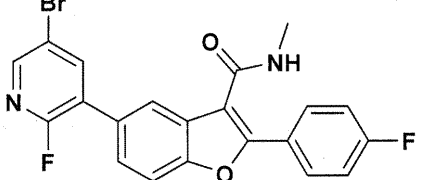
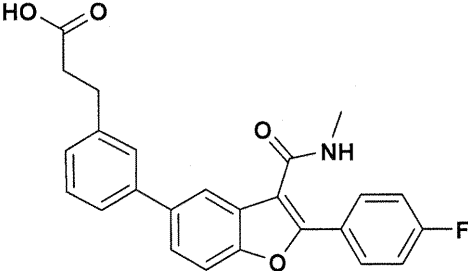
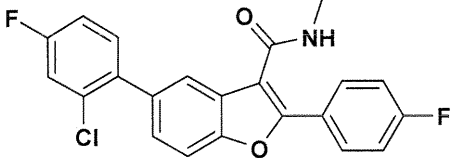
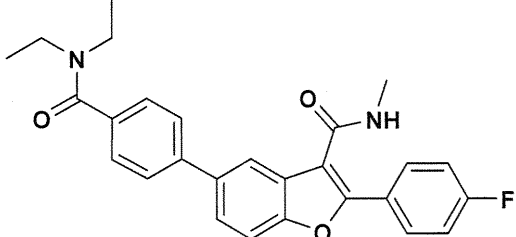
10

20

30

40

【表 3 4】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	E
	E	E
	E	E
	E	E
	C	E
	E	E
	C	E

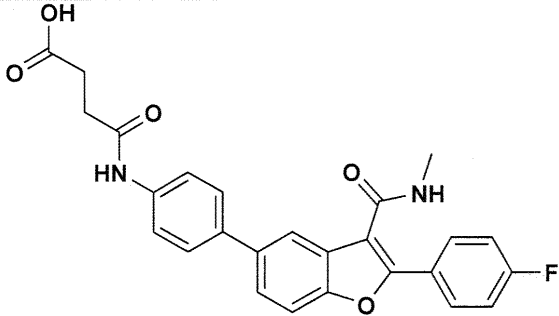
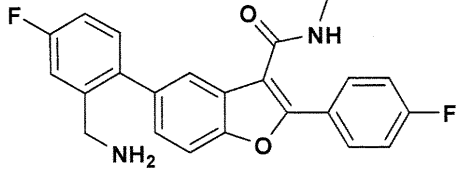
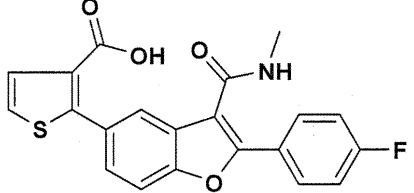
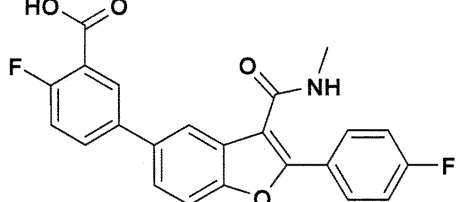
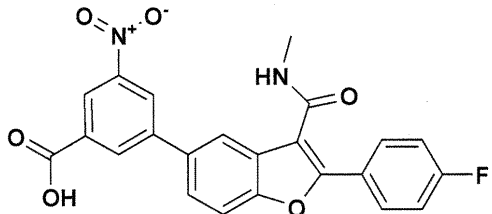
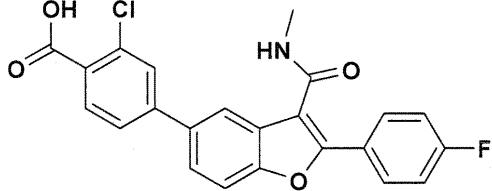
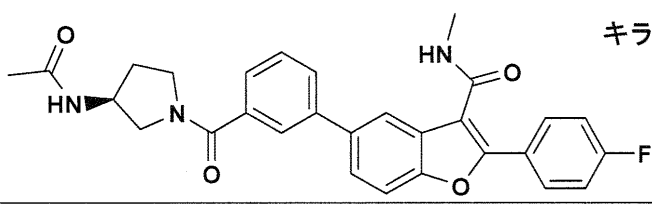
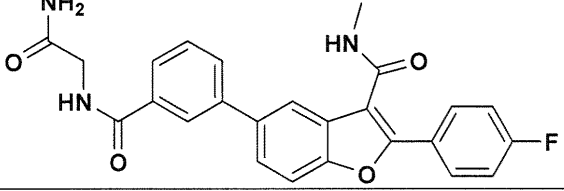
10

20

30

40

【表 3 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	E
	E	E
	E	E
	C	E
	B	E
	C	E
	C	E
	E	E

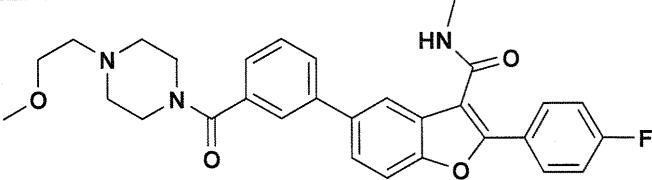
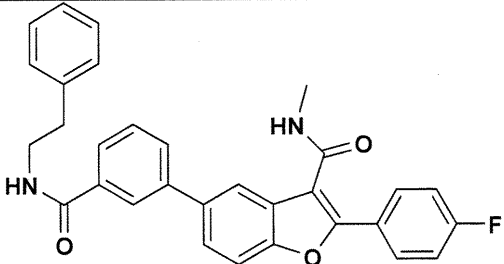
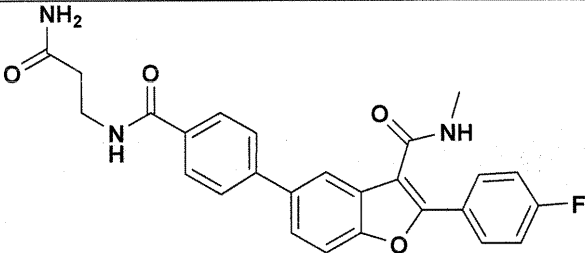
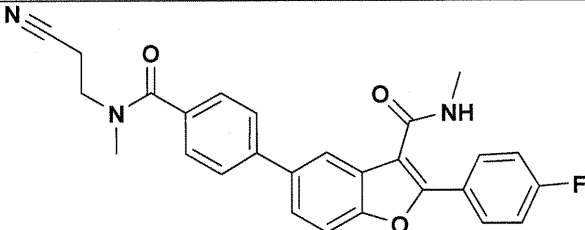
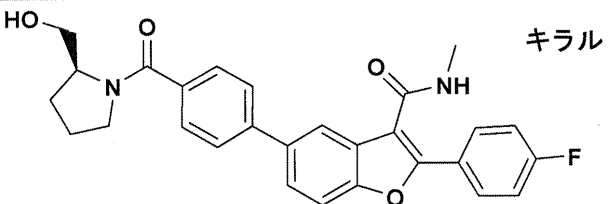
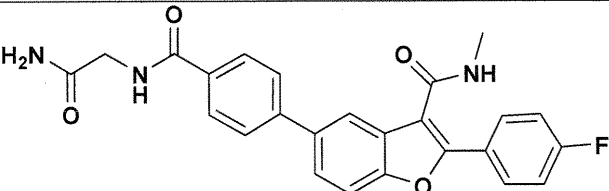
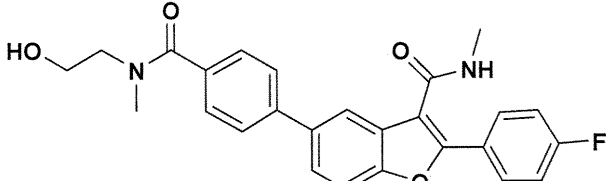
10

20

30

40

【表 3 6】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	E
	E	E
	E	E
	C	E
	E	E
	E	E
	C	E

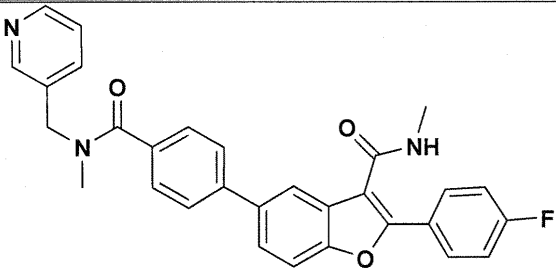
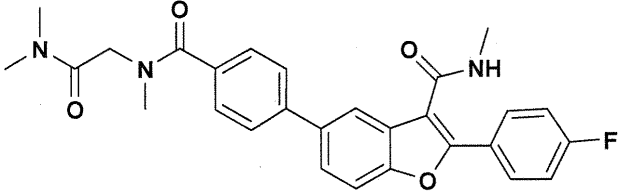
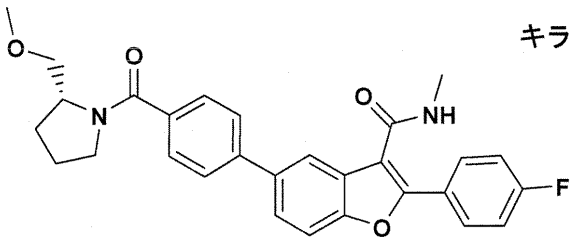
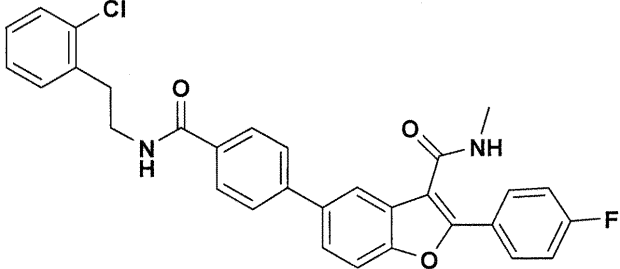
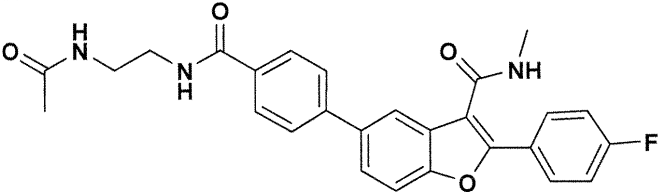
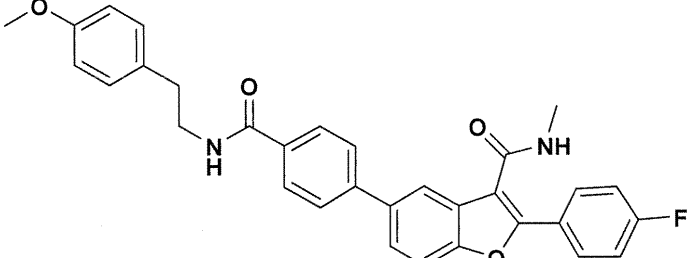
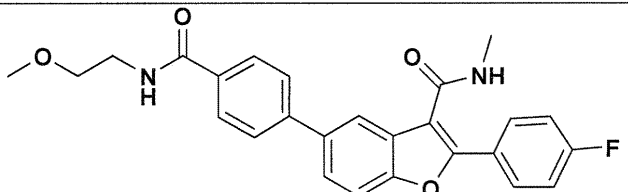
10

20

30

40

【表 3 7】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	E
	E	E
 キラル	E	E
	E	E
	E	E
	E	E
	E	E

10

20

30

40

【表 3 8】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	E
	C	E
	C	E
	B	E
	B	E
	C	E
	C	E

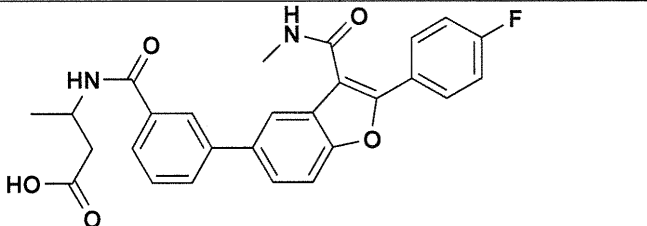
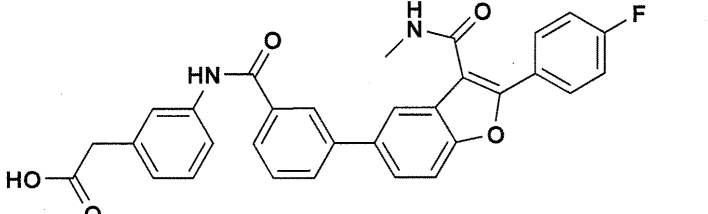
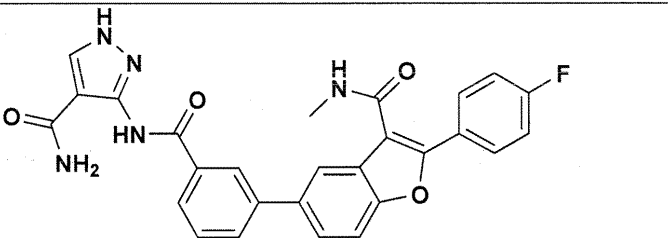
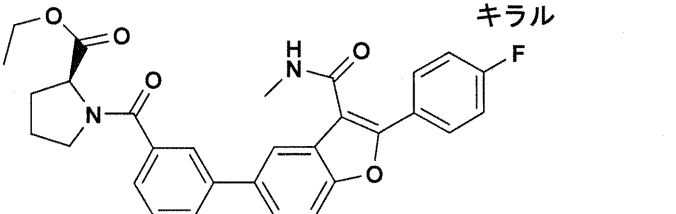
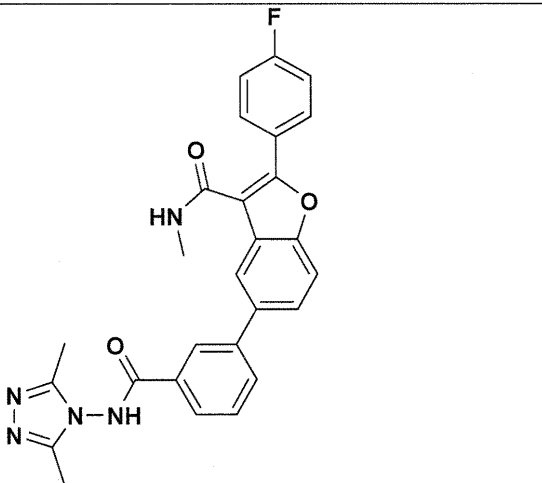
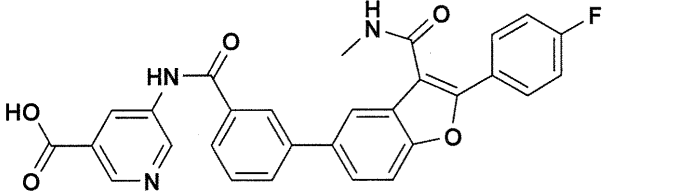
10

20

30

40

【表 3 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	E
	A	E
	C	E
	C	E
	B	E
	B	E

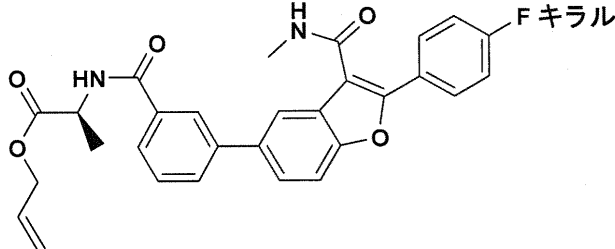
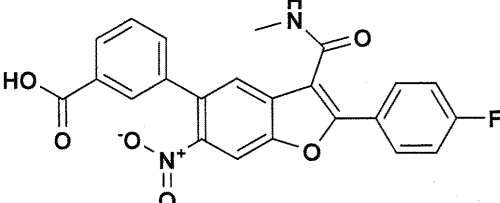
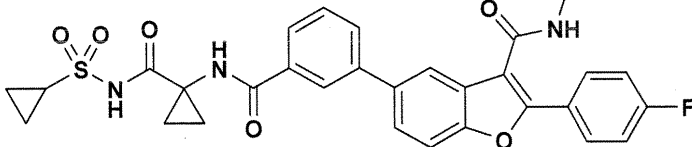
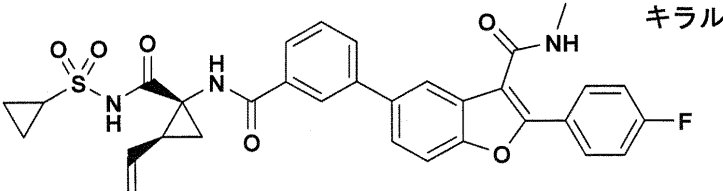
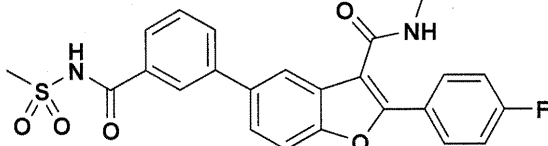
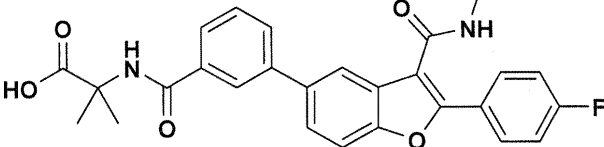
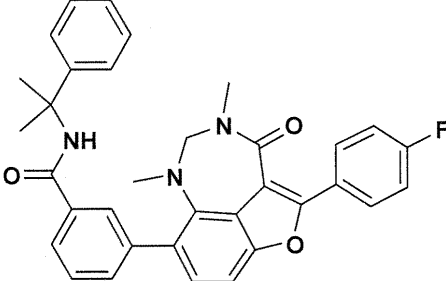
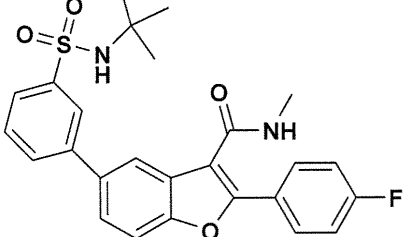
10

20

30

40

【表 40】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	E
	C	E
	A	E
	B	E
	B	E
	B	E
	E	E
	I	E

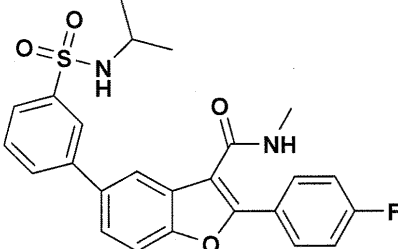
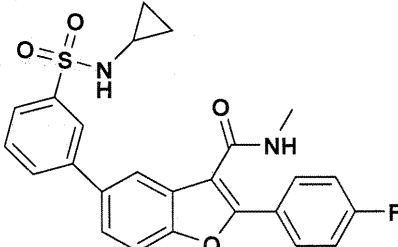
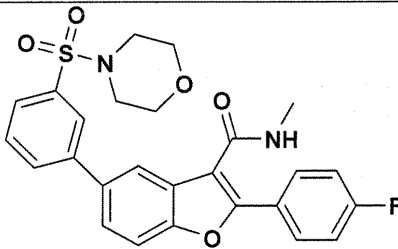
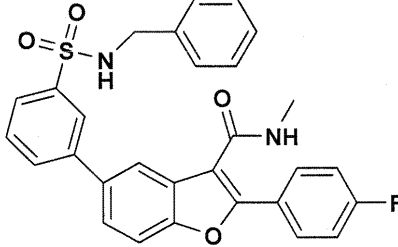
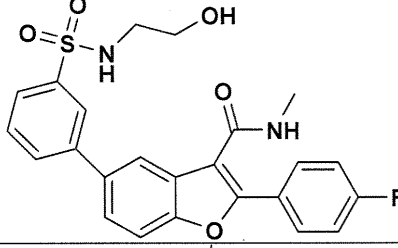
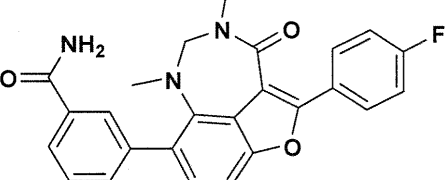
10

20

30

40

【表 4 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	E
	E	E
	E	E
	E	E
	C	E
	E	E

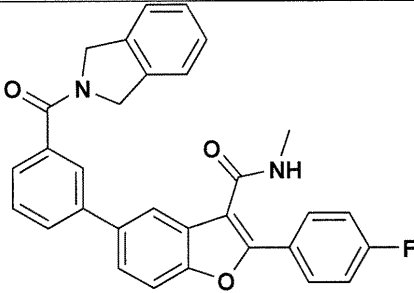
10

20

30

40

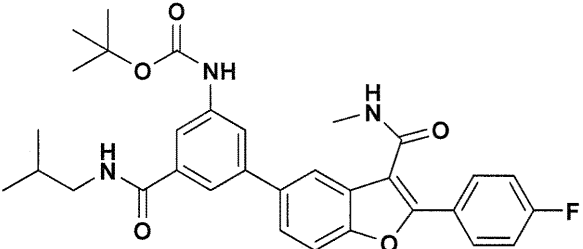
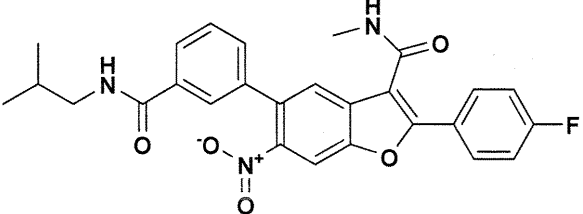
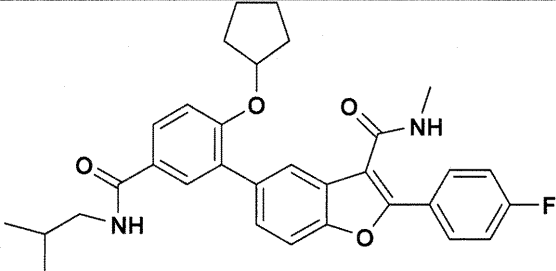
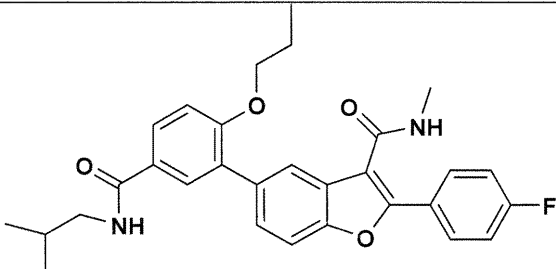
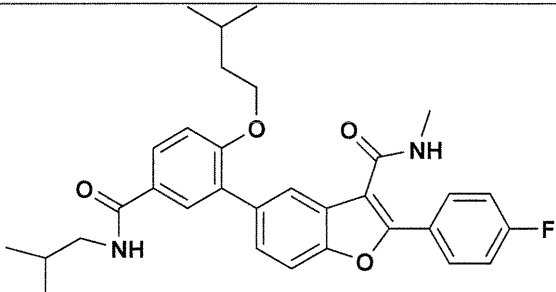
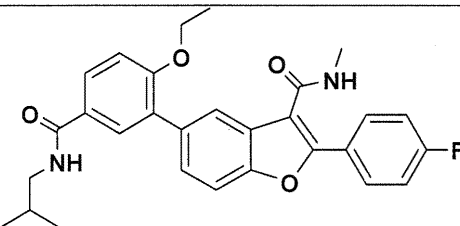
【表 4 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	F	E

10

表1b

【表 4 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	A
	A	A
	E	C
	C	B
	E	C
		A

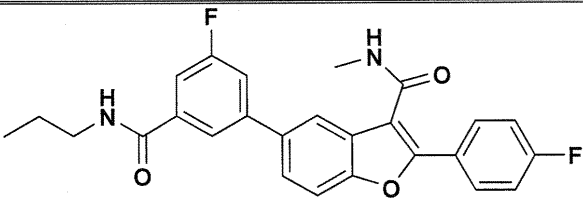
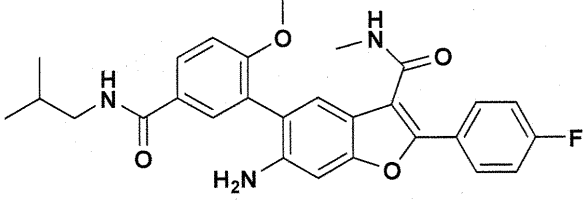
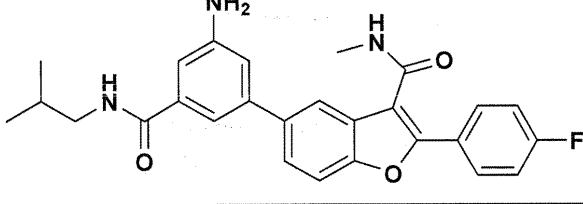
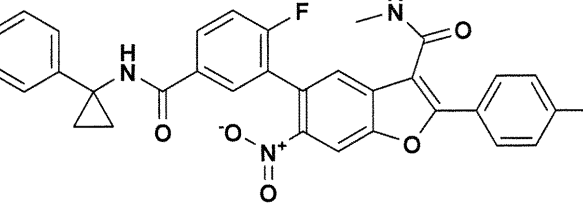
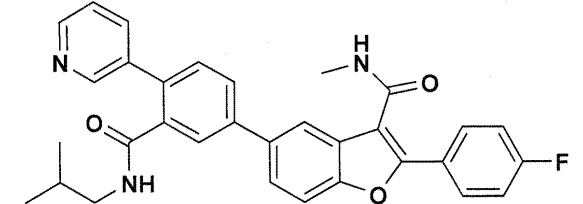
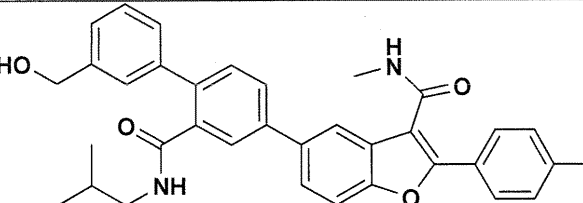
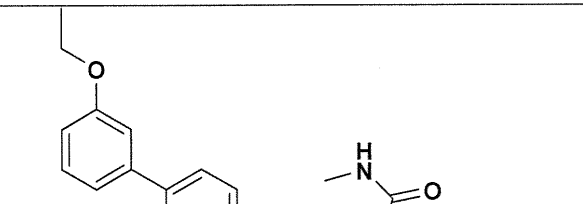
10

20

30

40

【表 4 4】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		
	A	A
		
	A	A
		A
	A	A
		A

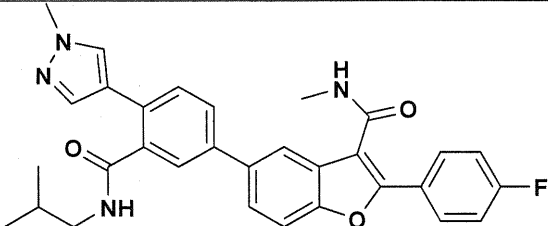
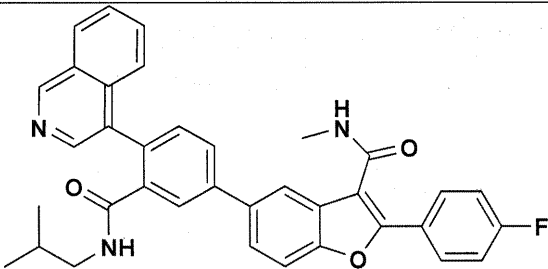
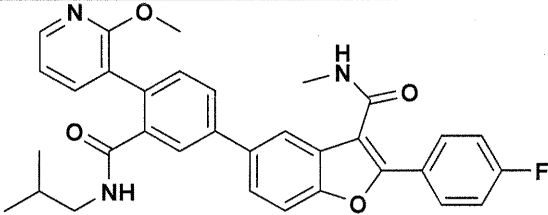
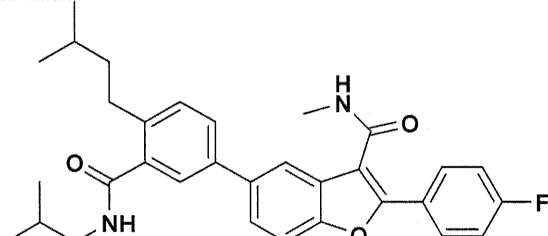
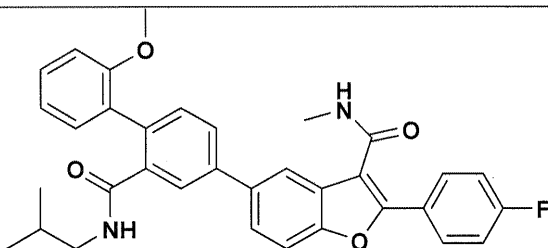
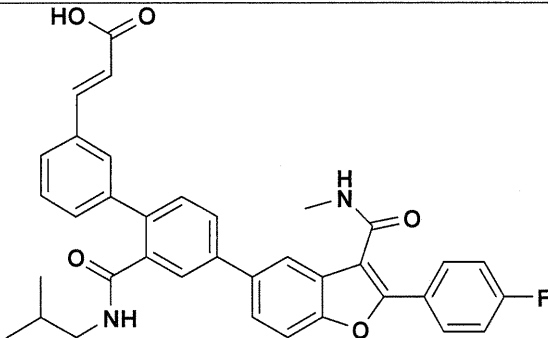
10

20

30

40

【表 4 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	B	A
	A	A
		E
	A	A
	A	B

10

20

30

40

【表 4 6】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		C
	B	A
		A
	A	A
	A	A
	B	C

10

20

30

40

【表 4 7】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		A
	B	A
	A	A
	A	A
		A

10

20

30

40

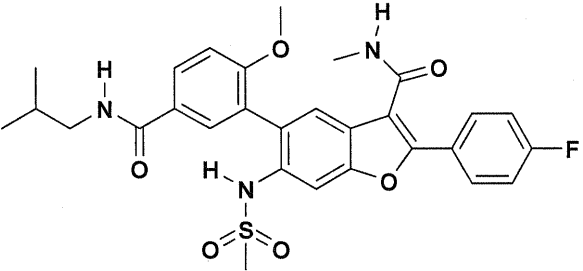
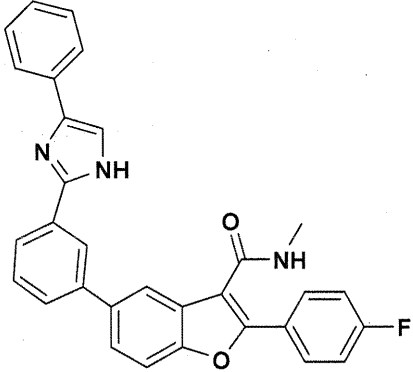
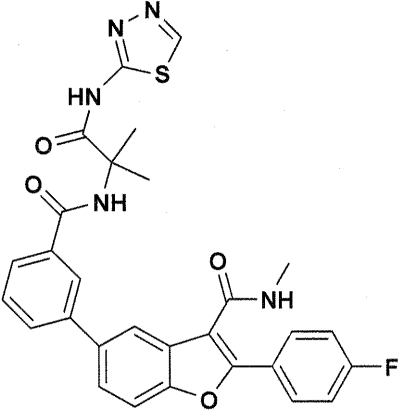
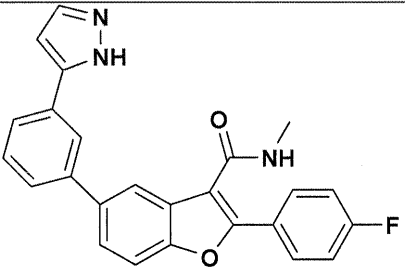
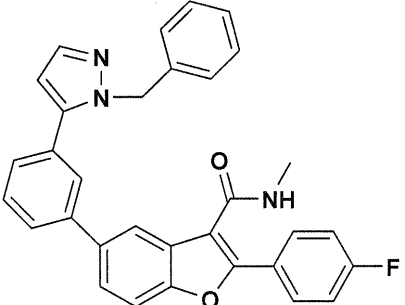
10

20

30

40

【表 4 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	B	A
	A	A
	C	C
	A	A

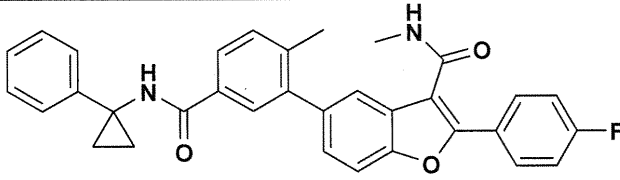
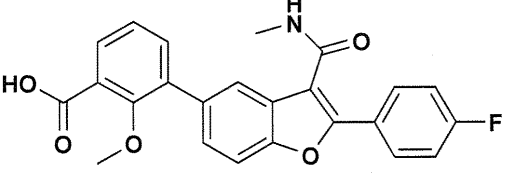
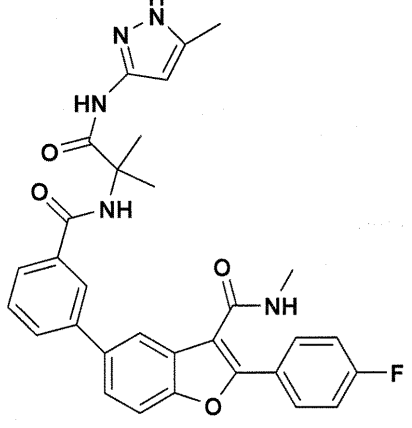
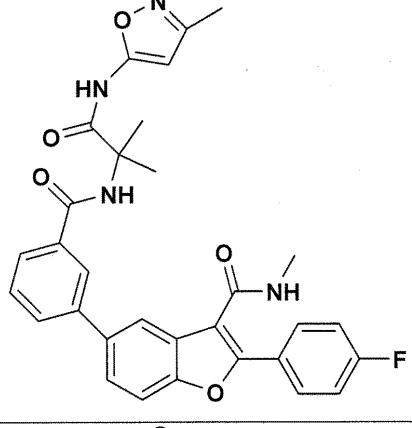
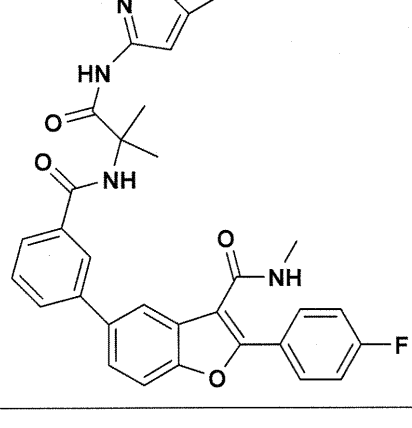
10

20

30

40

【表 5 0】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	C	E
	A	A
	A	A
	A	A

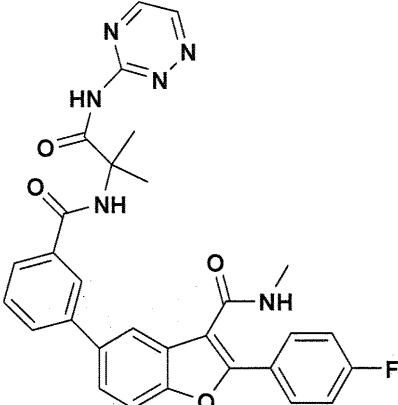
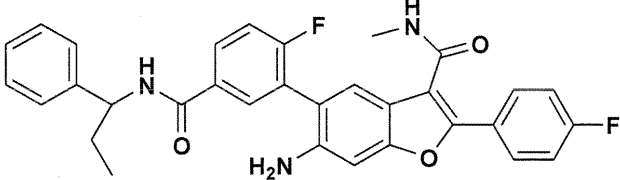
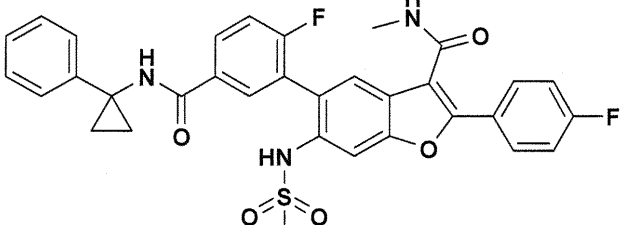
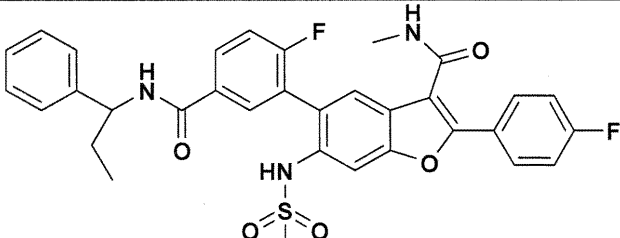
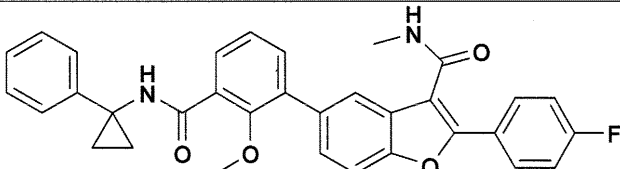
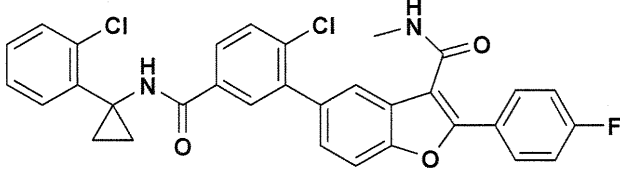
10

20

30

40

【表 5 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	E	E
	B	A

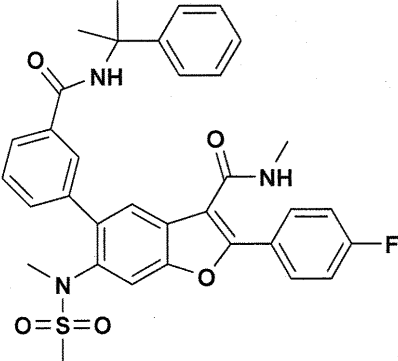
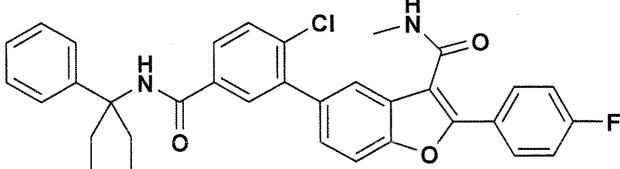
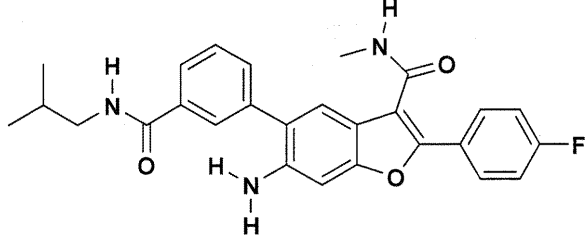
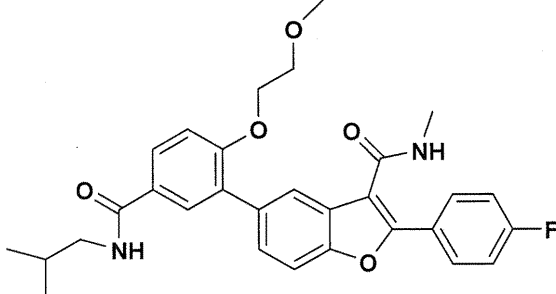
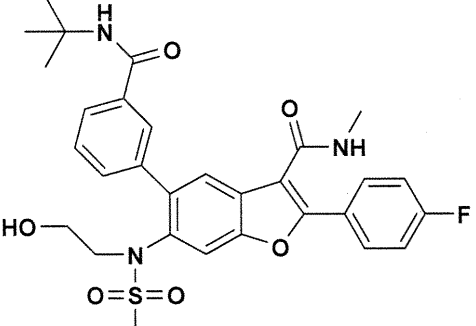
10

20

30

40

【表 5 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A

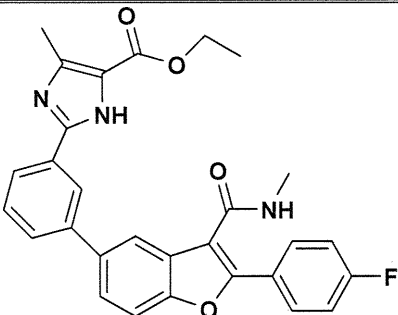
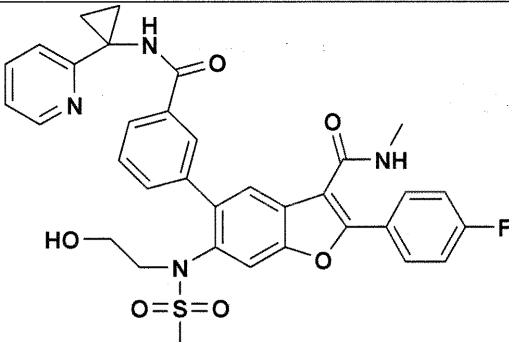
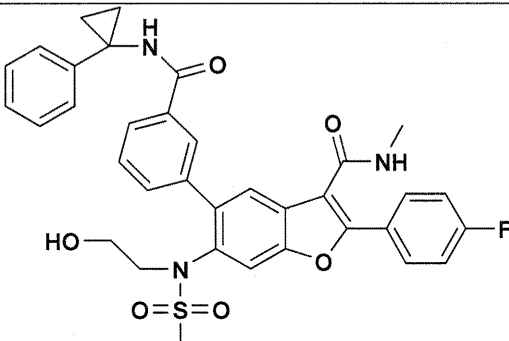
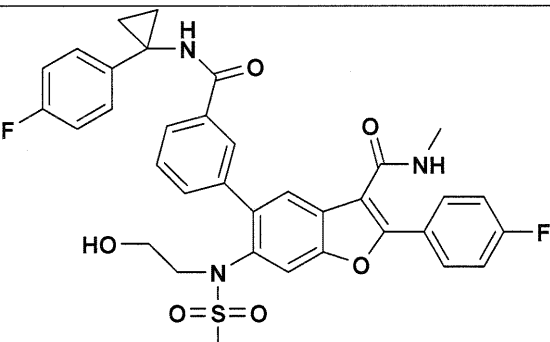
10

20

30

40

【表 5 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

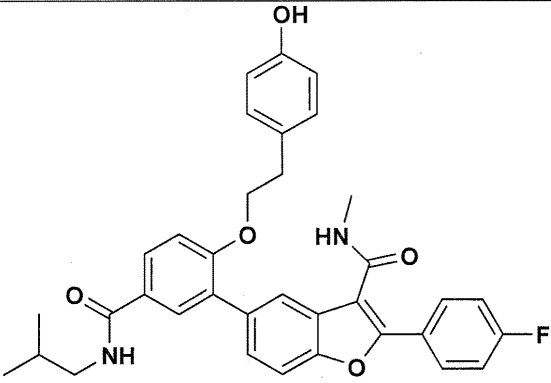
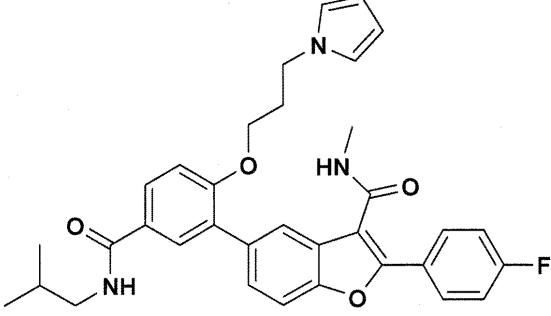
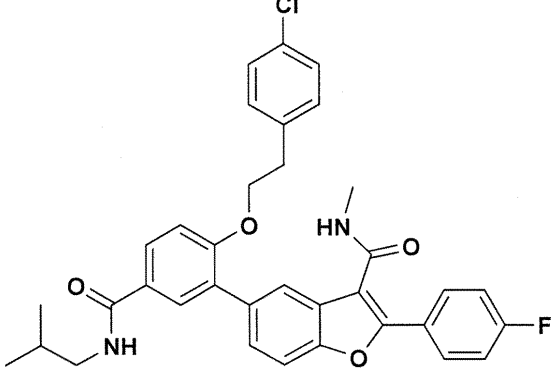
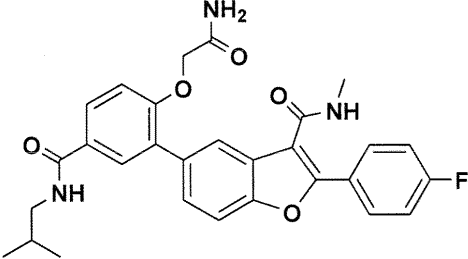
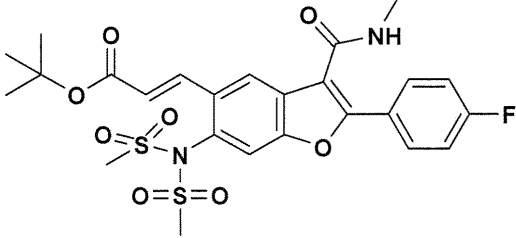
30

40

10

40

【表 5 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	C	B
	E	E
	A	A
		

10

20

30

40

10

20

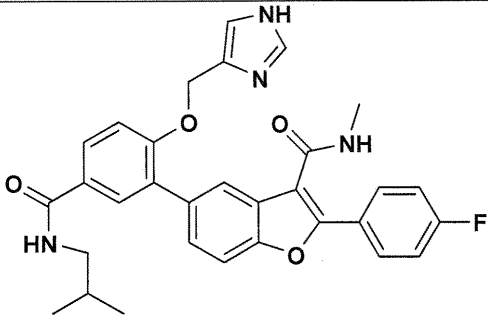
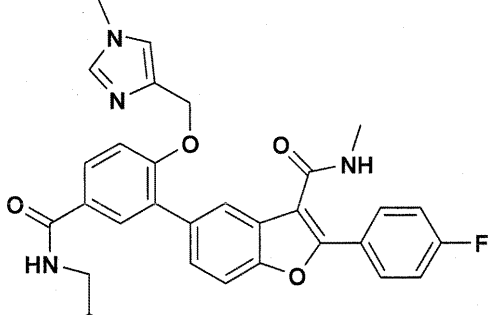
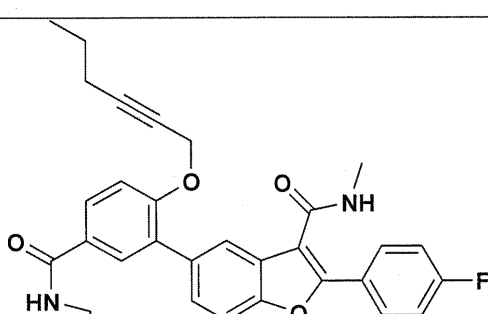
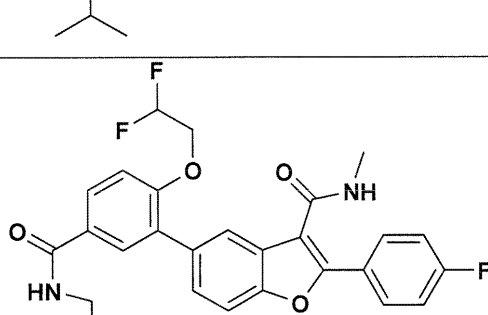
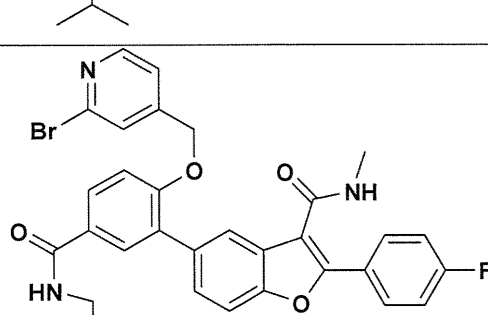
30

40

10

40

【表 5 8】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	C	B
	C	C
	B	A
	B	B

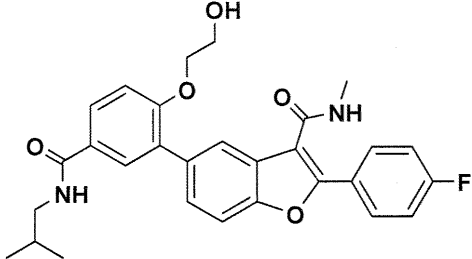
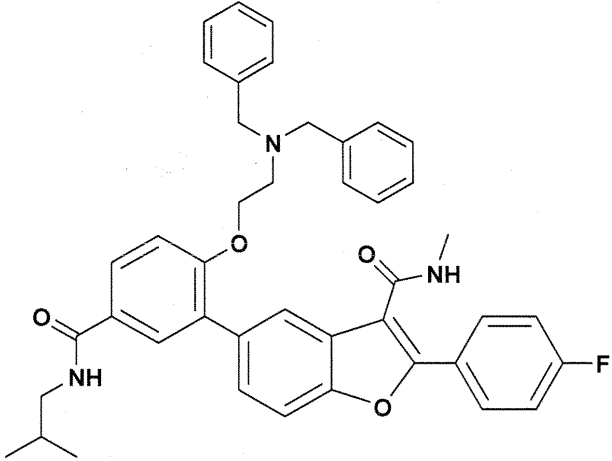
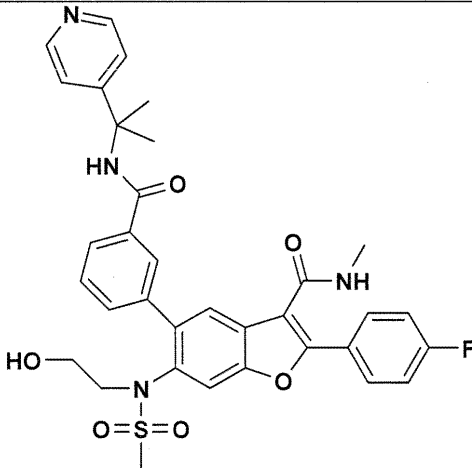
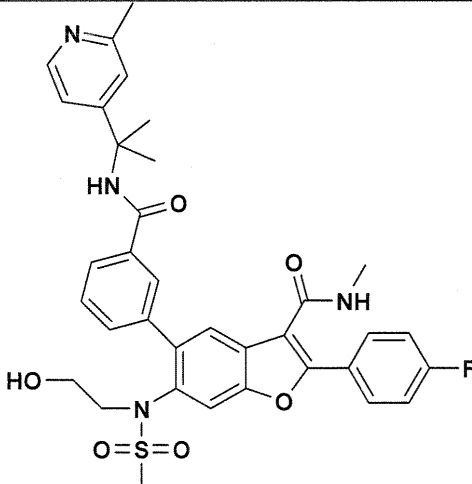
10

20

30

40

【表 5 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
		C
		A
		A

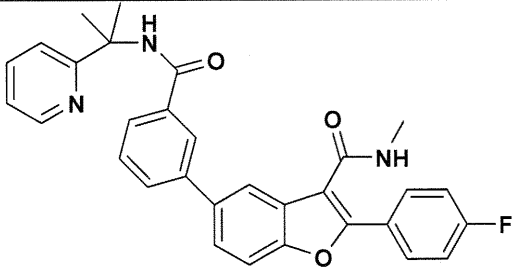
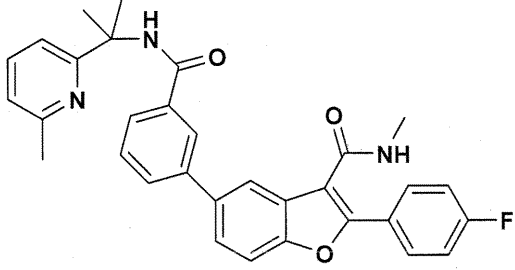
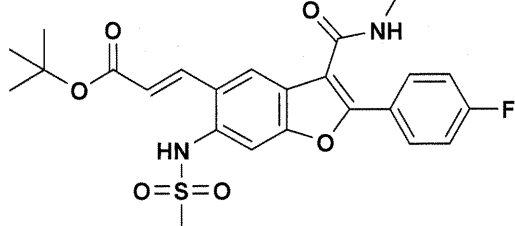
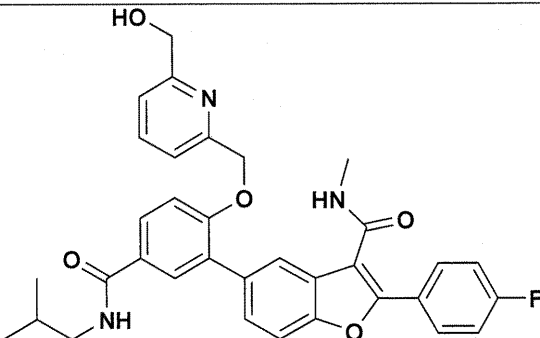
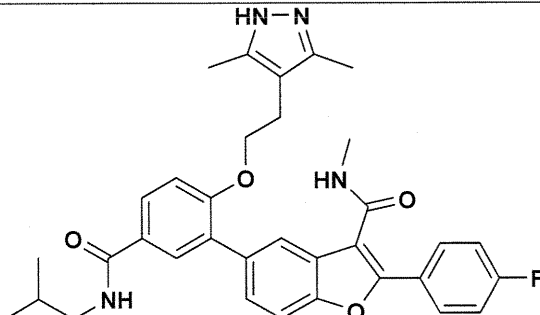
10

20

30

40

【表 6 0】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		A
		B
		C
		
	A	A

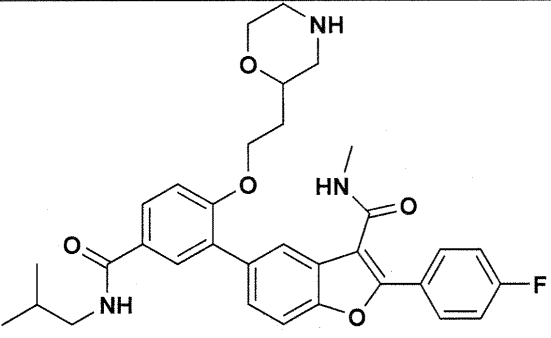
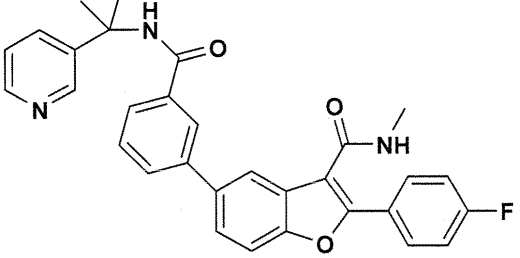
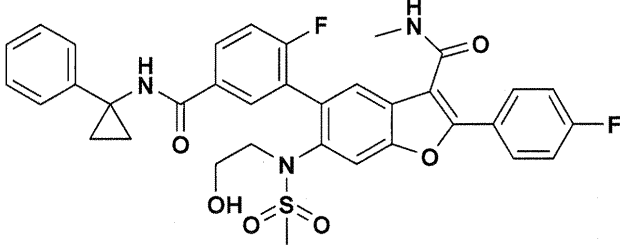
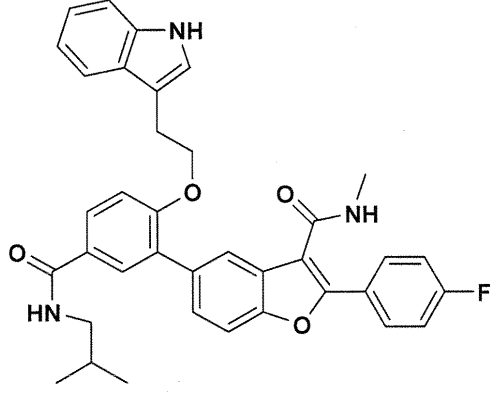
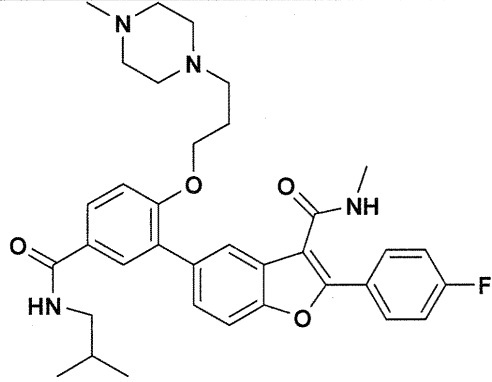
10

20

30

40

【表 6 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	C	C
	A	A

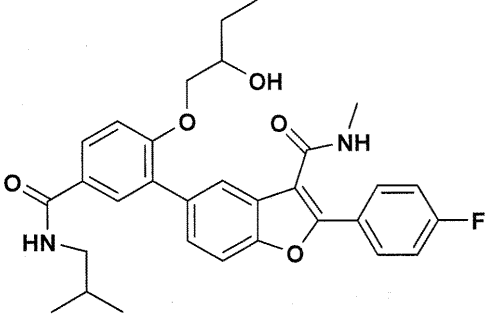
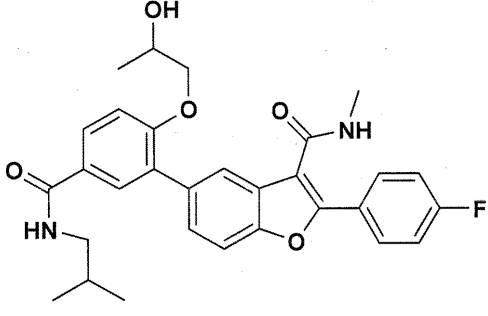
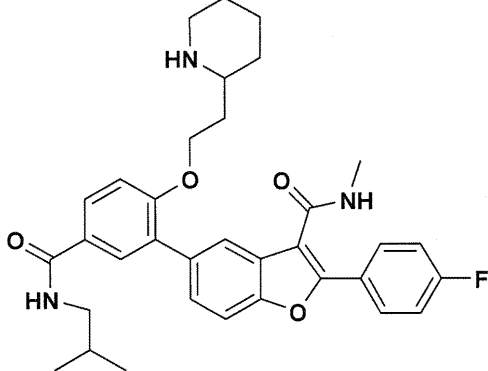
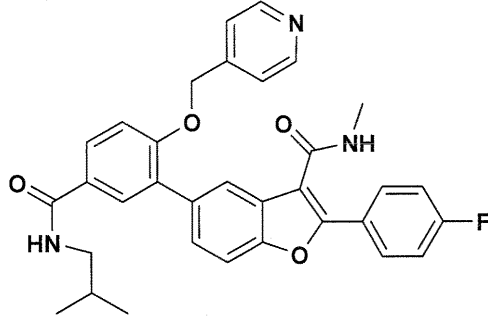
10

20

30

40

【表 6 2】

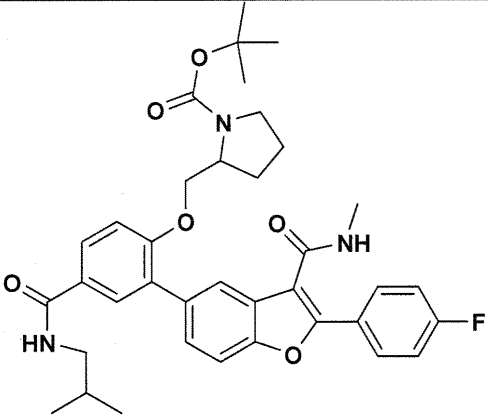
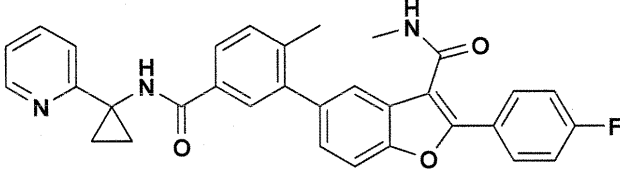
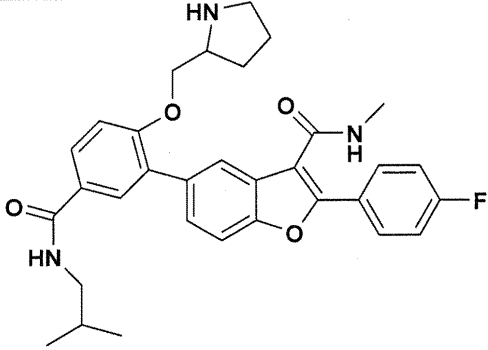
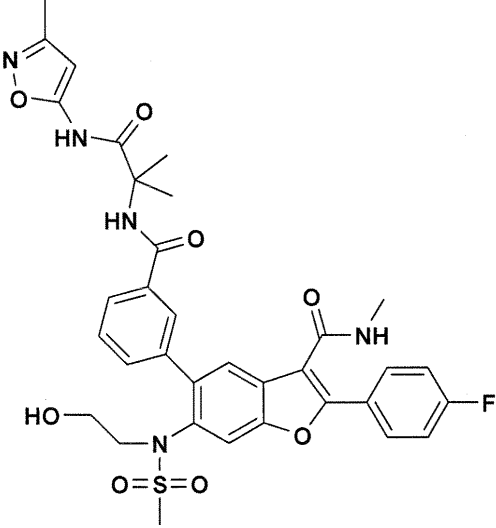
構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

30

【表 6 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	C
	A	A
	A	B
	A	A

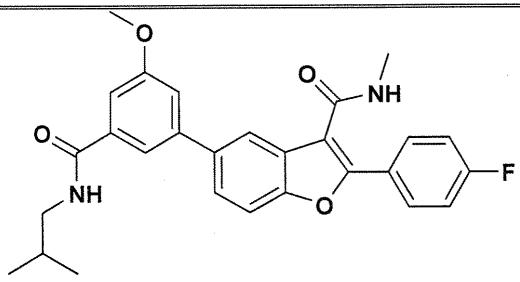
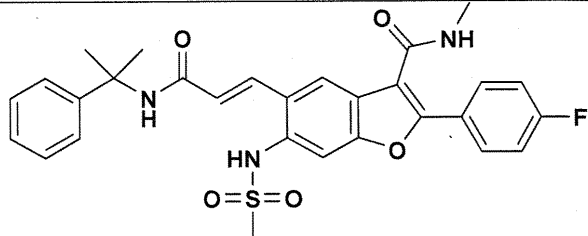
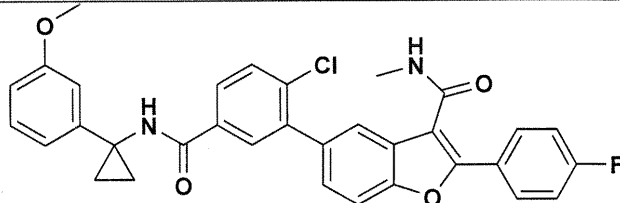
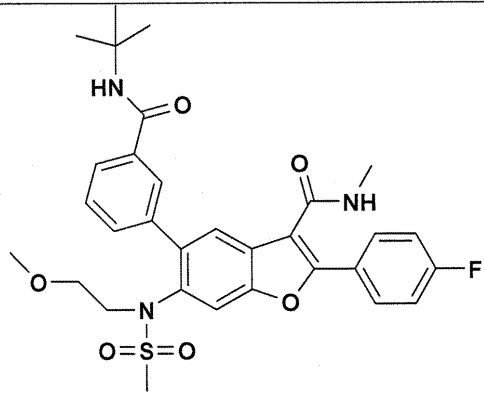
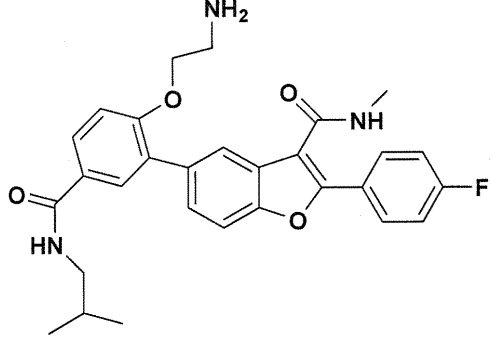
10

20

30

40

【表 6 4】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	B	B
	C	
		
		
	A	A

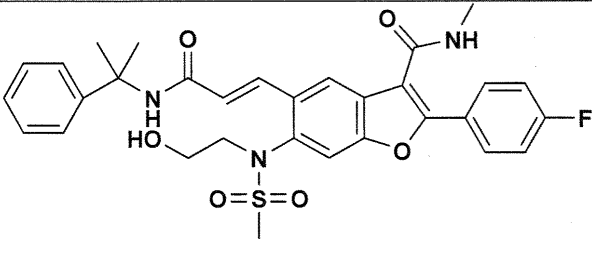
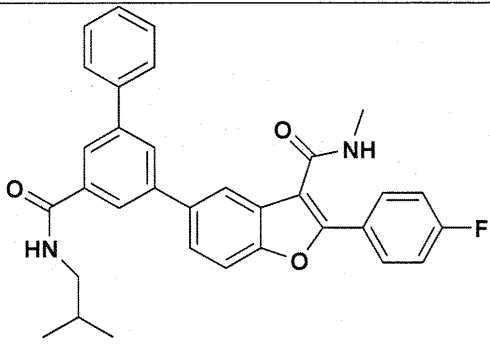
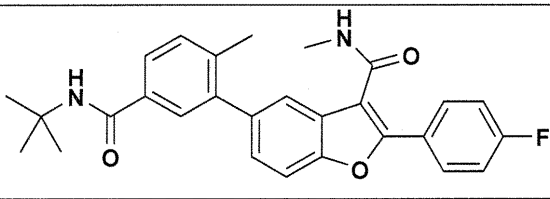
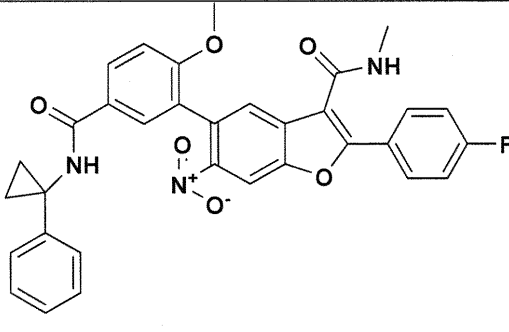
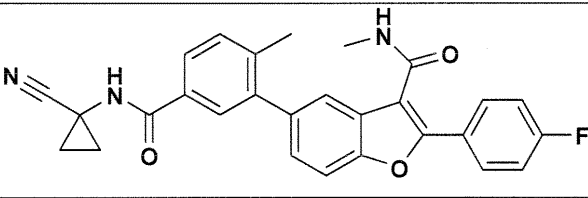
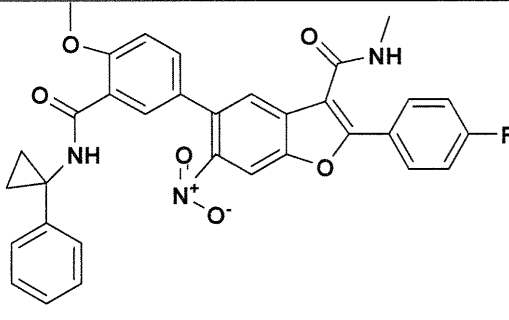
10

20

30

40

【表 6 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	
		
		
		
		
		

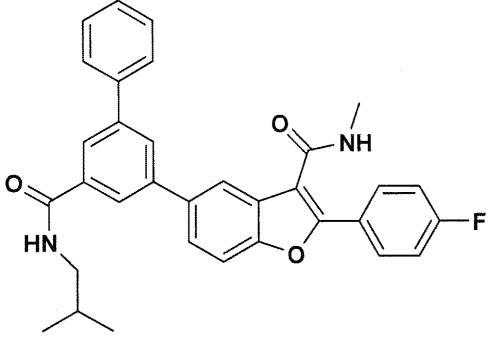
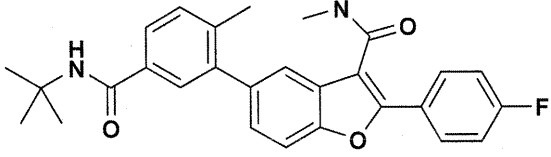
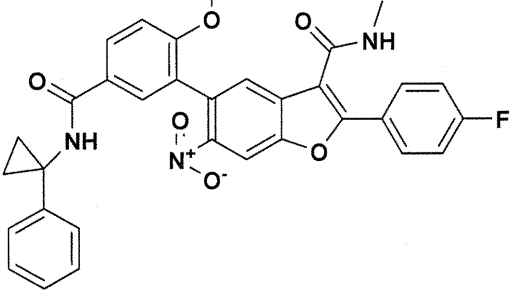
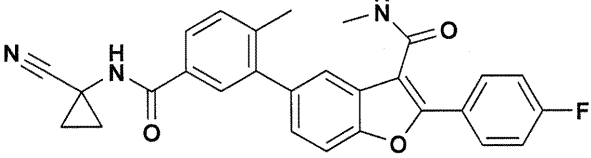
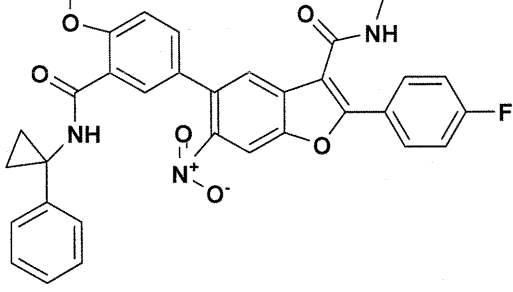
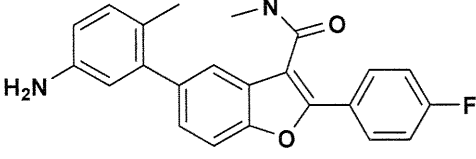
10

20

30

40

【表 6 6】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	E
	A	A
	A	B
	A	A
	A	A
	C	C

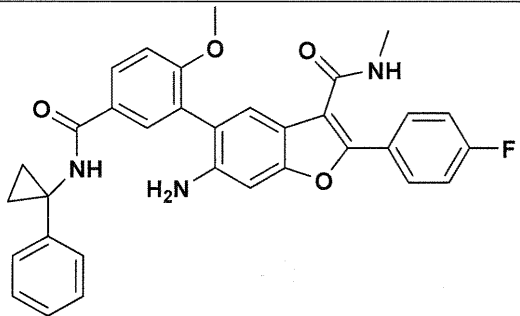
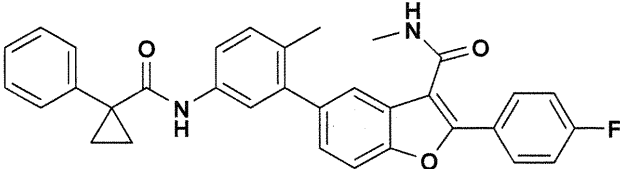
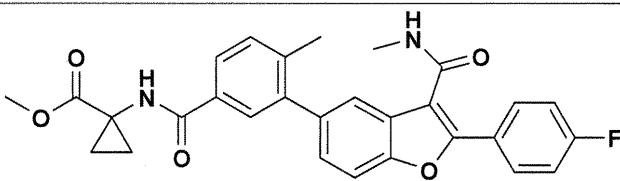
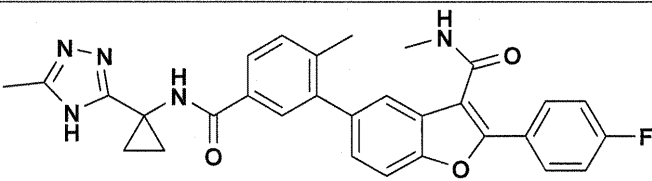
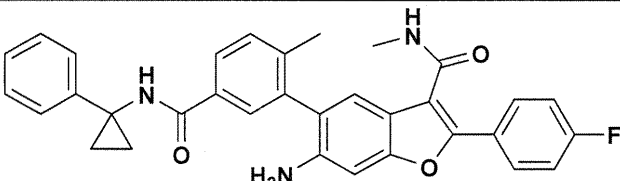
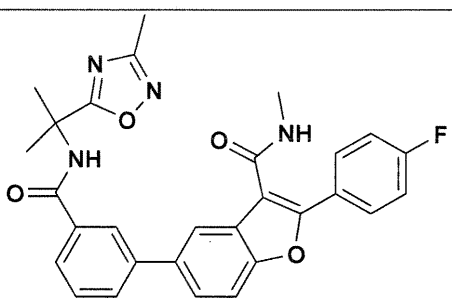
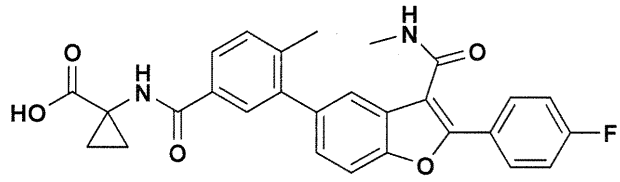
10

20

30

40

【表 6 7】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	C	B
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	C

10

20

30

40

【表 6 8】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	C
	A	A

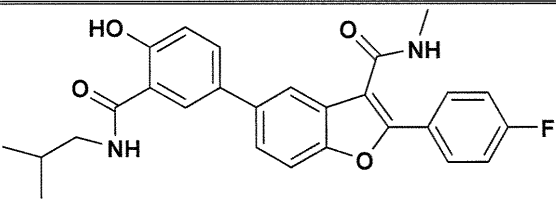
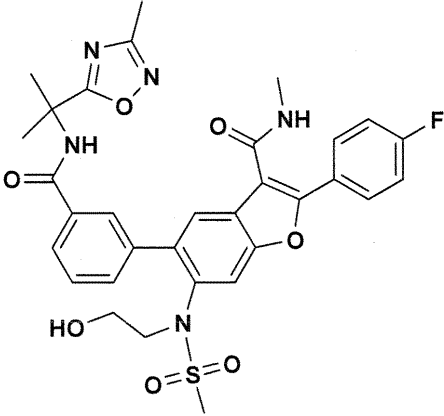
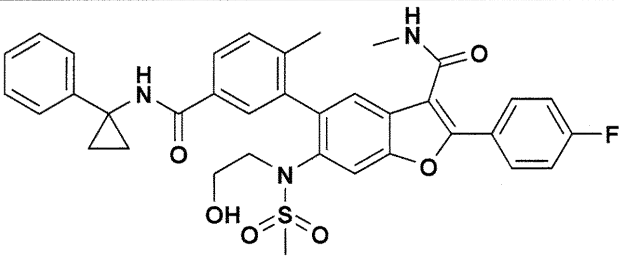
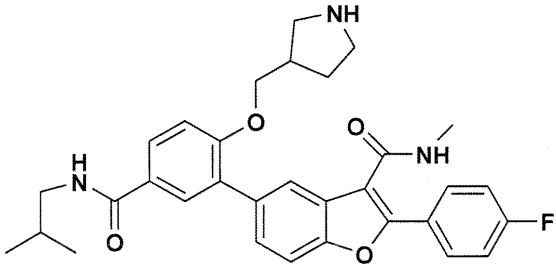
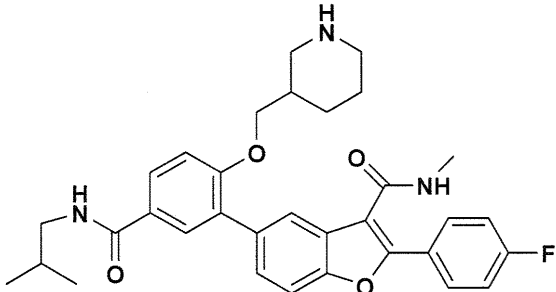
10

20

30

40

【表 6 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	E
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

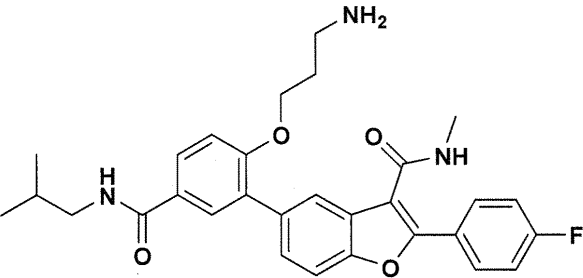
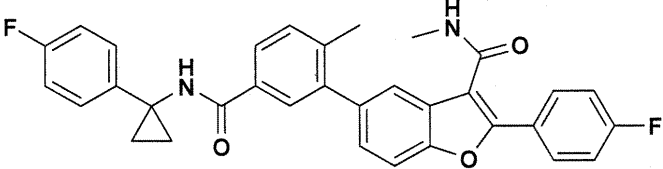
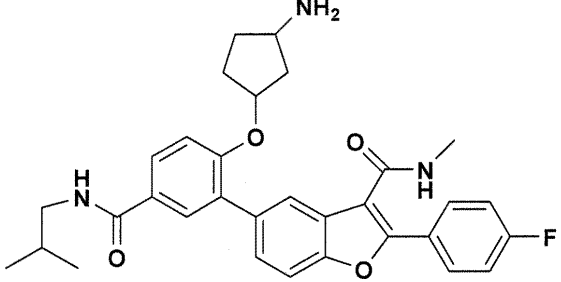
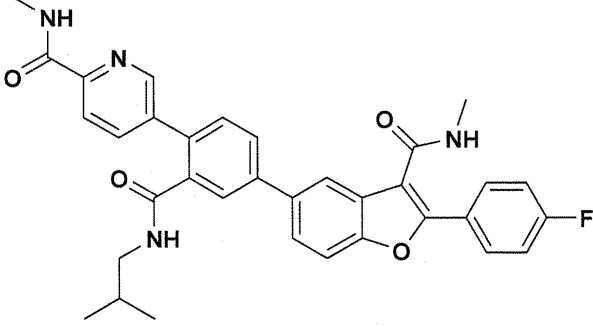
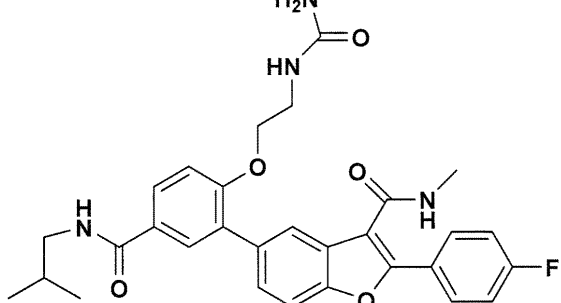
30

40

10

40

【表 7 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	E	E
	A	A

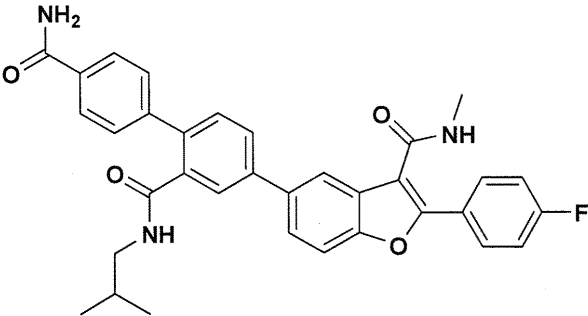
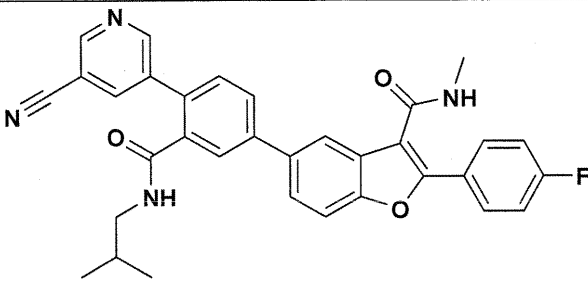
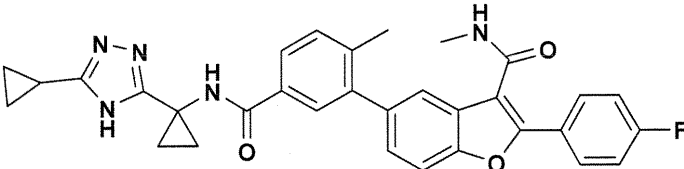
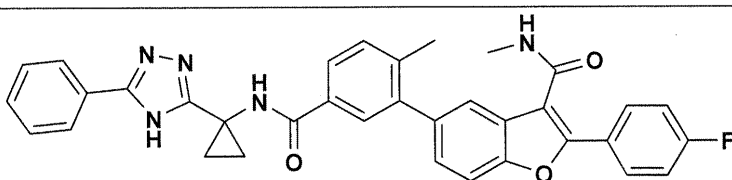
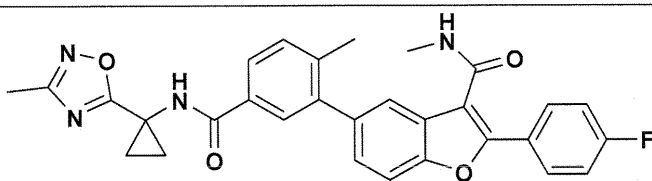
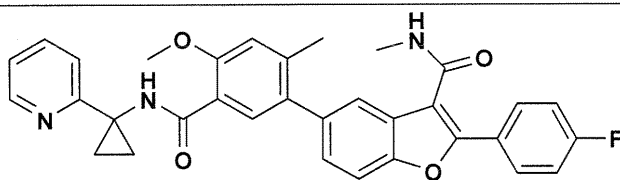
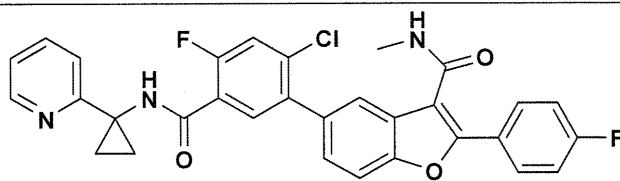
10

20

30

40

【表 7 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	E
	A	B
	A	A
	A	A
		A
	A	A
	A	A

10

20

30

40

【表 7 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	C	E
	B	E
	A	B
	A	A
		E

10

20

30

40

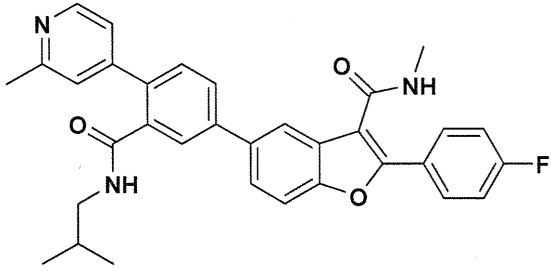
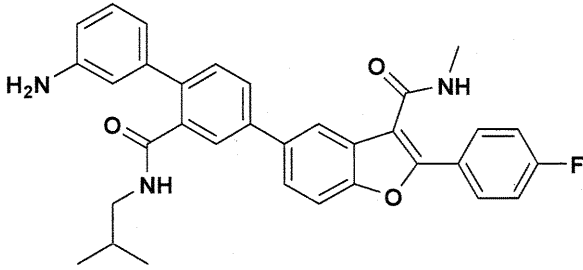
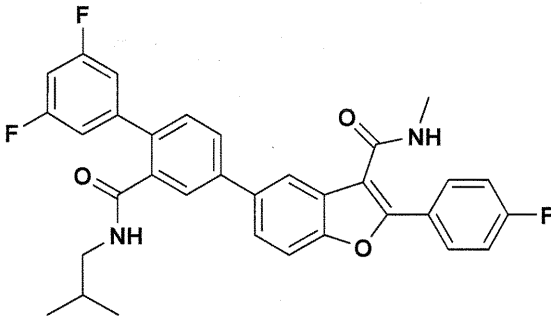
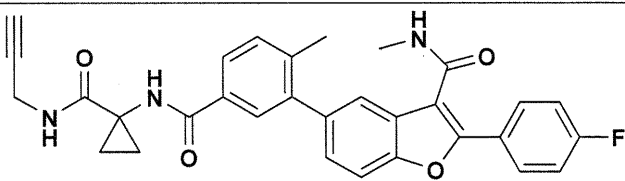
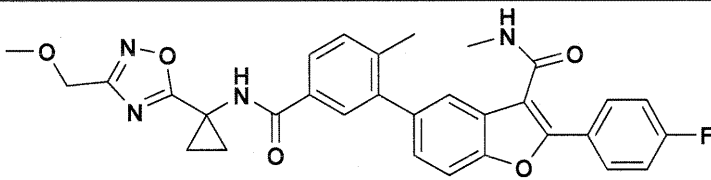
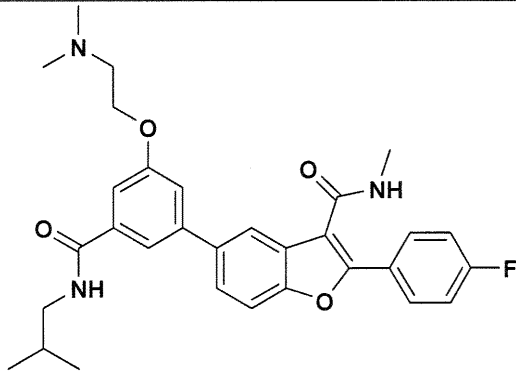
10

20

30

40

【表 7 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	
	A	
	B	A
	A	A
	A	A
	B	B

10

20

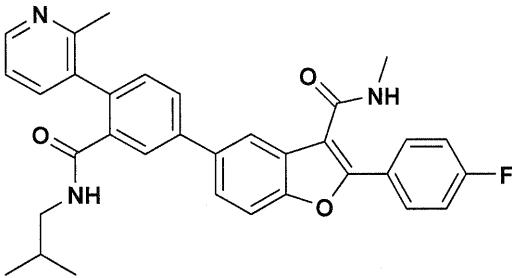
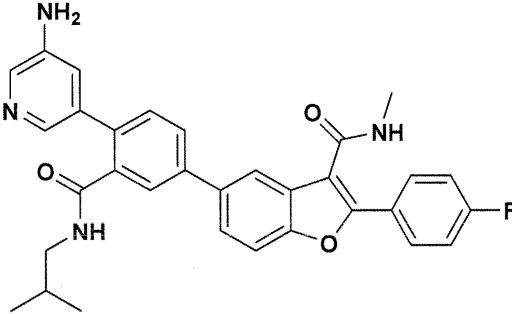
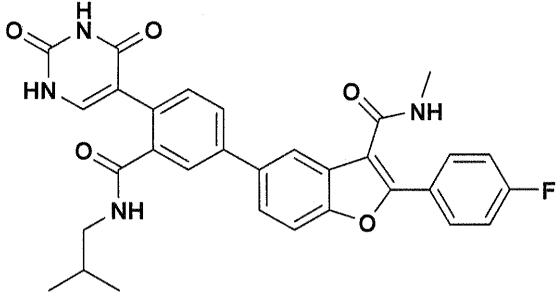
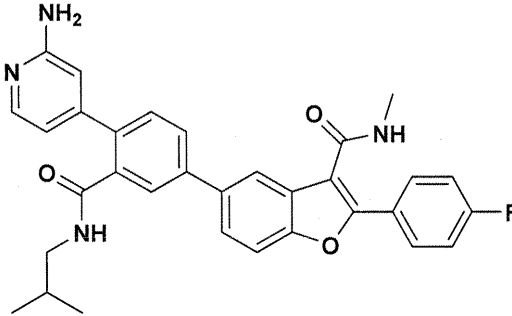
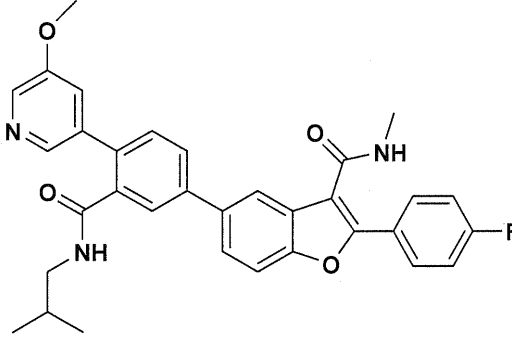
30

40

10

40

【表 7 7】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	B
	A	
	L	A
	B	

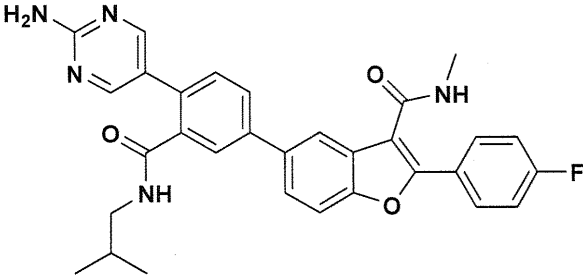
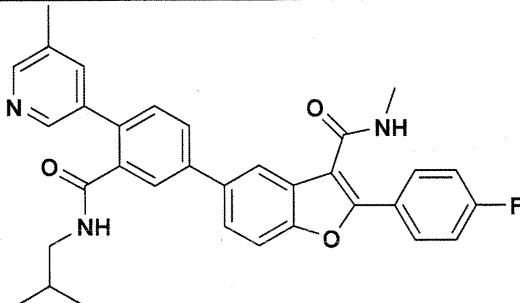
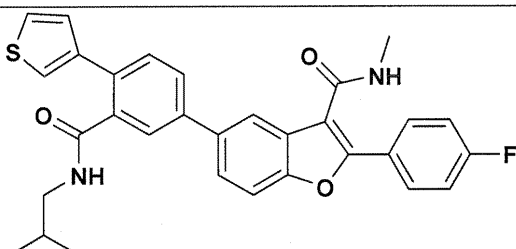
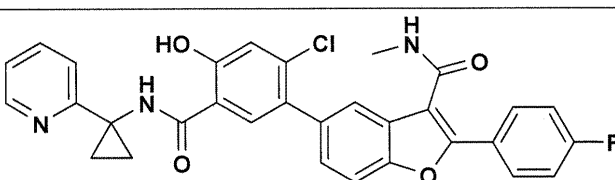
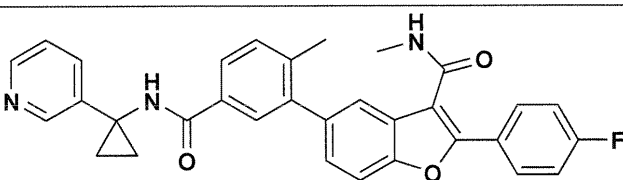
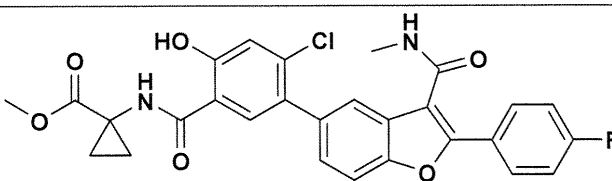
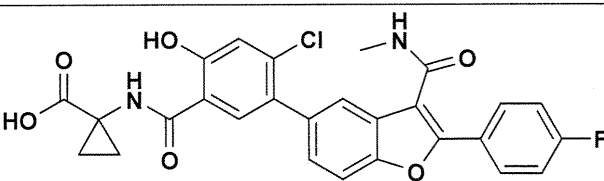
10

20

30

40

【表 7 8】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	
	B	
	A	
	A	B
	L	A
	B	
	B	

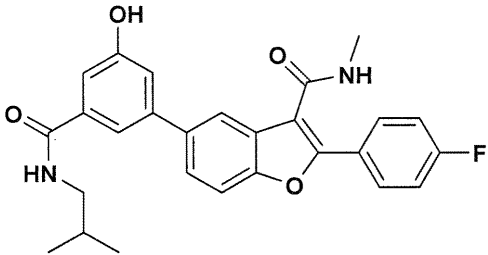
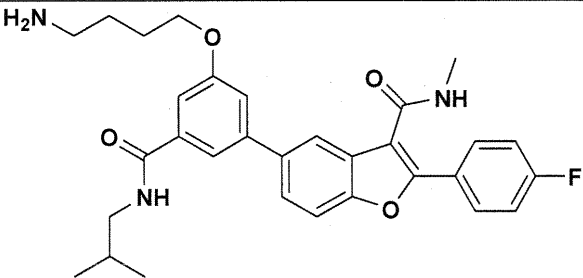
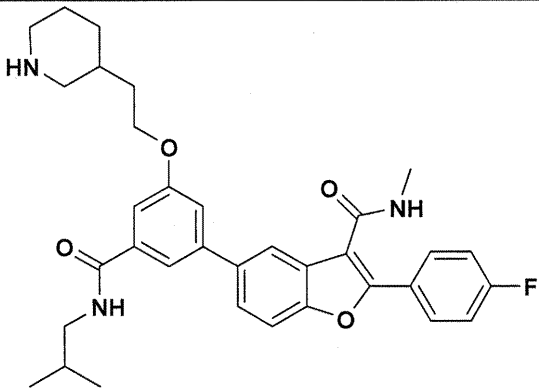
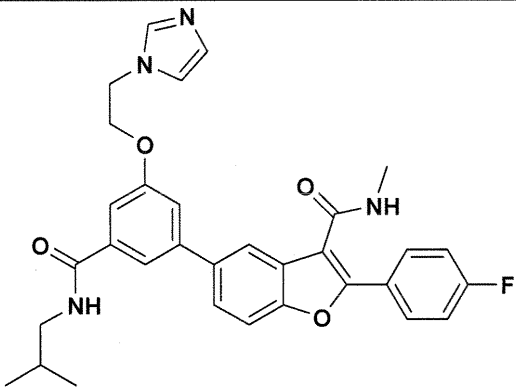
10

20

30

40

【表 7 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	B
	A	C
	A	A
	C	C

10

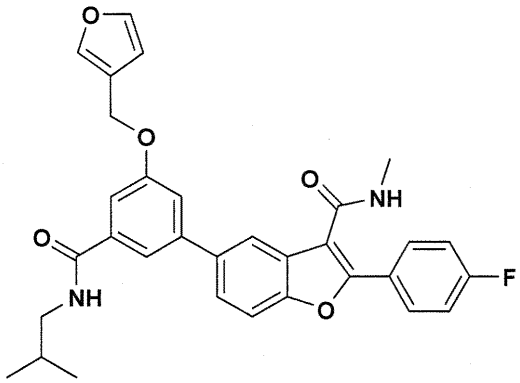
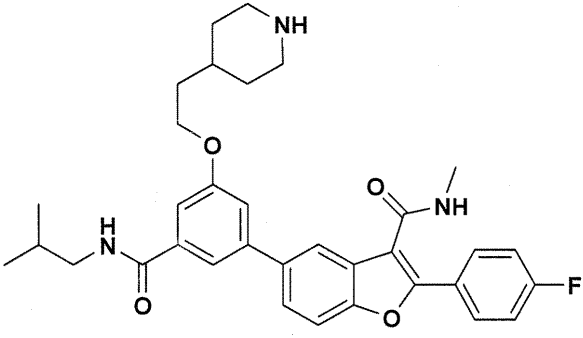
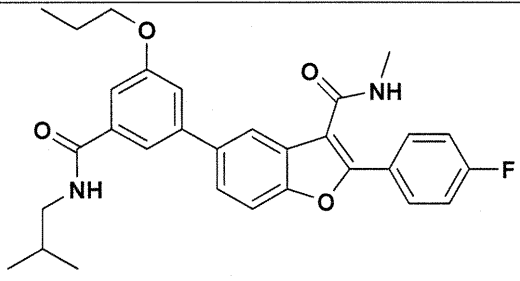
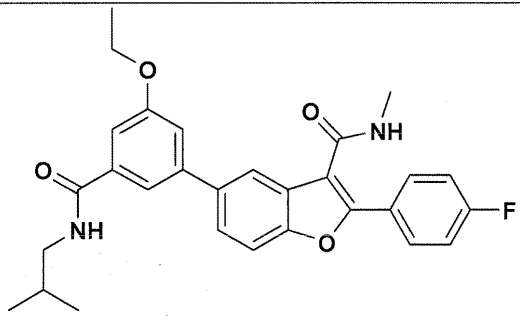
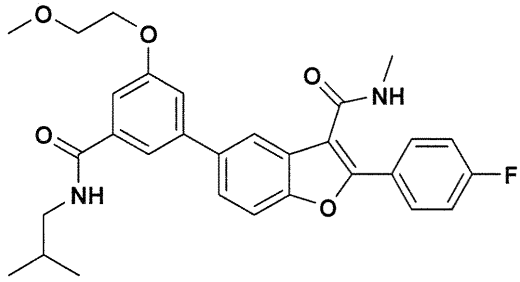
20

30

40

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	M
	C	C
	E	B
	C	C

【表 8 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
	A	C
	E	C
	M	C
	M	C

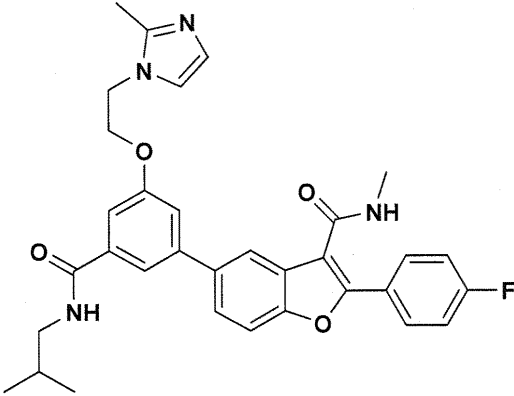
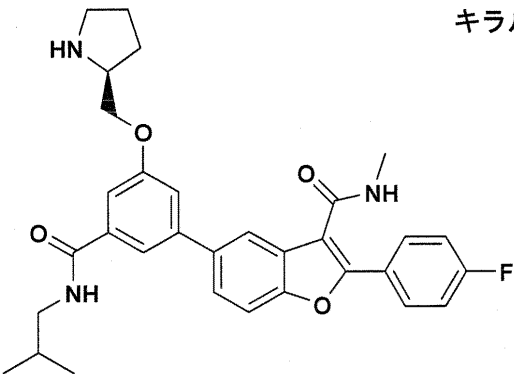
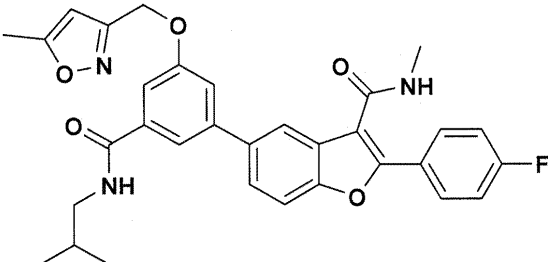
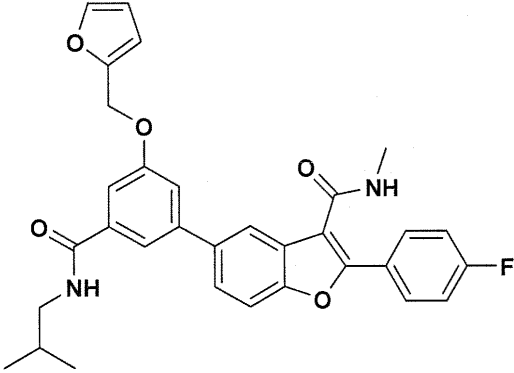
10

20

30

40

【表 8 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	C	C
キラル 	C	C
	G	C
	C	C

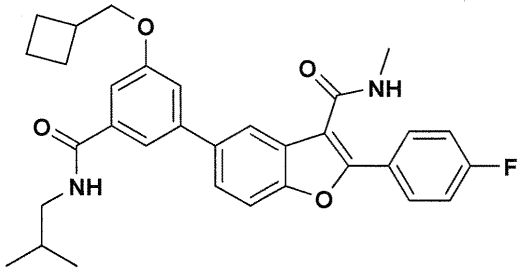
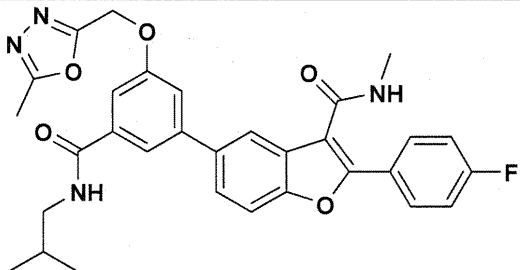
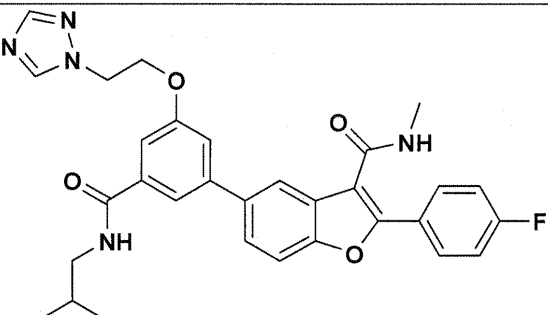
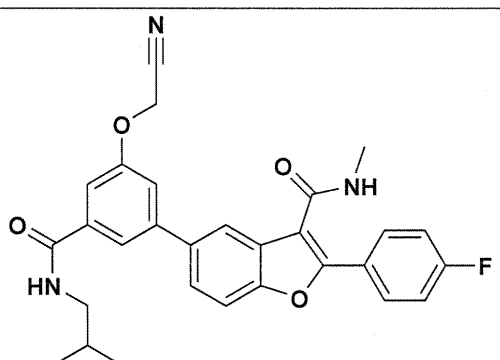
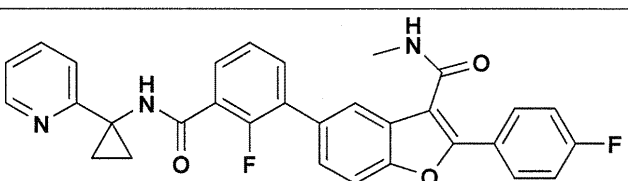
10

20

30

40

【表 8 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	E	C
	A	C
	B	C
	A	A
	A	A

10

20

30

40

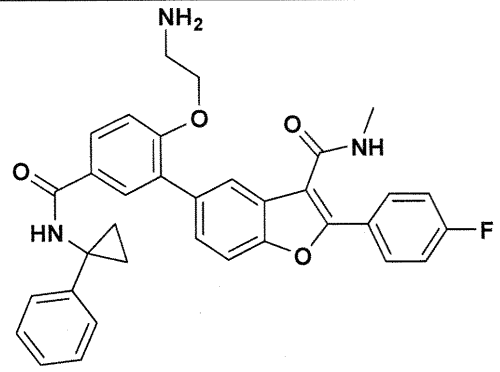
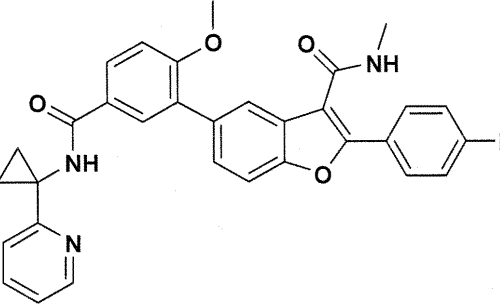
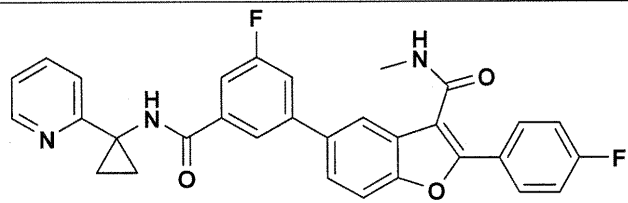
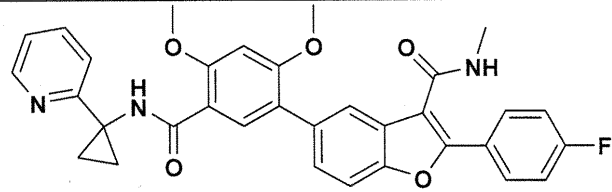
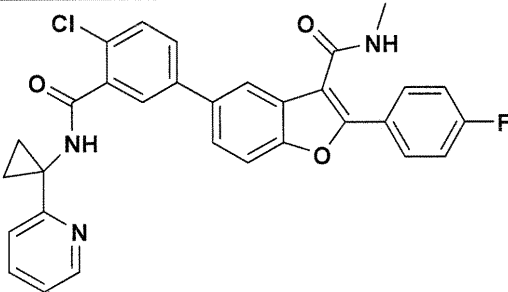
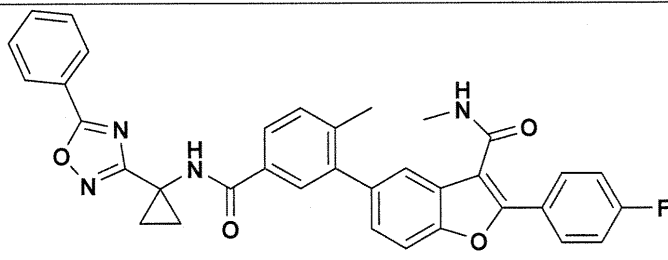
10

20

30

40

【表 8 5】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	E
		A

10

20

30

40

【表 8 6】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		A
	A	A
	A	A
		A
	A	A
	A	A

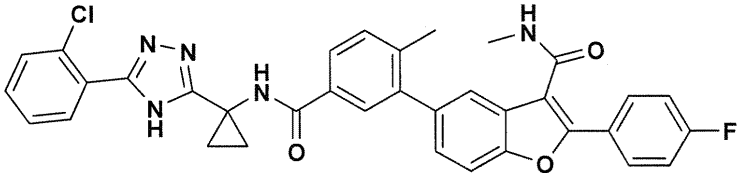
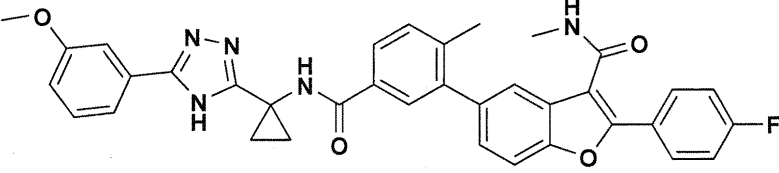
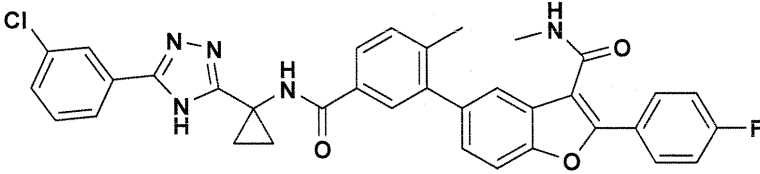
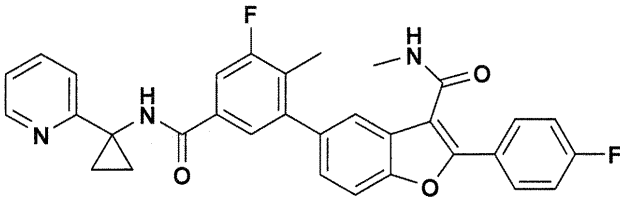
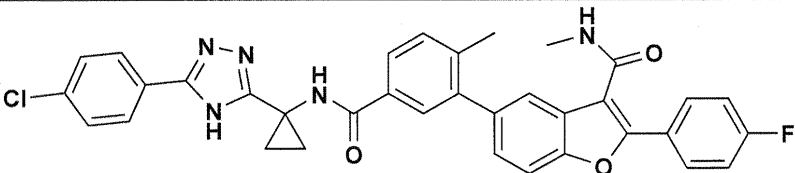
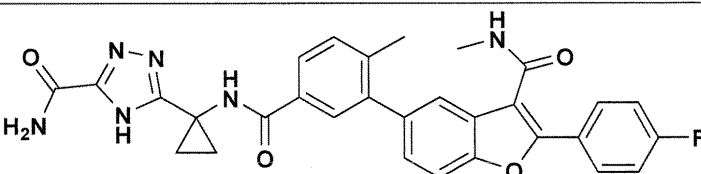
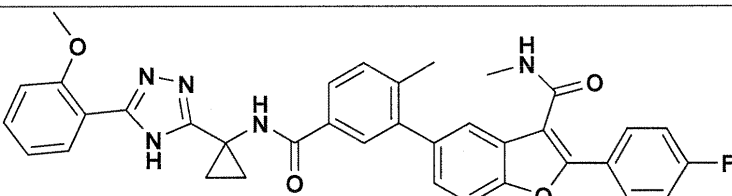
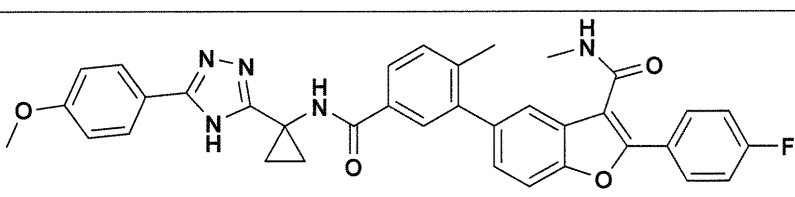
10

20

30

40

【表 8 7】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	B
		A
	A	A

10

20

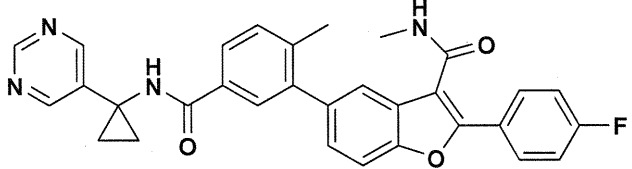
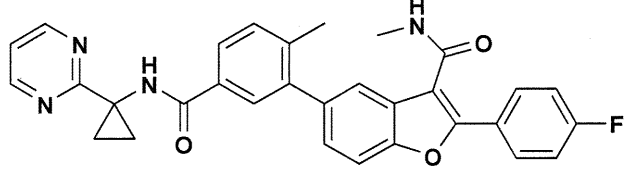
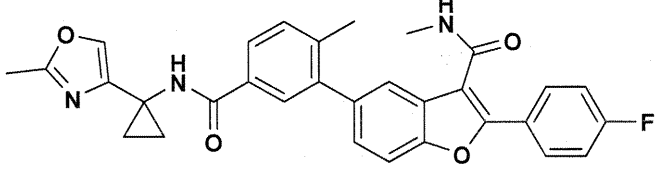
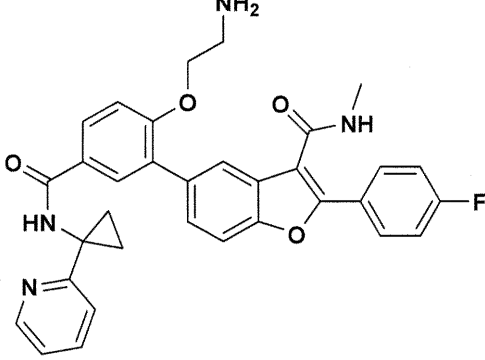
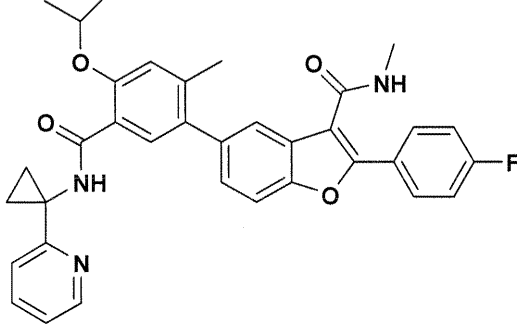
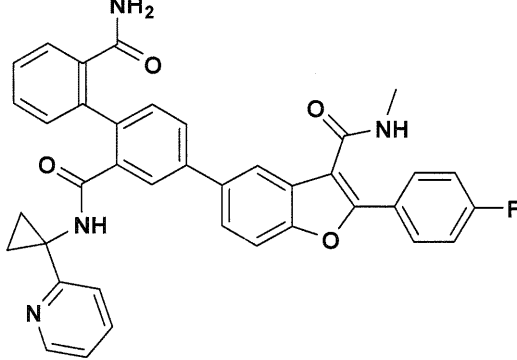
30

40

10

40

【表 8 9】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		A
	A	A
	A	A
	N	A
	A	A
	A	A

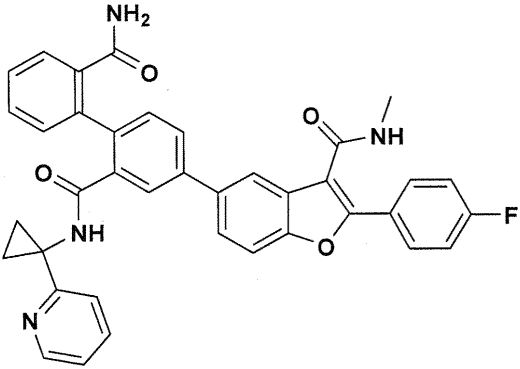
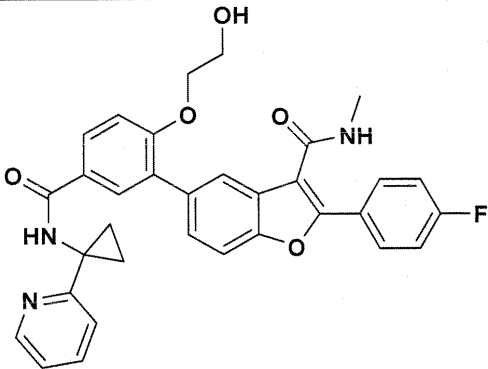
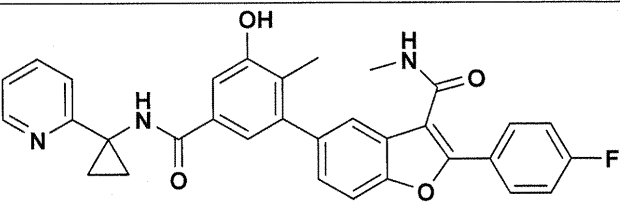
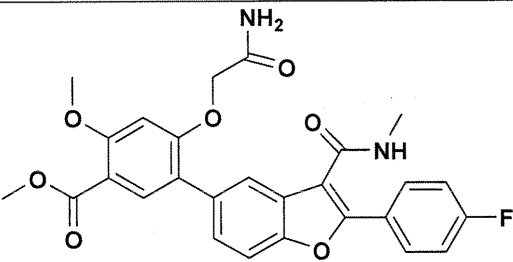
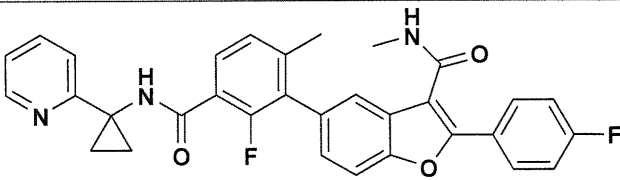
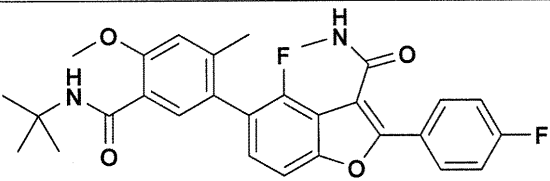
10

20

30

40

【表 90】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	A	A
		C
	N	A
	A	A

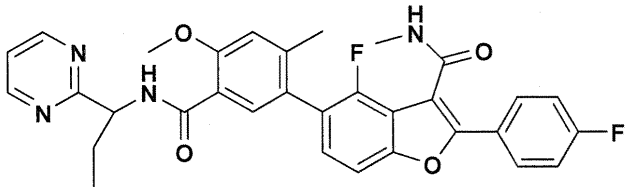
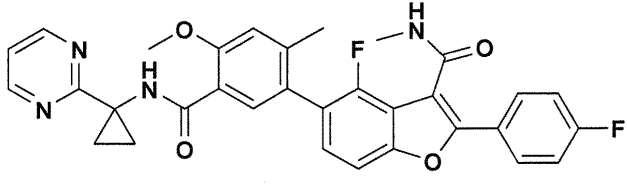
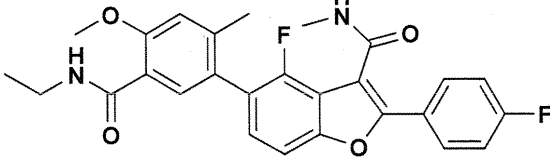
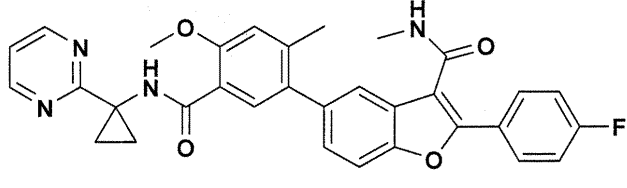
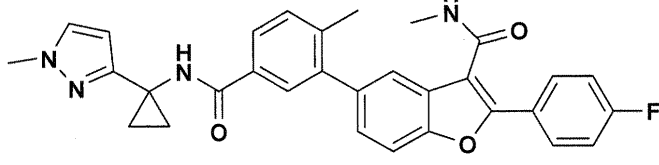
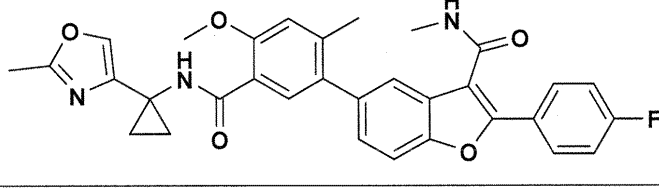
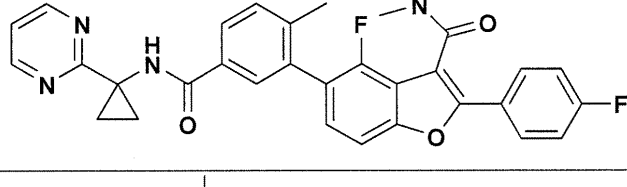
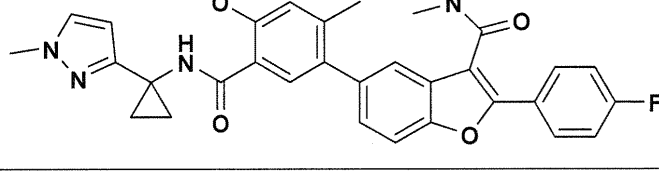
10

20

30

40

【表 9 1】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
		A
	A	A
	N	A
	A	A
	A	A
	A	A

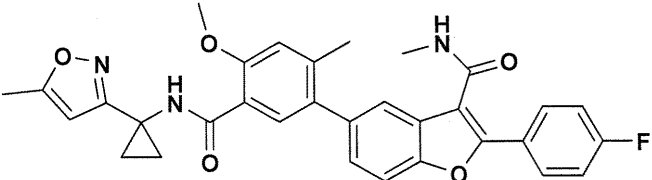
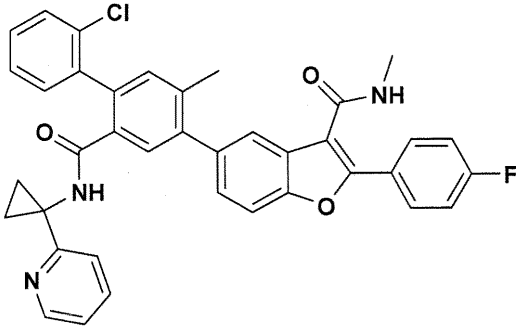
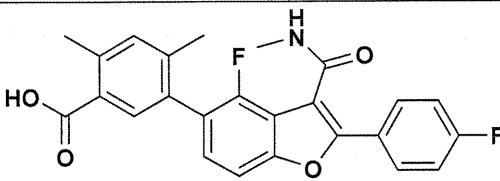
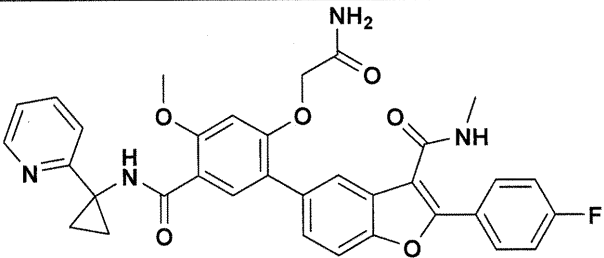
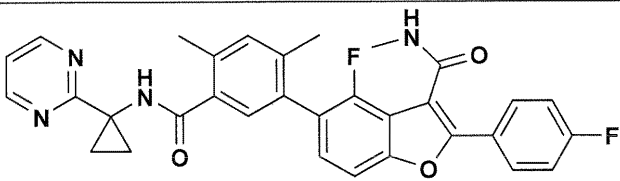
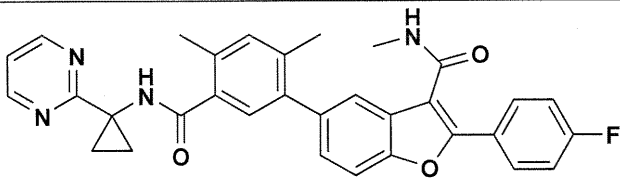
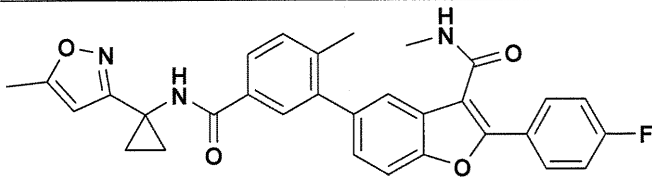
10

20

30

40

【表 9 2】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
	A	A
	A	A
	C	E
	N	A
	B	A
	A	A
		A

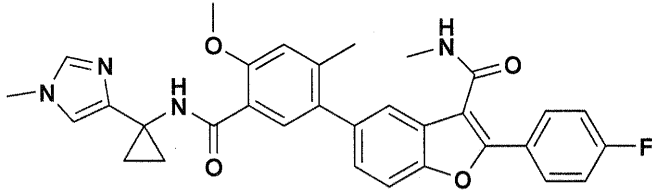
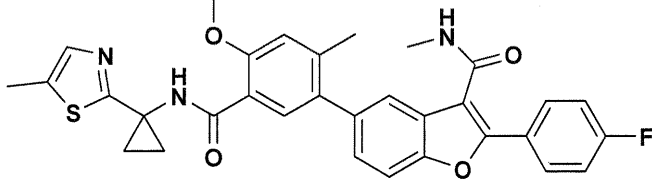
10

20

30

40

【表 9 3】

構造	IC ₅₀	EC ₅₀
		A
		A

10

【0054】

A 0.002以下から0.25 μM ; B $>0.25 \mu\text{M} - <1.0 \mu\text{M}$; C $1.0 \mu\text{M} - 10.0 \mu\text{M}$; D $>0.67 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); E $>10.0 \mu\text{M}$; F $>0.4 \mu\text{M}$; (しかし、正確な値は決定しなかった); G $>1.39 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); H $>0.62 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); I $>4 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); J $>3.7 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); K $>1.23 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); L $<0.02 \mu\text{M}$ (しかし、正確な値は決定しなかった); M >0.50 (しかし、正確な値は決定しなかった); N <0.02 (しかし、正確な値は決定しなかった)。

20

表1c

【表 9 4】

構造	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	0.02	1.60E-03*
	< 0.02	3.04E-04*
	0.01	4.25E-04*
	0.02	7.86E-04*
	7.20E-03	8.05E-04*
	3.95E-03	8.30E-04*
	9.95E-03	1.78E-03

10

20

30

40

【表 9 5】

構造	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	0.01	1.83E-03
	8.60E-03	1.95E-03
	5.45E-03	2.47E-03
	9.65E-03	3.04E-03
	0.02	3.57E-03
	5.90E-03	3.58E-03
	0.29	1.13

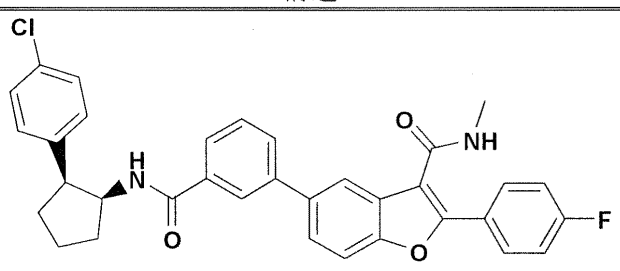
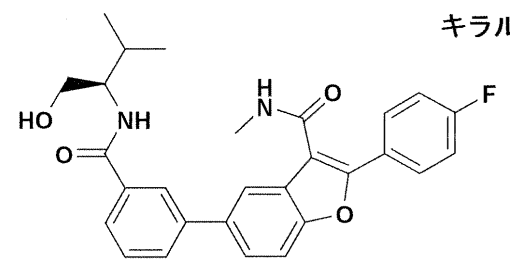
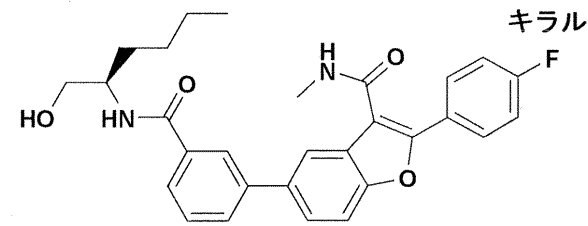
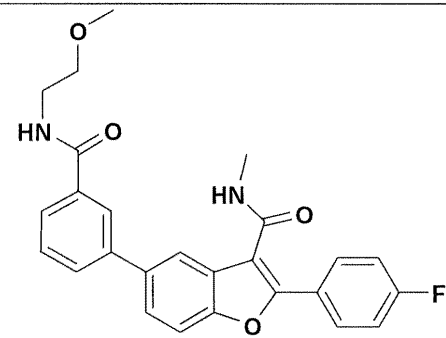
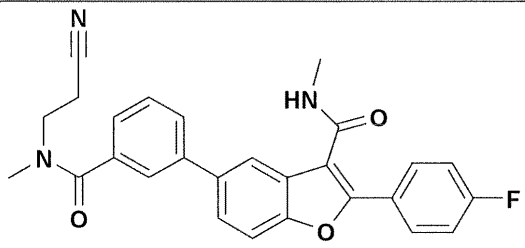
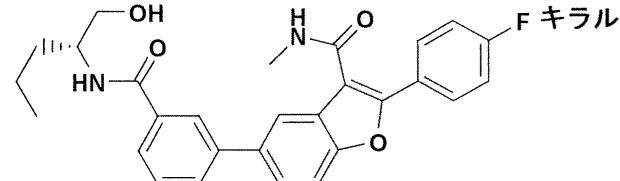
10

20

30

40

【表 9 6】

構造	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	> 12.50	1.13
	0.80	1.25
	0.60	1.26
	1.71	1.34
	0.80	1.38
	1.15	1.39

10

20

30

40

【表 97】

構造	IC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)
	4.75	13.26
	> 12.50	13.66
	9.92	15.11
	10.39	15.39
	7.13	16.08
		5.68E-03*

* EC₅₀ 384ウェルプレート方法を用いて決定した。

【0055】

(医薬組成物および治療方法)

該化合物は、HCV NS5Bに対する活性を示し、HCVおよびHCV感染症の治療に有用であり得る。それ故に、本発明の別の態様は、化合物、または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物である。

【0056】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物をさらに含有する組成物である。

【0057】

10

20

30

40

50

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がインターフェロンである組成物である。本発明の別の態様は、該インターフェロンがインターフェロン α 2B、ペグインターフェロン α 、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン α 2A、またはリンパ芽球様インターフェロントウから選択される。

【0058】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がシクロスポリンである組成物である。本発明の別の態様は、該シクロスポリンがシクロスポリンAである。

【0059】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物がインターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、
10 アンチセンスRNA、イミキモド (Imiqimod)、リバビリン、イノシン5'-一リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンからなる群から選択される組成物である。

【0060】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物が、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエンター、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、IMPDH、およびヌクレオシドアナログから選択される標的の機能を阻害するのに有効である、
組成物である。

【0061】

本発明の別の態様は、化合物、もしくは医薬的に許容されるその塩、医薬的に許容される担体、インターフェロンおよびリバビリンを含有する組成物である。
20

【0062】

本発明の別の態様は、HCVレプリコンに式Iの化合物または医薬的に許容されるその塩を接触させることを含む、HCVレプリコンの機能を阻害する方法である。

【0063】

本発明の別の態様は、HCV NS5Bタンパク質に式Iの化合物または医薬的に許容されるその塩を接触させることを含む、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害する方法である。

【0064】

本発明の別の態様は、患者に治療上有効な量の化合物または医薬的に許容されるその塩を投与することを含む、患者におけるHCV感染症の治療方法である。本発明の別の態様は、
30 HCVレプリコンの機能を阻害する方法である。本発明の別の態様は、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害する方法である。

【0065】

本発明の別の態様は、患者に、患者に治療上有効な量の化合物または医薬的に許容されるその塩を、抗HCV活性を有する別の化合物とともに（前、後、同時に）投与することを含む、患者におけるHCV感染症の治療方法である。

【0066】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がインターフェロンである、該方法である。

【0067】

本発明の別の態様は、該インターフェロンがインターフェロン α 2B、ペグインターフェロン α 、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン α 2A、またはリンパ芽球様インターフェロントウから選択される、該方法である。
40

【0068】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がシクロスポリンである、該方法である。

【0069】

本発明の別の態様は、該シクロスポリンがシクロスポリンAである、該方法である。

【0070】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、インターロイキン2、インター
50

ロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択される、該方法である。

【 0 0 7 1 】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、IMPDPH、およびヌクレオシドアナログからなる群から選択される標的の機能を阻害するのに有効である、該方法である。

【 0 0 7 2 】

10

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物がHCV NS5Bタンパク質以外のHCVの生活環における標的の機能を阻害するのに有効である、該方法である。

【 0 0 7 3 】

「治療上有効な」とは、肝炎およびHCV感染症の分野の医師には明らかであるように、有意義な患者利益をもたらすのに必要な薬剤の量を意味する。

【 0 0 7 4 】

「患者」とは、肝炎およびHCV感染症の分野の医師には明らかであるように、HCVウイルスに感染しており、療法に適した患者を意味する。

【 0 0 7 5 】

「治療」、「療法」、「レジメン」、「HCV感染症」、および関連する用語は、肝炎およびHCV感染症の分野の医師には明らかであるように用いられる。

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物は、通常、治療上有効な量の化合物もしくはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体から成る医薬組成物として提供され、通常の賦形剤を有し得る。医薬的に許容される担体は、許容される安全性プロファイルを有する通常の公知の担体である。組成物は、例えばカプセル剤、錠剤、トローチ剤 (lozenge)、および粉末剤ならびに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤 (elixir)、および液剤を含む、全ての一般的な固体および液体形態を包含する。組成物は一般的な製剤技術を用いて製造され、通常の賦形剤 (例えば結合剤および湿潤剤) およびビヒクル (例えば水およびアルコール) が組成物に一般的に用いられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) を参照。

【 0 0 7 7 】

固体組成物は通常、用量当たり約1～1000 mgの活性成分を提供するように、用量単位および組成物中に製剤化することが好ましい。投与量のいくつかの例は、1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mg、および1000 mgである。通常、他の薬剤は、臨床的に用いられる種類の薬剤と同様の単位範囲で存在しうる。典型的には、これは0.25～1000 mg/単位である。

【 0 0 7 8 】

液体組成物は通常、用量単位範囲内である。通常、液体組成物は1～100 mg/mLの単位用量範囲内でありうる。投与量のいくつかの例は、1 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mL、および100 mg/mLである。通常、他の薬剤は、臨床的に用いられる種類の薬剤と同様の単位範囲で存在しうる。典型的には、これは1～100 mg/mLである。

【 0 0 7 9 】

本発明は全ての一般的な投与様式を包含し;経口および非経口方法が好ましい。通常、投与レジメンは臨床的に用いられる他の薬剤と同様であろう。典型的には、1日用量は、体重1kg当たり1~100 mg/日でありうる。一般的に、経口ではより多くの化合物が、非経口ではより少ない化合物が必要とされる。しかしながら、具体的な投与レジメンは、妥当な医学的判断を用いて医師により決定されうる。

【 0 0 8 0 】

本発明はまた、該化合物を組み合わせ療法で投与する方法も包含する。すなわち、該化

合物を、肝炎およびHCV感染症の治療において有用な他の薬剤と同時だが別個に用いることができる。これらの組み合わせ方法において、該化合物は通常、体重1kg当たり1～100 mg/日の1日用量で、他の薬剤と併せて投与され得る。他の薬剤は通常、治療に用いられる量で投与されうる。しかしながら、具体的な投与レジメンは、妥当な医学的判断を用いて医師により決定されうる。

【0081】

組成物および方法に適切な化合物のいくつかの例を表2に記載する。

表2

【表 9 8】

商品名	阻害剤または 標的のタイプ	供給会社
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	抗ウイルス剤	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland
Pegasys	ペグ IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland
Pegasys および Ribavirin	ペグ IFN- α 2a/リバビリン	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland
CELLCEPT (登録商 標)	HCV IgG 免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland
Wellferon	リンパ芽球 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Albuferon - α	アルブミン IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	抗繊維化薬 (Antifibrotic)	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN アルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
JTK-003	RdRp 阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Pegasys および Ceplene	ペグ IFN- α 2a/ 免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	HCV IgG 免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A および Zadaxin	IFN- α 2b/ α 1-チモシン	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	IMPDH 阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO

10

20

30

40

【表 99】

商品名	阻害剤または 標的のタイプ	供給会社
Intron A	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron	ペグ IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Ribavirin	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	ペグ IFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN-および EMZ701	IFN- β および EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Batabulin (T67)	β -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	IMPDH 阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	NS3 セリンプロテアーゼ 阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	天然 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Wyeth / Viropharma
NM-283	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Idenix / Novartis
GL-59728	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Gene Labs / Novartis
GL-60667	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Gilead
PSI 6130	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Roche
R1626	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Roche
SCH 503034	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Schering-Plough
NIM811	シクロフィリン阻害剤	Novartis
Suvus	メチレンブルー	Bioenvision
Multiferon	持続性 IFN	Viragen / Valentis
Actilon (CPG10101)	TLR9 アゴニスト	Coley

10

20

30

40

【表 100】

商品名	阻害剤または 標的のタイプ	供給会社
Interferon- β	インターフェロン- β -1a	Serono
Zadaxin	免疫調節剤	SciClone
WO 2005/047288 からの ピラゾロピリミジン化 合物および塩	HCV 阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
2'C メチルアデノシン	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Merck
GS-9132 (ACH-806)	HCV 阻害剤	Achillion / Gilead

10

【0082】

(具体的実施態様の説明)

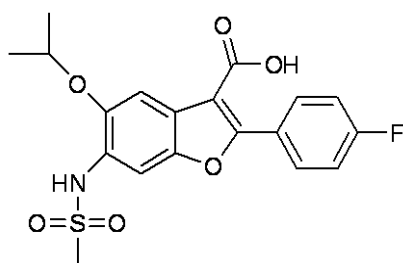
本明細書で用いる略語は以下の通り定義される: 「1 x」は1回、「2 x」は2回、「3 x」は3回、「°C」は摂氏度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「 μ L」はマイクロリットル、「N」は規定濃度、「M」はモル、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は気圧、「psi」はポンド／平方インチ、「conc.」は濃縮物、「sat」もしくは「sat'd」は飽和、「MW」分子量、「mp」は融点、「ee」はエナンチオマー過剰率、「MS」もしくは「Mass Spec」は質量分析、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」もしくは「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「 ^1H 」はプロトン、「 δ 」はデルタ、「s」は1重線、「d」は2重線、「t」は3重線、「q」は4重線、「m」は多重線、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、ならびに「 α 」、「 β 」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者にはよく知られている立体化学的命名である。

20

【実施例】

【0083】

【化 23】



30

2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボン酸

40

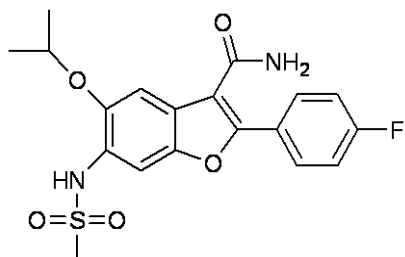
過剰量のNaOH(10 mL, 1N水溶液)を、EtOH(34 mL)およびTHF(34 mL)中のメチル2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(3.0 g, 6.89 mmol)の攪拌溶液に加えた。それを60°Cで終夜攪拌した。その後、該混合液を67°Cまで加熱し、さらに4時間攪拌した。該混合液を濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。該有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(2.7 g, 96%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.31 - 1.38 (m, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 8.00 - 8.08 (m, 2 H) 8.88 (s, 2 H) 13.05 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.03分; m/z (MH $^-$): 406. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u

50

C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

【0084】

【化24】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

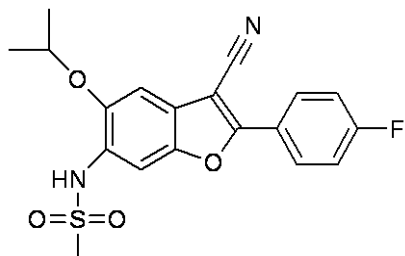
アンモニア(6.1 ml, 12.2 mmol, 2M/MeOH)を、DMF(20 ml)中のHATU(1.1 g, 2.95 mmol)および2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボン酸(1.0 g, 2.46 mmol)の攪拌溶液に、0℃で加えた。それを室温に昇温させて1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(925 mg, 93%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.30 - 1.37 (m, 6 H) 2.98 (s, 3 H) 4.64 - 4.77 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.63 - 7.71 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 2 H) 8.85 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.26分; m/z (MH^+) 407. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

20

30

【0085】

【化25】



40

N-(3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

トリフルオロ酢酸無水物(375 μL , 2.66 mmol)を、 CH_2Cl_2 (4 mL)およびTHF(4 mL)中のDIEA(928 μL , 5.31 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(300 mg, 0.738 mmol)の攪拌溶液に、0℃にて、1時間加えた。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲル(BIOTAGE（登録商標

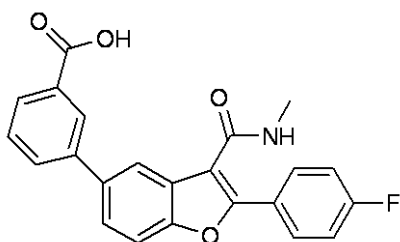
50

)、グラジエント EtOAc/ヘキサン、 $\lambda = 254 \text{ nm}$ で画分収集)にて精製して、表題化合物(143 mg, 50%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 - 1.41 (m, 6 H) 3.01 (s, 3 H) 4.77 - 4.95 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 8.04 - 8.20 (m, 2 H) 9.01 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.65分; m/z (MH $^-$): 387. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B $\sim$ 0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

10

【0086】

【化26】



20

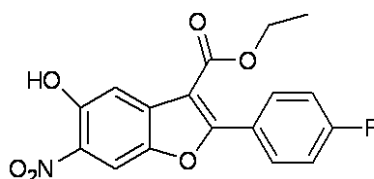
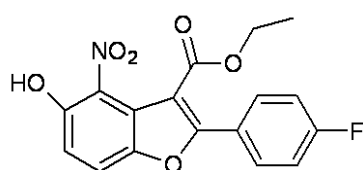
3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

炭酸セシウム(3.5 g, 10.7 mmol)を、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (108 mg, 0.093 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.0 g, 7.19 mmol)、3-ボロノ安息香酸(1.97 g, 11.86 mmol)に加えた。ジオキサン(60 ml)および水(12 ml)を室温に加えた。該反応液を3回脱気した後、95℃まで加熱し、終夜攪拌した。それを室温に冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。形成された沈殿物を濾過し、減圧下において55℃で終夜乾燥させた。残った有機相を濃縮し、DCM、次いで温DCE、そして最後に温MeOHでトリチュレートし、表題の化合物を得て、前述で集めた沈殿物と合わせた(2.4 g, 87%)。LC-MS 保持時間: 1.19分; m/z (MH $^+$): 390. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PH ENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、グラジエント 100%溶媒A/0%溶媒B $\sim$ 0%溶媒A/100%溶媒B、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H_2O /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

30

【0087】

【化27】



40

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレートおよびエチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート

硝酸(21 μL , 0.33 mmol)を、クロロホルム(3.3 mL)中のエチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.33 mmol)の攪拌溶液に、-2

50

0℃にて加えた。それを10分間攪拌した。9:2の比のエチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート:エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレートが認められた。粗反応液を、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 $\lambda = 254 \text{ nm}$ で画分収集)で精製して、表題の化合物を得た:

【0088】

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.92 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.03 - 8.11 (2 H, m), 7.69 (1 H, s), 7.43 (2 H, t, $J=8.85 \text{ Hz}$), 4.34 (2 H, q, $J=7.22 \text{ Hz}$), 1.33 (3 H, t, $J=7.17 \text{ Hz}$). LC-MS 保持時間: 1.79分; m/z (MH $^-$): 344. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。

10

【0089】

エチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート

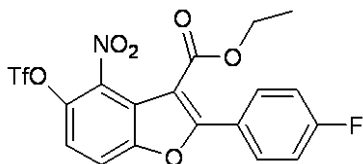
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.03 (1 H, s), 7.92 - 8.01 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=9.16 \text{ Hz}$), 7.42 (2 H, t, $J=8.85 \text{ Hz}$), 7.17 (1 H, d, $J=8.85 \text{ Hz}$), 4.20 (2 H, q, $J=7.12 \text{ Hz}$), 1.21 (3 H, t, $J=7.17 \text{ Hz}$). LC-MS 保持時間: 1.56分; m/z (MH $^-$): 344. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて

20

30

【0090】

【化28】



エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

40

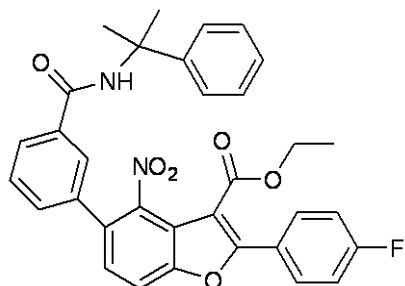
トリエチルアミン(91 μL , 0.652 mmol)を、DCM(2.2 mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(116 mg, 0.326 mmol)およびエチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート(75 mg, 0.217 mmol)の攪拌溶液に加えた。該粗反応液を、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 $\lambda = 254 \text{ nm}$ で画分収集)で精製して、表題の化合物(78 mg, 75%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.03 (1 H, s), 7.92 - 8.01 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=9.16 \text{ Hz}$), 7.42 (2 H, t, $J=8.85 \text{ Hz}$), 7.17 (1 H, d, $J=8.85 \text{ Hz}$), 4.20 (2 H, q, $J=7.12 \text{ Hz}$), 1.21 (3 H, t, $J=7.17 \text{ Hz}$). LC-MS 保持時間: 1.91分; m/z (MH $^+$): イオンは検出されなかった。LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備え

50

た島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

【0091】

【化29】



10

エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

工程1:炭酸セシウム(333 mg, 1.021 mmol)を、 $Pd(Ph_3P)_4$ (39 mg, 0.034 mmol)、エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(325 mg, 0.681 mmol)、3-ボロノ安息香酸(169 mg, 1.021 mmol)に加えた。ジオキサン(5.6 mL)および水(1.1 mL)を室温に加えた。該反応液を3回脱気し、終夜90℃まで加熱した。それを室温に冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、m-酸を得た。

20

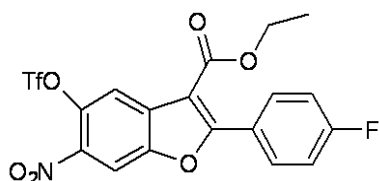
【0092】

工程2:クルードなm-酸をDMF(5 mL)で希釈し、HATU(388 mg, 1.021 mmol)、2-フェニルプロパン-2-アミン(138 mg, 1.021 mmol)、およびDIEA(357 μ L, 2.043 mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ および飽和NaClで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題の化合物を得て、それをシリカゲル(BIOTAGE（登録商標）25+Mカラム、EtOAc/ヘキサン グラジエント;20% EtOAc/ヘキサンにおいて $R_f \sim .2$; $\lambda = 254$ nmで画分収集)で精製して、薄黄色の固形物を得た(294 mg, 76%)。LC-MS 保持時間: 1.97分; m/z (MH⁺): 567. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

30

【0093】

【化30】



エチル2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

トリエチルアミン(121 μ L, 0.869 mmol)を、DCM(3 mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フ

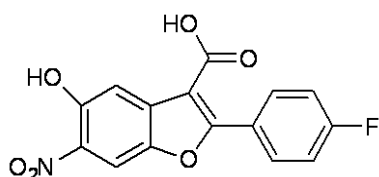
50

エニル-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(155 mg, 0.434 mmol) およびエチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.290 mmol)の攪拌溶液に加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 $\lambda = 254$ nmで画分収集)で精製して、表題の化合物(140 mg, 100%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.91 (1 H, s), 8.10 - 8.19 (3 H, m), 7.48 (2 H, t, $J=8.97$ Hz), 4.37 (2 H, q, $J=7.07$ Hz), 1.34 (3 H, t, $J=6.95$ Hz). LC-MS 保持時間: 1.91分; m/z (MH $^+$): イオンは検出されなかった。LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。

10

【0094】

【化31】



20

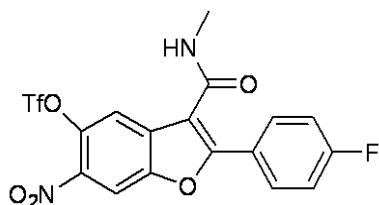
2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸

過剰量のNaOH(11 ml, 11.00 mmol, 1M水溶液)を、EtOH(55 ml)およびTHF(55 ml)中のエチル2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート(1.9 g, 5.50 mmol)の攪拌溶液に加え、64°Cで終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、EtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題の化合物(1.7 g, 定量的)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31 - 7.48 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 8.00 - 8.14 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 13.35 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 0.99分; m/z (MH $^-$): 416. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。

30

【0095】

【化32】



40

2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート

工程1:メタンアミン(4.4 ml, 8.83 mmol)を、DMF(44 ml)中のDIEA(3 ml, 17.65 mmol)、BOP(2.9 g, 6.62 mmol)、および2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸(1.4 g, 4.41 mmol)の攪拌溶液に、0°Cにて加えた。それを室温に

50

昇温させて、1時間攪拌した。該混合液を濃縮し、EtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得て、それをMeOHでトリチュレートして、メチルアミドである、ニトロフェノール-hmpa付加物(1.7 g, 78%)を得た。

【0096】

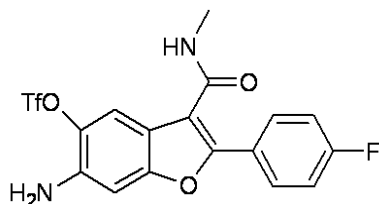
工程2: 該hmpa-付加物(100 mg, 0.203 mmol)をEtOHに溶解させ、70℃にて1M NaOH(609 μL, 0.609 mmol)で処理した。それを終夜攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ニトロフェノール(50 mg, 75%)を茶色の固形物として得た。LC-MS 保持時間: 1.34分; m/z (MH⁺): 331. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

【0097】

工程3: トリエチルアミン(422 μL, 3.03 mmol)を、DCM(24 mL)中のN-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド(649 mg, 1.817 mmol)および2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド(400 mg, 1.211 mmol)の攪拌溶液に、室温に加えた。該スラリーを終夜攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残渣を得て、それをシリカゲル(BIOTAGE(登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、30% EtOAc/ヘキサンにおいてR_f ~.2、λ = 254 nmで画分収集)で精製して表題の化合物(375 mg, 67%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.83 (1 H, s), 8.55 - 8.65 (1 H, m), 7.98 - 8.05 (2 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.47 (2 H, t, J=8.85 Hz), 2.84 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 1.96分; m/z (MH⁻): 461. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

【0098】

【化33】



6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート

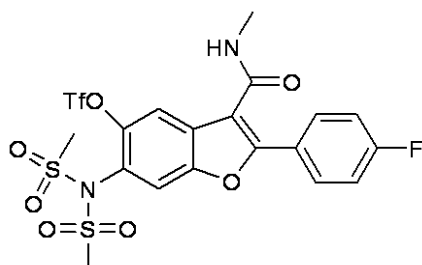
鉄(211 mg, 3.79 mmol)を、EtOH(8.4 mL)およびAcOH(8.4 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(350 mg, 0.757 mmol)の攪拌溶液に、室温に加えた後、10分間100℃まで加熱した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄し、続いて1M NaOHおよび食塩水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固形物(1:1の出発物質:生成物であった)を得た。それを、15分間、該反応条件で再度処理し、再度ワーク

アップして、表題の化合物(275 mg, 84%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.47分; m/z (MH⁺): 433. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

【0099】

【化34】

10



2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート

20

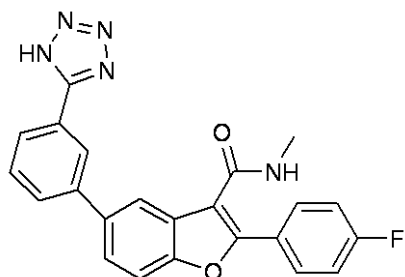
メタンスルホニルクロリド(146 μ L, 1.873 mmol)を、DCM(6.3 mL)中の6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(270 mg, 0.624 mmol)およびDIEA(500 μ L, 2.86 mmol)の攪拌溶液に、25°Cにて加えた。それを1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ および飽和NaClで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。それをシリカゲル(BIOTAGE(登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 $\lambda = 254$ nmで画分収集)で精製して、表題の化合物(300 mg, 82%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.49分; m/z (MH⁺): 589. LCデータは、220 nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

30

【0100】

【化35】

40



5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

アジドトリメチルシラン(161 μ L, 1.215 mmol)を、トルエン(6 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(225 mg, 0.607 mmol)およびジブチルスタナン(dibutylstannanone)(30 mg, 0.121 mmol)の攪拌溶液に、室温で加えた。それを105°Cまで加熱し、終夜攪拌した。該反応(スラリーのまま

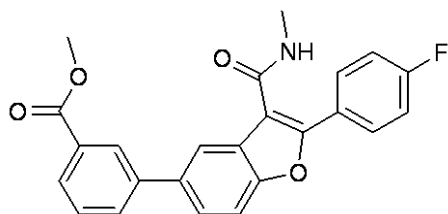
50

であった) によって~70%の変換が得られた。さらなる当量の試薬および溶媒を加え、該混合液を105℃で終夜攪拌した。該反応液を冷却し、濾過して、表題の化合物(205 mg, 82%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.03分; m/z (MH⁺): 414. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

10

【0101】

【化36】



メチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

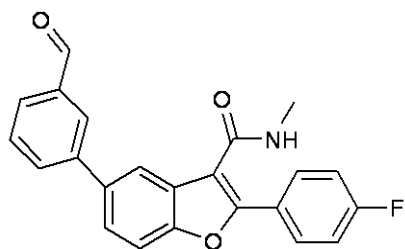
20

トリメチルシリルジアゾメタン(500 μ L, 1.00 mmol, 2M/ジエチルエーテル)を、ジエチルエーテル(2.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(100 mg, 0.257 mmol)の攪拌溶液に、25℃にて加えた。それを2時間攪拌した。該混合液を濃縮して、表題の化合物(100 mg, 97%)を得た。LC-MS 保持時間: 2.46分; m/z (MH⁺): 404. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters SunFire 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

30

【0102】

【化37】



40

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ホルミルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

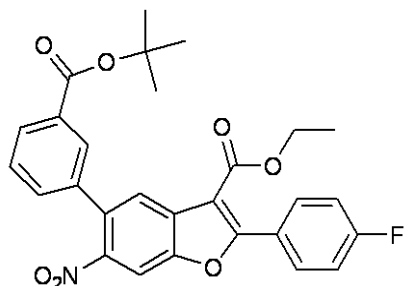
炭酸セシウム(176 mg, 0.539 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(20 mg, 0.018 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(150 mg, 0.359 mmol)、3-ホルミルフェニルボロン酸(59 mg, 0.395 mmol)に加えた。ジオキサン(3 mL)および水(600 μ L)を室温で加えた。該反応液を終夜90℃まで加熱した。該混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、DCMでトリチュレートして、表題の化合物(55 mg, 41%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.49分; m/z (MH⁺): 374. LCデータは、220nmの検出波

50

長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

【0103】

【化38】



10

エチル5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート

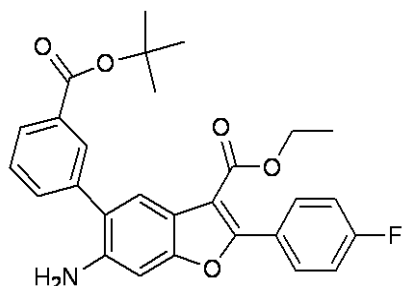
炭酸セシウム(1.54 g, 4.71 mmol)を、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (182 mg, 0.157 mmol)、エチル2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(1500 mg, 3.14 mmol)、3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル硼酸(768 mg, 3.46 mmol)に加えた。ジオキサン(26 mL)および水(5 mL)を室温に加えた。該反応液を終夜90℃まで加熱した。該反応液を冷却してEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 および飽和NaClで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(BIOTAGE（登録商標）、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 $\lambda = 254 \text{ nm}$ で画分収集)で精製して、表題の化合物(1.10 g, 69%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.60 (1 H, s), 8.08 - 8.18 (2 H, m), 8.02 (1 H, s), 7.95 - 8.01 (1 H, m), 7.88 (1 H, s), 7.58 - 7.70 (2 H, m), 7.46 (2 H, t, $J=8.78 \text{ Hz}$), 4.34 (2 H, q, $J=7.20 \text{ Hz}$), 1.56 (9 H, s), 1.27 (3 H, t, $J=7.14 \text{ Hz}$). LC-MS 保持時間: 2.13分; m/z (MH^+): 親はイオン化せず。LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

20

30

【0104】

【化39】



40

エチル6-アミノ-5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

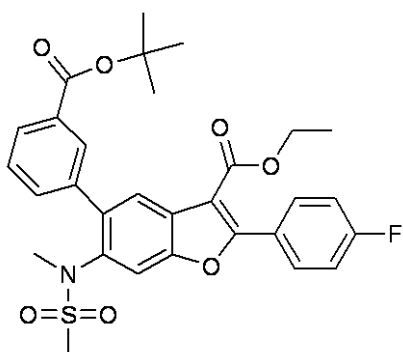
鉄(28 mg, 0.495 mmol)を、EtOH(495 μL)およびAcOH(495 μL)中のエチル5-(3-(tert-

50

ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート (50 mg, 0.099 mmol) の攪拌溶液に、100℃にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(45 mg, 96%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 - 8.06 (2 H, m), 7.89 - 7.96 (2 H, m), 7.65 - 7.72 (1 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.65 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.31 - 7.40 (2 H, m), 7.00 (1 H, s), 5.10 (2 H, br. s.), 4.29 (2 H, q, J=7.03 Hz), 1.56 (9 H, s), 1.26 (3 H, t, J=7.15 Hz). LC-MS 保持時間: 2.03分; m/z (MH⁺): 親はイオン化せず。420 (-tBu)が観察された。LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

【0105】

【化40】



エチル5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

工程1:メタンスルホニルクロリド(16 μL, 0.208 mmol)を、ピリジン(2 mL)中のエチル6-アミノ-5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(90 mg, 0.189 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを6時間攪拌した後、8 μLのMsClを加え、該反応液を終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、NHスルホンアミド中間体を得た。LC-MS 保持時間: 1.93分; m/z (MH⁻): 552. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

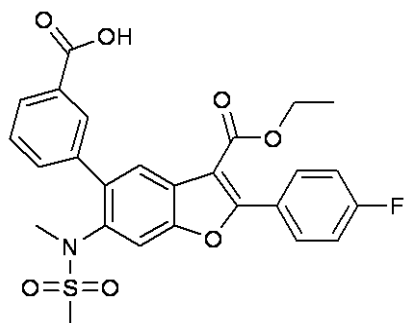
【0106】

工程2:粗残渣を、DMF(2mL)で希釈し、DIEA(99 μL, 0.568 mmol)およびヨードメタン(18 μL, 0.284 mmol)、その後Na₂CO₃(20 mg)で処理した。該反応液を3日間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(100 mg, 93%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.96分; m/z (MH⁺): 親はイオン化せず。LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%

溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

【0107】

【化41】



10

3-(3-(エトキシカルボニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

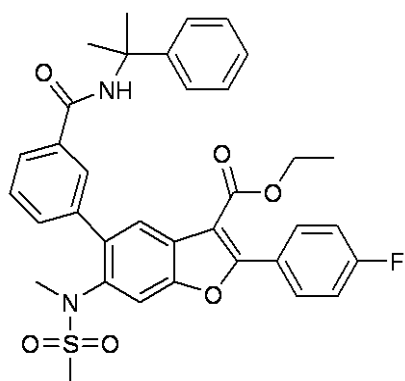
TFA(2 mL, 26.0 mmol)を、DCE(9 mL)中のエチル5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.176 mmol)の攪拌溶液に、25°Cにて加えた。それを数時間攪拌した後、濃縮して、表題の化合物(92 mg, 定量的)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 - 8.12 (3 H, m), 7.92 - 8.03 (3 H, m), 7.65 - 7.75 (1 H, m), 7.53 - 7.64 (1 H, m), 7.44 (2 H, t, $J=8.91$ Hz), 4.33 (2 H, q, $J=7.03$ Hz), 3.12 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 1.26 (3 H, t, $J=7.15$ Hz). LC-MS 保持時間: 1.17分; m/z (MH $^-$): 510. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5 u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

20

30

【0108】

【化42】



40

エチル2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート

DIEA(51 μL , 0.293 mmol)を、DMF(1 mL)中の3-(3-(エトキシカルボニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.098 mmol)、2-フェニルプロパン-2-アミン(26 mg, 0.195 mmol)、HATU(56 mg, 0.147 m

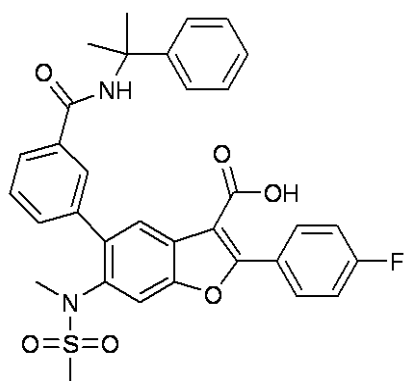
50

mol)の攪拌溶液に、25℃にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(50 mg, 81%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.82分; m/z (MH⁺): 629. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

10

【0109】

【化43】



20

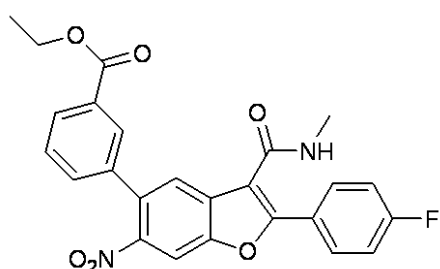
2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボン酸

NaOH(500 μL, 0.500 mmol, 1M水溶液)を、エタノール(795 μL)中のエチル2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(50 mg, 0.080 mmol)の攪拌溶液に、60℃にて加えた。該スラリーを終夜攪拌した。DMF(2 mL)をさらなる部のNaOHとともに加え、該混合液を70℃まで加温し、終夜攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(49 mg, 定量的)を得た。LC-MS 保持時間: 2.36分; m/z (MH⁺): 601. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters SunFire 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。

30

【0110】

【化44】



40

エチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-

50

イル)ベンゾエート

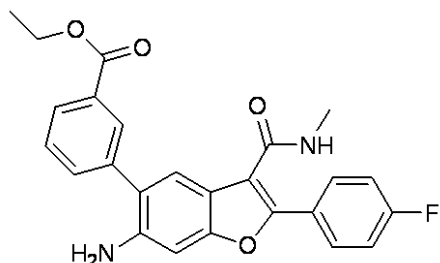
炭酸セシウム(1.69 g, 5.19 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(250 mg, 0.216 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.00 g, 4.33 mmol)、3-(エトキシカルボニル)フェニル硼酸(1.01 g, 5.19 mmol)に加えた。ジオキサン(36 mL)および水(7 mL)を室温に加え、該混合液を3回脱気した。該反応液を90℃まで終夜加熱した。それを冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗固形物をDCMでトリチュレートし、表題の化合物(1.70 g, 85%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 - 8.61 (1 H, m), 8.54 (1 H, s), 8.00 - 8.09 (3 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.61 - 7.70 (2 H, m), 7.45 (2 H, t, J=8.91 Hz), 4.35 (2 H, q, J=7.19 Hz), 2.83 (3 H, d, J=4.52 Hz), 1.34 (3 H, t, J=7.03 Hz). LC-MS 保持時間: 1.62分; m/z (MH⁺): 463. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標)Platformを用いて決定した。

10

【0 1 1 1】

20

【化 4 5】



30

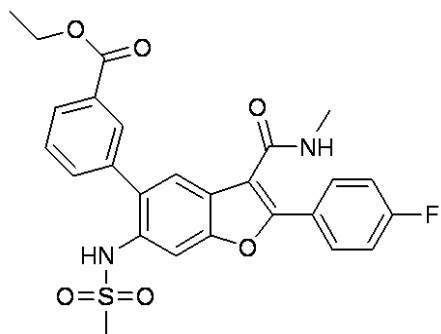
エチル 3-(6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

鉄(1.03 g, 18.4 mmol)を、EtOH(37 mL)およびAcOH(37 mL)中のエチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(1.70 g, 3.68 mmol)の攪拌溶液に、90℃にて加えた。該スラリーを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄し、次いで1M NaOHおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(1.40 g 88%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.25 - 8.34 (1 H, m), 8.00 - 8.03 (1 H, m), 7.87 - 7.99 (3 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 7.63 (1 H, t, J=7.65 Hz), 7.26 - 7.37 (2 H, m), 7.20 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 5.07 (2 H, s), 4.35 (2 H, q, J=7.03 Hz), 2.78 (3 H, d, J=4.52 Hz), 1.34 (3 H, t, J=7.03 Hz). LC-MS 保持時間: 1.46分; m/z (MH⁺): 433. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標)Platformを用いて決定した。

40

【0 1 1 2】

【化 4 6】



10

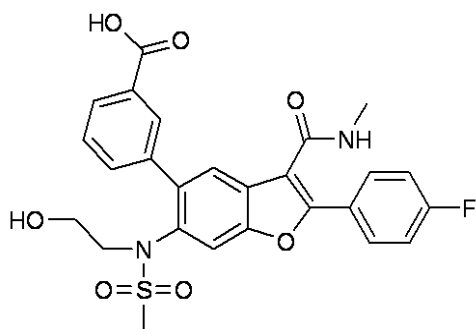
エチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

メタンスルホニルクロリド(303 μ L, 3.88 mmol)を、ピリジン(32 mL)中のエチル 3-(6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(1.40 g, 3.24 mmol)の攪拌溶液に、25℃にて加えた。それを室温で終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 λ = 254 nmで画分収集)で精製して、表題の化合物(1.01 g, 61%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.53分; m/z (MH⁺): 511. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。

20

【0 1 1 3】

【化 4 7】



30

3-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

工程1:(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(189 μ L, 0.881 mmol)を、DMF(6 mL)中の Na_2CO_3 (311 mg, 2.94 mmol)およびエチル 3-(6-(N-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)メチルスルホンアミド)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエートの攪拌懸濁液に、100℃にて加えた。それを5時間攪拌した後、室温に冷却して終夜攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。LC-MS 保持時間: 2.12分; m/z (MH⁺): 669. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは

40

50

、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

【0114】

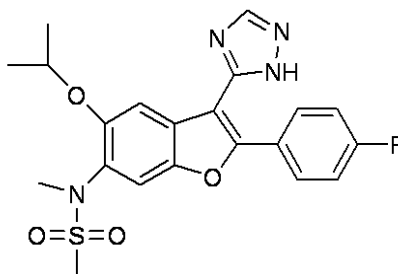
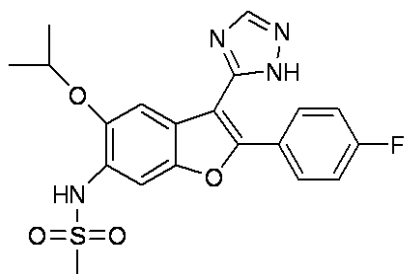
工程2: 残渣をEtOH(10 mL)で希釈し、NaOH(2938 μ L, 2.94 mmol)で処理し、60℃で4時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0115】

工程3: 粗残渣をTHFに溶解させ、1M HClで処理した(THF中に30%にした)。該反応液を1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物(300 mg, 97%)を得た。LC-MS 保持時間: 1.09分; m/z (MH⁺): 527. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H₂O/95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

【0116】

【化48】



N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド、および

N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド

N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(500 μ L, 3.76 mmol)および2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(100 mg, 0.246 mmol)を合わせて、85℃まで加熱した。DMF(1 mL)を加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を濃縮し、ジオキサン(200 μ L)、酢酸(1 mL)で希釈し、ヒドラジン(154 μ L, 4.92 mmol)で処理して、85℃で数時間加熱した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、適切に緩衝化されたグラジエントを用いてC18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド(25 mg, 0.058 mmol)およびN-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド(11 mg, 0.025 mmol)を得た。

【0117】

N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 - 1.42 (m, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 4.57 - 4.73 (m, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.06 - 8.22 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.30分; m/z (MH⁺): 431. LCデータは、220nmの検出波

長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmにてUVを検出）を用いて、別のHPLCを実施した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA，溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 mm，3.5 μm ，保持時間 = 10.71分，純度 = 94%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm，3.5 μm ，保持時間 = 9.74分，純度 = 97%.

10

【0118】

N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド

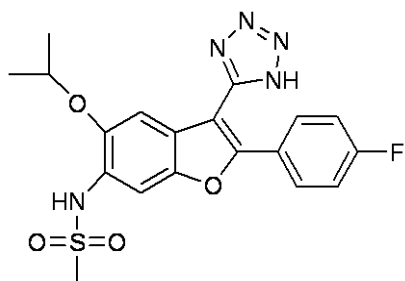
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29 - 1.41 (m, 6 H) 3.04 (s, 3 H) 3.19 - 3.24 (m, 3 H) 4.61 - 4.80 (m, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.08 - 8.27 (m, 2 H) 8.78 (s, 1 H) 14.34 (s, 1 H). LC-MS 保持時間：1.36分；m/z (MH⁺) 345. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters X Bridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA，溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 mm，3.5 μm ，保持時間 = 11.30分，純度 = >95%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm，3.5 μm ，保持時間 = 10.21分，純度 = >95%.

20

30

【0119】

【化49】



40

N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

アジドトリメチルシラン(34.2 μL , 0.257 mmol)を、ジオキサン(1.3 mL)中のジブチルスズオキシド(6.41 mg, 0.026 mmol)およびN-(3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド(50 mg, 0.129 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを、150℃で15分間、マイクロ波を照射して処理した。それを、さらなる当量の試薬で処理し、30分間、次いで60分間、再度処理した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(12 mg, 22%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29 - 1.39 (m, 6 H) 3.01 (s, 3 H) 4.62 - 4.81 (m, 1 H) 7.28 - 7.45 (m

50

, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.84 - 7.98 (m, 2 H) 8.92 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.04分; m/z (MH⁺): 432. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 11.56分, 純度 = 94%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 10.55分, 純度 = 96%.

10

【0120】

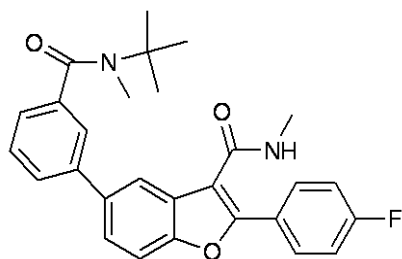
一般的方法:m-アミドカップリング

DIEA(36 μL, 0.205 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、適切なアミン(0.164 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、所望の生成物を得た。この一般的方法を実施例KP4からKP14に適用した。

20

【0121】

【化50】



30

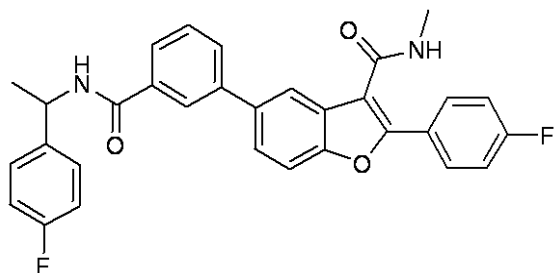
5-(3-(tert-ブチル(メチル)カルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.54 - 1.57 (m, 9 H) 2.94 - 2.99 (m, 6 H) 7.25 (t, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.53 (t, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.68 (m, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.88 - 7.90 (m, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 2 H). LC-MS 保持時間: 1.71分; m/z (MH⁺): 459. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。

40

【0122】

【化 5 1】



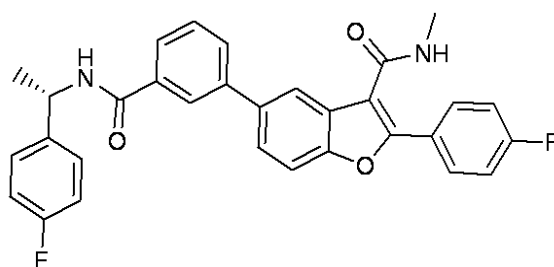
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10 - 8.15 (1 H, m), 7.90 - 7.99 (3 H, m), 7.84 (2 H, t, $J=9.61$ Hz), 7.63 - 7.72 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.40 - 7.47 (2 H, m), 7.22 - 7.29 (2 H, m), 7.03 - 7.10 (2 H, m), 5.24 - 5.30 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 1.59 (3 H, d, $J=7.02$ Hz). LC-MS 保持時間: 1.67分; m/z (MH^-): 509.

LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム，溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：PHENOMENEX（登録商標）Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm ，保持時間 = 15.64分，純度 = 97%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm ，保持時間 = 15.63分，純度 = 98%.

【0 1 2 3】

【化 5 2】



(S)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

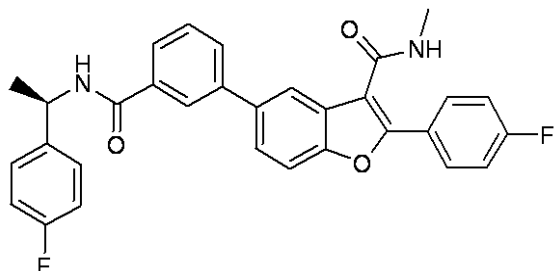
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.13 (1 H, s), 7.91 - 7.99 (3 H, m), 7.84 (2 H, t, $J=9.31$ Hz), 7.64 - 7.72 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.41 - 7.48 (2 H, m), 7.26 (2 H, t, $J=8.85$ Hz), 7.02 - 7.10 (2 H, m), 5.28 (1 H, q, $J=7.22$ Hz), 2.97 (3 H, s), 1.59 (3 H, d, $J=7.02$ Hz). LC-MS 保持時間: 1.67分; m/z (MH^-): 509.

LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5 50

%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm , 保持時間 = 15.55分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 15.34分, 純度 = 98%.

【0 1 2 4】

【化 5 3】



10

(R)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

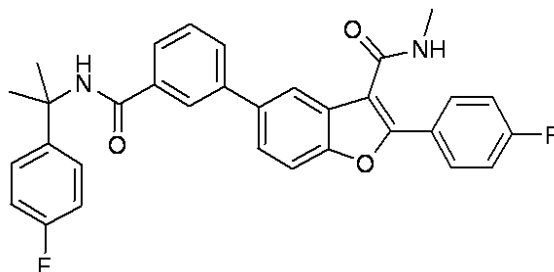
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (1 H, s), 7.92 - 7.99 (3 H, m), 7.81 - 7.87 (2 H, m), 7.65 - 7.72 (2 H, m), 7.57 (1 H, t, $J=7.63$ Hz), 7.42 - 7.47 (2 H, m), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.04 - 7.10 (2 H, m), 5.28 (1 H, q, $J=7.02$ Hz), 2.97 (3 H, s), 1.59 (3 H, d, $J=7.02$ Hz). LC-MS 保持時間: 1.66分; m/z (MH $^-$): 509. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm , 保持時間 = 15.56分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 15.33分, 純度 = 97%.

20

30

【0 1 2 5】

【化 5 4】



40

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.04 - 8.10 (1 H, m), 7.89 - 7.99 (3 H, m), 7.76 - 7.86 (2 H, m), 7.63 - 7.73 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.42 - 7.51 (2 H, m), 7.26 (2 H, t, $J=8.70$ Hz), 6.98 - 7.06 (2 H, m), 2.98 (3 H, s), 1.78 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.72分; m/z (MH $^-$): 523. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-

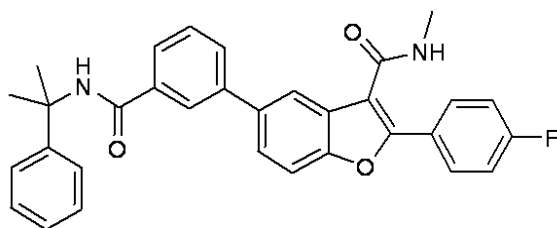
50

10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム，溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：PHENOMENEX（登録商標） Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μ m, 保持時間 = 15.73分，純度 = 99%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 15.53分，純度 = 99%.

10

【0 1 2 6】

【化 5 5】



20

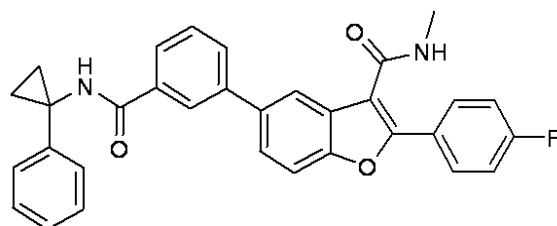
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 (1 H, s), 7.90 - 7.99 (3 H, m), 7.74 - 7.89 (1 H, m), 7.63 - 7.72 (2 H, m), 7.55 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.47 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.31 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.22 - 7.28 (2 H, m), 7.19 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.97 (3 H, s), 1.79 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.71分; m/z (MH $^-$): 505. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50 mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム，溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：PHENOMENEX（登録商標） Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μ m, 保持時間 = 15.79分，純度 = 99%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 15.53分，純度 = 98%.

30

【0 1 2 7】

【化 5 6】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

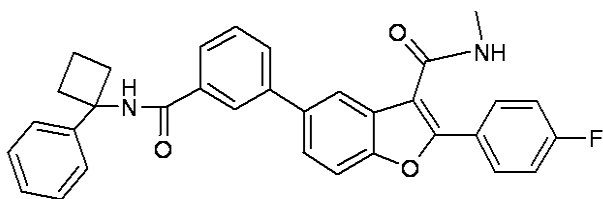
1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.35 (1 H, s), 8.48 - 8.56 (1 H, m), 8.24 (1

50

H, s), 7.96 - 8.04 (2 H, m), 7.87 - 7.96 (3 H, m), 7.75 - 7.82 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.40 (2 H, t, J=8.70 Hz), 7.21 - 7.29 (4 H, m), 7.16 (1 H, t, J=7.17 Hz), 2.86 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.25 - 1.35 (4 H, m). LC-MS 保持時間: 1.6 3分; m/z (MH⁻): 503. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX（登録商標）Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μ m, 保持時間 = 15.91分, 純度 = 96%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 15.79分, 純度 = 95%.

【0128】

【化57】

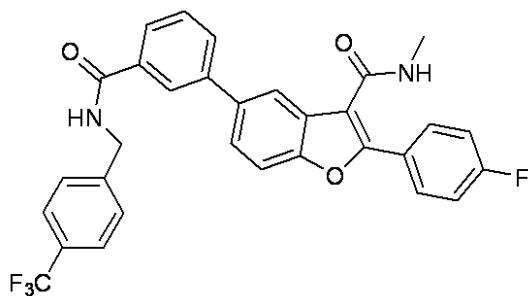


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロブチルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.18 (1 H, s), 8.53 (1 H, q, J=4.48 Hz), 8.20 (1 H, s), 8.01 (2 H, dd, J=8.85, 5.49 Hz), 7.92 (1 H, d, J=1.22 Hz), 7.87 (2 H, dd, J=7.63, 1.53 Hz), 7.73 - 7.83 (2 H, m), 7.57 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.52 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.40 (2 H, t, J=9.00 Hz), 7.33 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.20 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.87 (3 H, d), 2.61 - 2.71 (2 H, m), 2.54 - 2.58 (2 H, m), 2.01 - 2.11 (1 H, m), 1.82 - 1.92 (1 H, m). LC-MS 保持時間 2.42分; m/z (MH⁺): 519. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分（ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 14.66分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 13.13分, 純度 = 97%.

【0129】

【化 5 8】

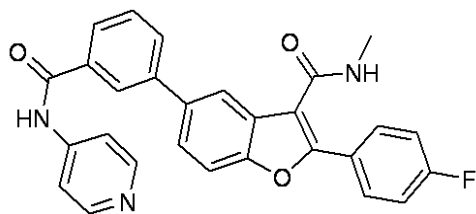


N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.03 (1 H, s), 7.92 - 8.01 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, $J=9.16$ Hz), 7.42 (2 H, t, $J=8.85$ Hz), 7.17 (1 H, d, $J=8.85$ Hz), 4.20 (2 H, q, $J=7.12$ Hz), 1.21 (3 H, t, $J=7.17$ Hz). LC-MS 保持時間: 1.70分; m/z (MH^+): 547. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 14.86分, 純度 = 99%; 別のHPLCメソッド 2: 溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX（登録商標）Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm , 保持時間 = 17.53分, 純度 = 99%.

【0130】

【化 5 9】



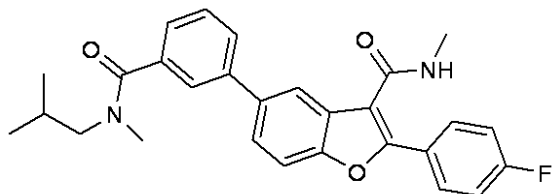
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(ピリジン-4-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.15 (1 H, s), 8.64 (2 H, d, $J=6.41$ Hz), 8.48 - 8.55 (1 H, m), 8.30 (1 H, s), 8.05 - 8.08 (2 H, m), 7.97 - 8.03 (6 H, m), 7.76 - 7.85 (2 H, m), 7.71 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.41 (2 H, t, $J=8.70$ Hz), 2.83 - 2.92 (3 H, m). LC-MS 保持時間: 1.45分; m/z (MH^+): 466. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B =

10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μ m, 保持時間 = 15.11分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 14.81分, 純度 = 96%.

【0131】

【化60】



10

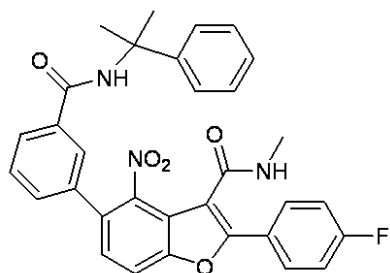
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチル(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 - 7.98 (2 H, m), 7.88 - 7.91 (1 H, m), 7.74 - 7.81 (1 H, m), 7.63 - 7.70 (3 H, m), 7.51 - 7.60 (1 H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m), 7.25 (2 H, t), 3.43 (1 H, d), 3.21 (1 H, d), 3.10 (2 H, s), 3.03 (2 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (1 H, m), 1.92 - 2.07 (1 H, m), 1.01 (3 H, d), 0.78 (3 H, d). LC-MS 保持時間: 1.65分; m/z (MH $^+$): 459. LCデータは、220nmの検出波長にて SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。

20

【0132】

【化61】



30

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

工程1: エチル2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート (300 mg, 0.529 mmol) を EtOH (10 mL) で希釈し、NaOH (2.1 mL, 2.12 mmol, 1N水溶液) で処理し、該混合液 (スラリーになった) を、60°C で終夜撹拌した。該反応液を EtOAc で希釈し、1M HCl および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

40

【0133】

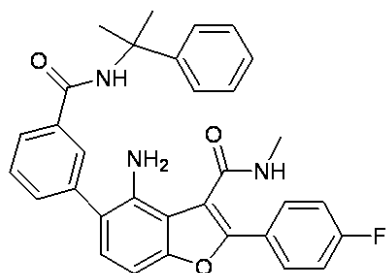
工程2: EDC (128 mg, 0.668 mmol) を、DCM (5.5 mL) 中のクルードな 2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボン酸 (300 mg, 0.557 mmol)、メタンアミン (306 μ L, 0.613 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (83 mg, 0.613 mmol)、DIEA (204 μ L, 1.170 mmol) の撹拌溶液に、室温にて加えた。それを3日間撹拌した。該スラリーは、その間に溶液となった。該混合液を濃縮し、シリカゲル (BIOTAGE (登録商標))、EtOAc/ヘキサン グラジエント、

50

$\lambda = 254 \text{ nm}$ で画分収集)で精製して、表題の化合物(220 mg, 95%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.90 - 7.99 (3 H, m), 7.85 - 7.90 (1 H, m), 7.82 - 7.84 (1 H, m), 7.49 - 7.56 (3 H, m), 7.45 (2 H, d, $J=7.32 \text{ Hz}$), 7.27 - 7.34 (4 H, m), 7.19 (1 H, t, $J=7.32 \text{ Hz}$), 2.87 (3 H, s), 1.76 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.62分; m/z (MH⁺): 552. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 13.60分, 純度 = 94%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 12.66分, 純度 = 96%.

【0134】

【化62】



4-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

鉄(25 mg, 0.453 mmol)を、エタノール(1 mL)およびAcOH(1 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.091 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを、100℃に設定された反応ブロックに設置した。それを1時間攪拌した。該混合液を冷却し、EtOAcで希釈し、1M HCl、次いで1N NaOHおよび飽和NaClで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、 Et_2O でトリチュレートして、表題の化合物(28 mg, 56%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.83 - 7.89 (1 H, m), 7.73 - 7.81 (3 H, m), 7.52 - 7.64 (2 H, m), 7.42 - 7.49 (2 H, m), 7.10 - 7.35 (6 H, m), 6.98 (1 H, d, $J=8.42 \text{ Hz}$), 2.87 (3 H, s), 1.76 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 2.33分; m/z (MH⁺): 522. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 14.17分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 12.84分, 純度 = 98%.

【0135】

10

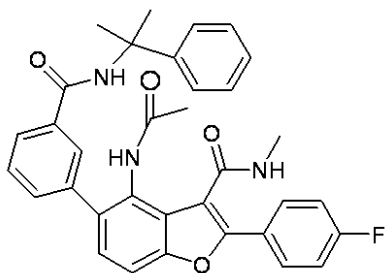
20

30

40

50

【化 6 3】

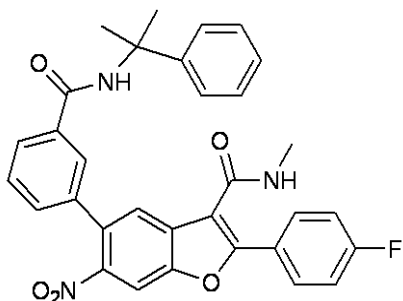


4-アセトアミド-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

4-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド (20 mg, 0.038 mmol) をピリジン (1 mL) 中に希釈し、過剰量の塩化アセチル (10 μ L) で処理した。該反応液を2時間攪拌した。該混合液を濃縮し、MeOH (1 mL) で希釈した。生成物がクラッシュアウトし始め、それを超音波処理し、濾過し、MeOH で洗浄して、表題の化合物 (8 mg, 34%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.41 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 8.31 - 8.38 (1 H, m), 7.88 - 7.92 (1 H, m), 7.82 - 7.87 (2 H, m), 7.80 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.71 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.54 - 7.60 (1 H, m), 7.43 - 7.49 (2 H, m), 7.36 - 7.43 (5 H, m), 7.28 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 7.17 (1 H, t, *J*=7.32 Hz), 2.76 (3 H, d), 1.79 (3 H, s), 1.69 (6 H, s). LC-MS 保持時間 1.42分; *m/z* 564 (MH⁺). LCデータは、220nmの検出波長にて SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分 (ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった) を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 12.00分, 純度 = 96%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 11.26分, 純度 = 95%.

【0136】

【化 6 4】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

工程1: 炭酸セシウム (143 mg, 0.440 mmol) を、 $Pd(Ph_3P)_4$ (17 mg, 0.015 mmol)、エチル 2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート (140 mg, 0.293 mmol)、3-ボロノ安息香酸 (73 mg, 0.440 mmol) に加えた。ジオキサン (2.5 mL) および水 (500 μ L) を室温で加えた。該反応液を3回脱気し、終夜90℃まで加熱した。それを冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和N

aClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0137】

工程2: 残渣をDMFで希釈し、HATU(167 mg, 0.440 mmol)、2-フェニルプロパン-2-アミン(60 mg, 0.440 mmol)、およびDIEA(154 μL, 0.880 mmol)で処理し、室温で終夜撹拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、λ = 254 nmで画分収集)で精製して、エチル2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレートを得た。(LC-MS 保持時間: 1.97分; m/z (MH⁺): 567. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。)

10

【0138】

工程3: この物質を、60℃で2時間、NaOH(1 mL, 1.000 mmol)/エタノール(2.93 mL)で処理した後、室温に冷却しながら終夜撹拌した。該反応液を60℃まで3時間加熱した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

20

【0139】

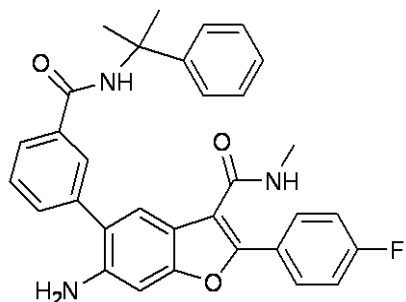
工程4: EDC(58 mg, 0.301 mmol)、メタンアミン(1 mL, 2.000 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(38 mg, 0.276 mmol)、DIEA(92 μL, 0.526 mmol)を、DCE中(2.5 mL)の残渣に、室温にて加えた。それを3日間撹拌した。該スラリーは、その間に溶液となった。粗反応液をシリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、λ = 254 nmで画分収集)で精製して、表題の化合物(112 mg, 81%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.32 (1 H, s), 7.97 - 8.06 (2 H, m), 7.82 - 7.90 (2 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.47 - 7.56 (2 H, m), 7.45 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.31 (4 H, t, J=8.09 Hz), 7.18 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.94 (3 H, s), 1.77 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 3.10分; m/z (MH⁺): 552. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 14.12分, 純度 = 96%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.98分, 純度 = 97%.

30

40

【0140】

【化 6 5】



10

6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

鉄(68 mg, 1.22 mmol)を、エタノール(2.3 mL)およびAcOH(2.3 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(112 mg, 0.203 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを100℃に設定した反応ブロックに設置し、1時間攪拌した。該混合液を冷却し、EtOAcで希釈し、1M HCl、次いで1N NaOHおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Et₂Oでトリチュレートして、表題の化合物(52 mg, 47%)を得た。

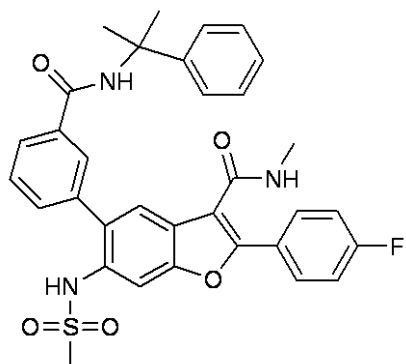
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 6.58 - 6.65 (3 H, m), 6.52 (1 H, d, J=7.63 Hz), 6.37 (1 H, d, J=7.93 Hz), 6.30 (1 H, t, J=7.63 Hz), 6.18 (2 H, d, J=7.32 Hz), 6.08 (1 H, s), 6.03 (2 H, t, J=7.78 Hz), 5.88 - 5.97 (3 H, m), 5.73 (1 H, s), 1.65 (3 H, s), 0.50 (6 H, s). LC-MS 保持時間 1.54分; m/z (MH⁺): 520. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.11分, 純度 = 95%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 11.11分, 純度 = 94%.

20

30

【0 1 4 1】

【化 6 6】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-(メチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

工程1:DIEA(134 μL, 0.765 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(30 mg, 0.025 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(150 mg, 0.255 mmol)、3-(エトキシ

50

カルボニル)フェニルボロン酸(74 mg, 0.382 mmol)に加えた。ジオキサン(5 mL)および水(1 mL)を室温に加えた。該反応液を3回脱気し、90℃まで終夜加熱した。それを冷却し、室温で3日間撹拌した。

【0142】

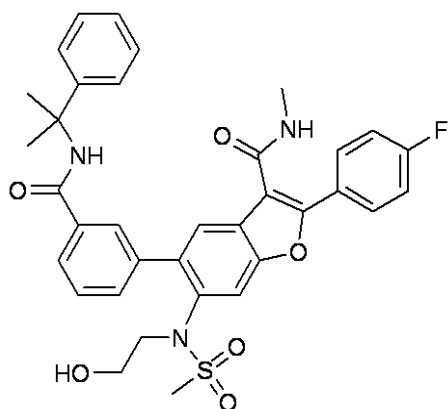
工程2:該混合液を濃縮し、EtOH(5 mL)で希釈し、過剰量の1N NaOH(～1 mL)で処理し、室温で終夜撹拌してメタ酸を得た。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび1M HClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0143】

工程3:粗残渣をDMF(5 mL)で希釈し、HATU(145 mg, 0.382 mmol)、2-フェニルプロパン-2-アミン(52 mg, 0.382 mmol)およびDIEA(134 μL, 0.765 mmol)で処理し、室温で終夜撹拌した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたグラジエントを用いてC18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、濃縮した。単離した表題の化合物を、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、R_f ～.2 50% EtOAc/ヘキサン、λ = 254 nmで画分収集)で再精製して、表題の化合物(7 mg, 4%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.94 - 8.01 (2 H, m), 7.92 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.77 (1 H, s), 7.63 - 7.68 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.46 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.24 - 7.32 (4 H, m), 7.18 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.94 (3 H, s), 2.88 (3 H, s), 1.77 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 2.25分; m/z (MH⁺): 600. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters SunFire 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B～0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/0.1%TFAであって、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/0.1%TFAであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.87分, 純度 = 96%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 11.97分, 純度 = 98%.

【0144】

【化67】



2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

工程1:メタンスルホニルクロリド(10 μL, 0.128 mmol)を、ピリジン(1 mL)中の6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.096 mmol)の撹拌溶液に、室温にて加えた。それを2時間撹拌した後、濃縮し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0145】

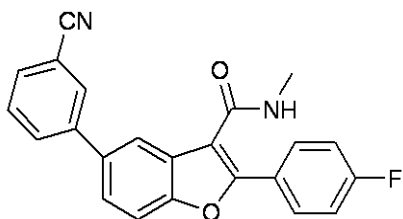
工程2:粗残渣をDMF(1 mL)中に溶解させ、室温で、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(102 μ L, 0.479 mmol)および Na_2CO_3 (31 mg, 0.288 mmol)で処理した。それを100℃まで4時間加熱し、次いでEtOAcで希釈して、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0146】

工程3:粗残渣をTHF(2 mL)に溶解させ、2 mLの1N HClで処理し、室温で1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、 Et_2O でトリチュレートして、表題の化合物(25 mg, 39%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 - 8.21 (1 H, m), 7.95 - 8.04 (2 H, m), 7.83 - 7.87 (1 H, m), 7.76 - 7.81 (1 H, m), 7.66 - 7.74 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, $J=7.63$ Hz), 7.41 - 7.49 (2 H, m), 7.24 - 7.33 (4 H, m), 7.17 (1 H, t, $J=7.32$ Hz), 2.94 (3 H, s), 1.76 (6 H, s). LC-MS 保持時間 1.42分; m/z (MH $^+$): 644. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 12.26分, 純度 = 96%; 別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% H_2O /10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX(登録商標) Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μ m, 保持時間 = 13.61分, 純度 = 94%.

【0147】

【化68】



5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

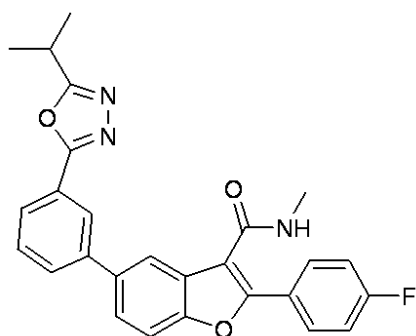
炭酸セシウム(187 mg, 0.575 mmol)を、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (22 mg, 0.019 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(160 mg, 0.383 mmol)、3-シアノフェニルボロン酸(85 mg, 0.575 mmol)に加えた。ジオキサン(3 mL)および水(600 μ L)を室温に加えた。該反応液を3回脱気し、90℃まで終夜加熱した。それを冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HClおよび飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をDCM中に溶解させた。白色の沈殿物が形成され、それを濾過して表題の化合物を得た。濾液をシリカゲル(BIOTAGE(登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、 $R_f \sim .4$: 50% EtOAc/ヘキサン、 $\lambda = 254$ nmで画分収集)で精製し、表題の化合物を得て、それを前述で集めた沈殿物と合わせた(85 mg, 60%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.46 - 8.53 (1 H, m), 8.24 (1 H, s), 8.09 (1 H, d, $J=7.93$ Hz), 7.99 - 8.05 (2 H, m), 7.96 (1 H, d, $J=1.53$ Hz), 7.85 (1 H, d, $J=7.63$ Hz), 7.74 - 7.82 (2 H, m), 7.70 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.40 (2

H, t, J=8.85 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 2.17分; m/z (MH⁺): 371. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分 (ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 13.59分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.29分, 純度 = 99%.

10

【0148】

【化69】



20

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

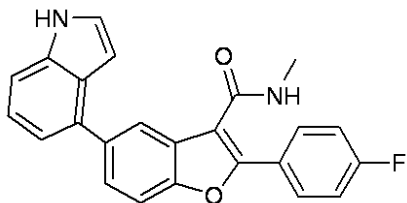
イソ酪酸クロリド(90 mg, 0.847 mmol)を、ピリジン(1 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.085 mmol)の攪拌溶液に、100℃にて加えた。それを終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、EtOH(3 mL)で希釈し、過剰量の1N NaOH(500 μL)で処理し、60℃で2時間攪拌し、アシル化アミドを加水分解した。該混合液を濾過し、濾液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(B IOTAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、λ = 254 nmで画分収集)で精製して、表題の化合物(8 mg, 20%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.31 - 8.35 (1 H, m), 8.03 (1 H, d, J=7.94 Hz), 7.95 - 8.00 (3 H, m), 7.93 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.67 - 7.74 (3 H, m), 7.25 - 7.30 (2 H, m), 3.37 - 3.40 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.49 (6 H, d, J=7.02 Hz). LC-MS 保持時間: 2.28分; m/z (MH⁺): 456. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分 (ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 14.30分, 純度 = 94%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.50分, 純度 = 93%.

30

40

【0149】

【化 7 0】

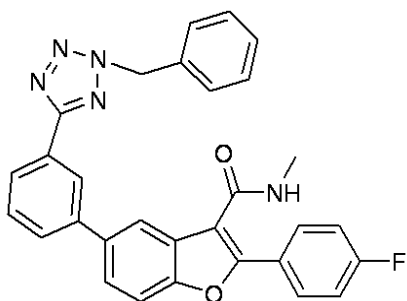


2-(4-フルオロフェニル)-5-(1H-インドール-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

炭酸セシウム(176 mg, 0.539 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(20.77 mg, 0.018 mmol)、2-(4-フル
 オロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホ
 ネート(150 mg, 0.359 mmol)、1H-インドール-4-イルボロン酸(87 mg, 0.539 mmol)に加
 えた。ジオキサン(3 mL)および水(600 μL)を室温で加えた。該反応液を3回脱気した後、
 90℃まで終夜加熱した。それを冷却した。該混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃お
 よび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(BIO
 TAGE (登録商標)、EtOAc/ヘキサン グラジエント、λ = 254 nmで画分収集)で精製して
 、表題の化合物(66 mg, 46%)を得た。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (1 H,
 br. s.), 8.48 - 8.57 (1 H, m), 7.98 - 8.07 (2 H, m), 7.86 (1 H, br. s.), 7.79 (1
 H, d, J=8.24 Hz), 7.69 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.37 - 7.47 (4 H, m), 7.21 (1 H, t,
 J=7.63 Hz), 7.14 (1 H, d, J=7.02 Hz), 6.60 (1 H, br. s.), 2.84 (3 H, d, J=4.27
 Hz). LC-MS 保持時間: 1.53分; m/z (MH⁺): 385. LCデータは、220nmの検出波長にてSP
 D-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-
 10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B
 ~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、お
 よび分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウム
 であり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた
 。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platf
 ormを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B
 = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15
 分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm,
 3.5 μm, 保持時間 = 13.46分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.
 6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.27分, 純度 = 97%.

【0150】

【化 7 1】



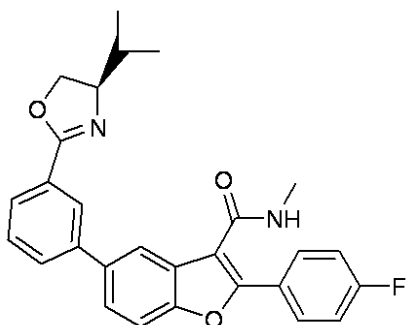
5-(3-(2-ベンジル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチ
 ルベンゾフラン-3-カルボキサミド

ベンジルブロミド(29 μL, 0.242 mmol)を、DMF(1.2 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-
 -イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(50
 mg, 0.121 mmol)およびNa₂CO₃(26 mg, 0.242 mmol)の攪拌溶液に、100℃にて加えた。そ
 れを終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用
 いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(12

mg, 19%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.48 - 8.56 (1 H, m), 8.30 - 8.35 (1 H, m), 8.06 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.98 - 8.03 (2 H, m), 7.90 - 7.93 (2 H, m), 7.78 - 7.83 (1 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.69 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.36 - 7.46 (7 H, m), 6.04 (2 H, s), 2.86 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 1.78 分; m/z (MH⁺): 504. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.69分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 13.95分, 純度 = 98%.

【0151】

【化72】



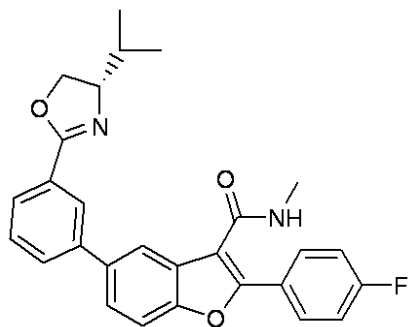
(R)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

塩化亜鉛(8 mg, 0.054 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40 mg, 0.108 mmol)および(R)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(111 mg, 1.08 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。2つの相互作用は、200℃にて1時間、マイクロ波照射を行った。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いてC18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(13 mg, 25%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.93 - 7.99 (2 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.55 Hz), 4.52 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.30 (1 H, t, J=8.09 Hz), 4.14 - 4.22 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 1.87 - 1.97 (1 H, m), 1.04 (3 H, d, J=7.02 Hz), 0.97 (3 H, d, J=6.71 Hz). LC-MS 保持時間 1.64分; m/z (MH⁺): 457. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 10.13分, 純度 = 95%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x

150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 10.58分, 純度 = 94%.

【0152】

【化73】



10

(S)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(4-イソプロピル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

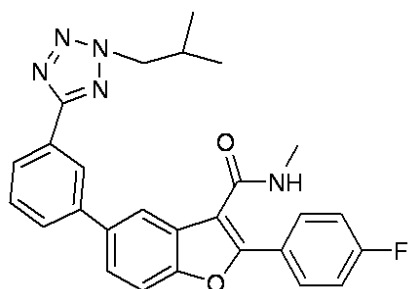
塩化亜鉛(8 mg, 0.054 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40 mg, 0.108 mmol)および(S)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(111 mg, 1.080 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。2つの相互作用は、200℃にて1時間、マイクロ波照射を行った。該反応液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いてC18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(9 mg, 17%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.93 - 7.99 (2 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.70 Hz), 4.52 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.30 (1 H, t, J=8.09 Hz), 4.15 - 4.22 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 1.86 - 1.96 (1 H, m), 1.04 (3 H, d, J=6.71 Hz), 0.97 (3 H, d, J=6.71 Hz). LC-MS 保持時間: 1.63分; m/z (MH⁺): 457. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 10.06分, 純度 = 95%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 10.53分, 純度 = 95%.

20

30

【0153】

【化74】



40

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

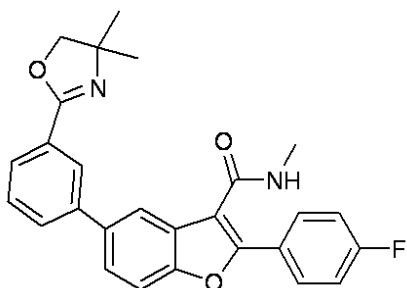
1-ブロモ-2-メチルプロパン(23 mg, 0.169 mmol)を、DMF(1 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミ

50

ド (35 mg, 0.085 mmol) および Na_2CO_3 (18 mg, 0.169 mmol) の攪拌溶液に、 100°C にて加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物 (15 mg, 38%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.34 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, $J=7.63$ Hz), 7.99 - 8.04 (2 H, m), 7.87 - 7.94 (2 H, m), 7.79 - 7.84 (1 H, m), 7.73 - 7.78 (1 H, m), 7.70 (1 H, t, $J=7.63$ Hz), 7.41 (2 H, t, $J=8.70$ Hz), 4.62 (2 H, d, $J=7.32$ Hz), 2.87 (3 H, d, $J=4.27$ Hz), 2.31 - 2.39 (1 H, m), 0.95 (6 H, d, $J=6.71$ Hz). LC-MS 保持時間: 2.09分; m/z (MH⁺): 470. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分 (ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 16.08分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm , 保持時間 = 13.89分, 純度 = 99%.

【0154】

【化75】



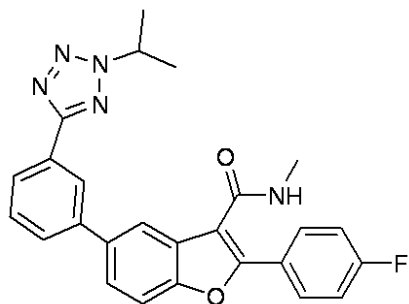
5-(3-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

塩化亜鉛 (1 mg) を、 PhCl (3 mL) 中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (40 mg, 0.108 mmol) および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (10 mg, 0.108 mmol) の攪拌溶液に、 130°C にて加えた。それを7日間攪拌した。~20%の変換が認められた。さらなる ZnCl_2 (8 mg) および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (50 mg) を加え、該反応液を、 200°C で1時間、マイクロ波において加熱した。該反応は~50%に進んだ。該混合液を濃縮し、シリカゲル (BIOTAGE (登録商標)、 EtOAc /ヘキサン グラジエント、50% EtOAc /ヘキサンにおいて $R_f \sim .2$; $\lambda = 254$ nmで画分収集) で精製し、次いで適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いてC18カラムでのプレ
パラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物 (7 mg, 14%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.97 (2 H, dd, $J=8.09, 5.65$ Hz), 7.93 (1 H, s), 7.88 (2 H, dd, $J=11.44, 8.39$ Hz), 7.68 (2 H, s), 7.57 (1 H, t, $J=7.78$ Hz), 7.27 (2 H, t, $J=8.55$ Hz), 4.25 (2 H, s), 2.99 (3 H, s), 1.42 (6 H, s). LC-MS 保持時間 1.60分; m/z (MH⁺): 443. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分 (ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった) を用いた。MSデータは

、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA，溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 mm，3.5 μm，保持時間 = 12.24分，純度 = 95%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm，3.5 μm，保持時間 = 10.02分，純度 = 95%．

【0155】

【化76】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-ヨードプロパン(29 mg, 0.169 mmol)を、DMF(1 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(35 mg, 0.085 mmol)およびNa₂CO₃(18 mg, 0.169 mmol)の攪拌溶液に、100℃にて加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いてC18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(12 mg, 30%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 - 8.57 (1 H, m), 8.34 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J=7.32 Hz), 7.99 - 8.05 (2 H, m), 7.87 - 7.94 (2 H, m), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 7.72 - 7.78 (1 H, m), 7.70 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.41 (2 H, t, J=8.70 Hz), 5.17 - 5.27 (1 H, m), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.66 (6 H, d, J=6.71 Hz)．LC-MS 保持時間：2.02分；m/z (MH⁺)：456．LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10A V UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B～0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA，溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 mm，3.5 μm，保持時間 = 15.35分，純度 = 96%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm，3.5 μm，保持時間 = 13.39分，純度 = 97%．

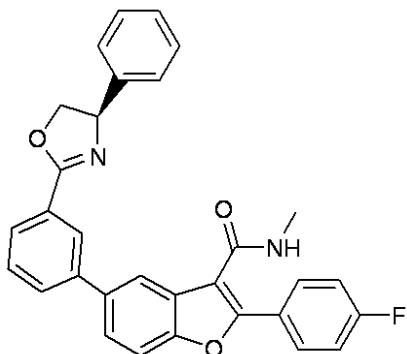
20

30

40

【0156】

【化 7 7】



10

(R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(4-フェニル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

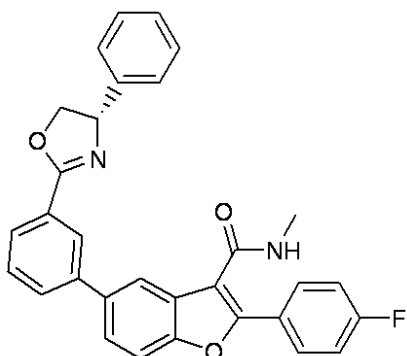
塩化亜鉛(8 mg, 0.054 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40 mg, 0.108 mmol)および(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(148 mg, 1.080 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。2つの相互作用は、200℃にて1時間、マイクロ波照射を行った。該物質を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(7 mg, 13%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (1 H, s), 7.94 - 8.00 (4 H, m), 7.91 (1 H, d, J=7.94 Hz), 7.64 - 7.73 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.32 - 7.42 (6 H, m), 7.26 (2 H, t, J=8.55 Hz), 5.45 (1 H, t, J=9.16 Hz), 4.94 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.36 (1 H, t, J=8.24 Hz), 2.97 (3 H, s). LC-MS 保持時間 1.75分; m/z (MH⁺): 491. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95%H₂O/10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5%H₂O/10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX(登録商標) Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm, 保持時間 = 18.32分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 18.11分, 純度 = 97%.

20

30

【0 1 5 7】

【化 7 8】



40

(S)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(4-フェニル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

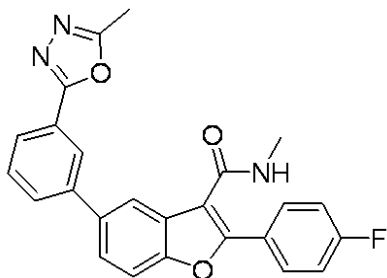
塩化亜鉛(9 mg, 0.067 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ

50

フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.135 mmol)および(S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(93 mg, 0.675 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。2つの相互作用は、200℃にて1時間、マイクロ波照射を行った。該物質を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(16 mg, 23%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (1 H, s), 7.94 - 8.00 (4 H, m), 7.91 (1 H, d, J=7.94 Hz), 7.64 - 7.73 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.32 - 7.42 (6 H, m), 7.26 (2 H, t, J=8.55 Hz), 5.45 (1 H, t, J=9.16 Hz), 4.94 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.36 (1 H, t, J=8.24 Hz), 2.97 (3 H, s). LC-MS 保持時間 1.76分; m/z (MH⁺): 491. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95%H₂O/10 mM炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5%H₂O/10 mM炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX(登録商標) Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm, 保持時間 = 18.32分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 18.10分, 純度 = 99%.

【0158】

【化79】



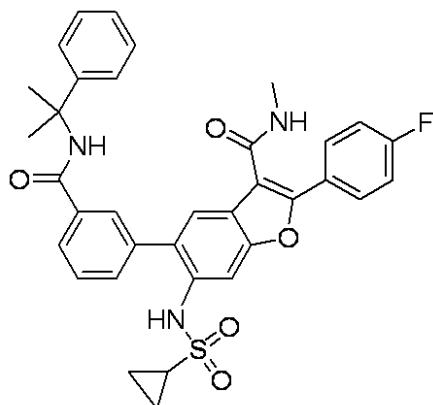
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DIEA(50 μL, 0.288 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(6 mg, 4.79 μmol)、-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(40 mg, 0.096 mmol)、3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルボロン酸(29 mg, 0.144 mmol)に加えた。ジオキサン(1 mL)および水(200 μL)を室温で加えた。該反応液を90℃まで終夜加熱した。該混合液を冷却し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(16 mg, 37%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.24 (1 H, s), 7.98 - 8.05 (4 H, m), 7.93 (1 H, s), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 7.68 - 7.76 (2 H, m), 7.41 (2 H, t, J=8.70 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz), 2.62 (3 H, s). LC-MS 保持時間: 1.41分; m/z (MH⁻): 426. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%C

H₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.96分, 純度 = 95% ; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.53分, 純度 = 94%.

【0159】

【化80】



10

6-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

シクロプロパンスルホンクロリド (8 μ L, 0.058 mmol) を、ピリジン (.5 mL) 中の6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド (20 mg, 0.038 mmol) の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを2時間攪拌した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物 (17 mg, 70%) を得た。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.41 (1 H, br. s.), 7.91 - 8.01 (3 H, m), 7.78 - 7.86 (2 H, m), 7.61 - 7.71 (2 H, m), 7.58 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.41 - 7.49 (2 H, m), 7.24 - 7.33 (4 H, m), 7.18 (1 H, t, J=6.87 Hz), 2.94 (3 H, s), 2.34 - 2.43 (1 H, m), 1.77 (6 H, s), 0.80 - 1.03 (4 H, m). LC-MS 保持時間: 1.53分; m/z (MH⁺): 626. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分 (ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H₂O/10 mM 酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H₂O/95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった) を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH₃CN/95% H₂O/0.1% TFA, 溶媒B = 95% CH₃CN/5% H₂O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 15.40分, 純度 = 99% ; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.65分, 純度 = 99%.

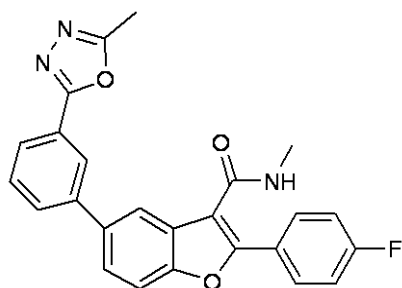
20

30

40

【0160】

【化81】



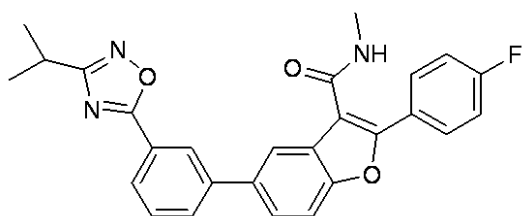
50

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DIEA(50 μ L, 0.288 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(6 mg, 4.79 μ mol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(40 mg, 0.096 mmol)、3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルボロン酸(29 mg, 0.144 mmol)に加えた。ジオキサン(799 μ L)および水(160 μ L)を室温に加えた。該反応液を90℃まで終夜加熱した。該混合液を冷却し、プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物(16 mg, 37%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.24 (1 H, s), 7.98 - 8.05 (4 H, m), 7.93 (1 H, s), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 7.68 - 7.76 (2 H, m), 7.41 (2 H, t, J=8.70 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz), 2.62 (3 H, s). LC-MS 保持時間:1.41分; m/z (MH⁻): 426. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 12.96分, 純度 = 95%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 11.53分, 純度 = 94%.

【0161】

【化82】



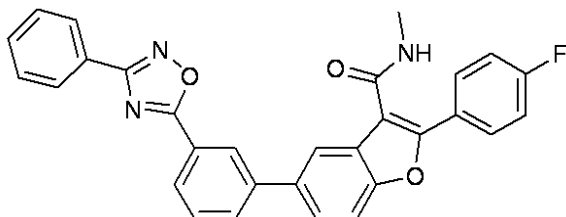
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

ナトリウムメトキシド(33 mg, 0.620 mmol)を、EtOH(2.5 mL)中のメチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(50 mg, 0.124 mmol)および(Z)-N'-ヒドロキシイソブチルイミドアミド(hydroxyisobutyrimidamide)(38 mg, 0.372 mmol)の攪拌スラリーに、室温にて加えた。該混合液を、160℃にて5分間、マイクロ波を照射して処理した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(11 mg, 20%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 - 8.54 (1 H, m), 8.35 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, J=7.78 Hz), 7.97 - 8.08 (3 H, m), 7.92 - 7.97 (1 H, m), 7.73 - 7.84 (3 H, m), 7.40 (2 H, t, J=8.91 Hz), 3.12 - 3.23 (1 H, m), 2.87 (3 H, d, J=4.52 Hz), 1.36 (6 H, d, J=7.03 Hz). LC-MS 保持時間: 1.80分; m/z (MH⁺): 456. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA,

開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 16.33分, 純度 = 99% ; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.72分, 純度 = 99%.

【0162】

【化83】



10

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

ナトリウムメトキシド(33 mg, 0.620 mmol)を、EtOH(2.5 mL)中のメチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(50 mg, 0.124 mmol)および(Z)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(51 mg, 0.372 mmol)の攪拌スラリーに、室温にて加えた。該混合液を、160℃にて5分間、マイクロ波を照射して処理した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでの

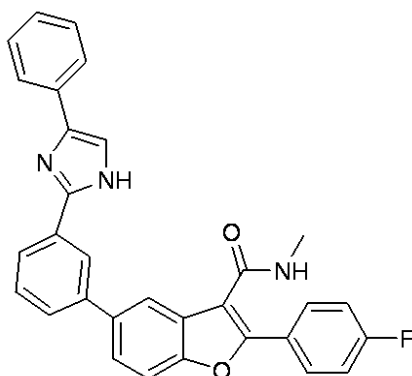
20

プレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(8.7 mg, 14%)を得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.44 - 8.49 (1 H, m), 8.19 - 8.25 (1 H, m), 8.13 - 8.18 (2 H, m), 8.07 - 8.12 (1 H, m), 8.00 - 8.07 (2 H, m), 7.98 (1 H, s), 7.76 - 7.86 (3 H, m), 7.59 - 7.68 (3 H, m), 7.41 (2 H, t, J=8.91 Hz), 2.88 (3 H, d, J=4.77 Hz). LC-MS 保持時間: 1.94分; m/z (MH⁺): 490. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 17.39分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 14.58分, 純度 = 98%

30

【0163】

【化84】



40

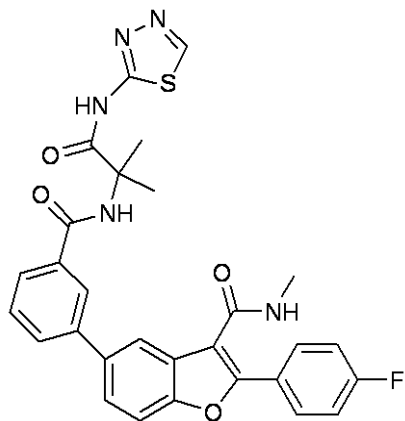
50

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-オキソ-2-フェニルアセトアルデヒド水和物(10 mg, 0.066 mmol)/MeOH(1 mL)を、MeOH(1 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ホルミルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(20 mg, 0.054 mmol)および酢酸アンモニウム(25 mg, 0.324 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを終夜攪拌した。該反応液を、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(6.5 mg, 24%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.82 (1 H, br. s.), 8.51 - 8.58 (1 H, m), 8.35 (1 H, br. s.), 7.98 - 8.07 (3 H, m), 7.93 - 7.97 (1 H, m), 7.76 - 7.90 (4 H, m), 7.72 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.60 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.36 - 7.45 (4 H, m), 7.19 - 7.29 (1 H, m), 2.88 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH⁺): 488. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.54分, 純度 = 96%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.41分, 純度 = 97%.

【0164】

【化85】



5-(3-(1-(1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

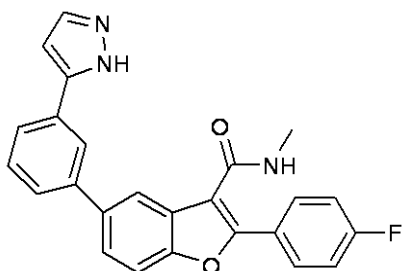
DIEA(44 μL, 0.253 mmol)を、DMF(843 μL)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(40 mg, 0.084 mmol)、1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(17.05 mg, 0.169 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。NaH(17 mg, 0.422 mmol)を加え、該スラリーは10分後に澄明な溶液となった。それを終夜攪拌した。該反応液を、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(22 mg, 45%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.44 (1 H, br. s.), 9.14 (1 H, br. s.), 8.78 (1 H, br. s.), 8.47 - 8.57 (1 H, m), 8.30 (1 H, s), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.88 - 7.95 (3 H, m), 7.75 - 7.84 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.41 (2 H, t), 2.86 (3 H, d, J=4.88 Hz), 1.57 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH⁺): 488. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、

PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.23分, 純度 = 97% ; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.56分, 純度 = 96%.

10

【0165】

【化86】



20

5-(3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

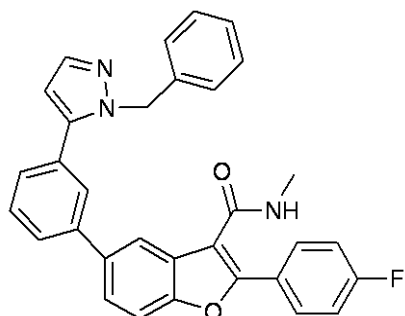
炭酸セシウム(234 mg, 0.719 mmol)を、Pd(Ph₃P)₄(20.77 mg, 0.018 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(150 mg, 0.359 mmol)、5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール(146 mg, 0.539 mmol)に加えた。ジオキサン(3 mL)および水(599 μL)を室温で加えた。該反応液を90℃まで終夜加熱した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Et₂Oでトリチュレートして精製して、表題の化合物(140 mg, 92%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.40 (1 H, br. s.), 12.91 (1 H, br. s.), 8.45 - 8.55 (1 H, m), 8.13 (1 H, s), 7.97 - 8.08 (2 H, m), 7.85 - 7.95 (1 H, m), 7.73 - 7.85 (4 H, m), 7.59 - 7.67 (1 H, m), 7.49 - 7.58 (1 H, m), 7.35 - 7.45 (2 H, m), 6.84 (1 H, br. s.), 2.87 (3 H, d, J=4.52 Hz). LC-MS 保持時間: 1.41分; m/z (MH⁺): 412. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.86分, 純度 = 97% ; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.97分, 純度 = 99%.

30

40

【0166】

【化 8 7】



10

5-(3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

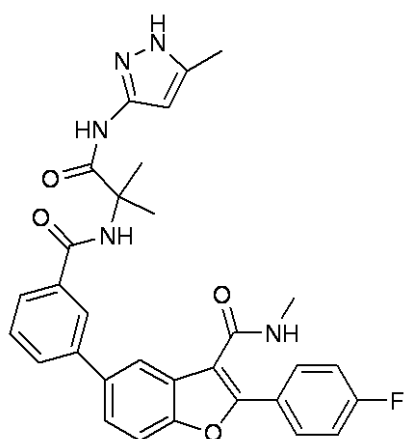
(ブROMOMETIL)ベンゼン(17 mg, 0.097 mmol)を、DMF(486 μ L)中の Na_2CO_3 (11 mg, 0.097 mmol)および5-(3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(20 mg, 0.049 mmol)の攪拌溶液に、100℃にて加えた。それを終夜攪拌し、濾過し、適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(8.6 mg, 35%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 - 8.57 (1 H, m), 8.06 - 8.11 (1 H, m), 7.98 - 8.04 (2 H, m), 7.92 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 7.86 - 7.89 (1 H, m), 7.75 - 7.83 (2 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 7.63 (1 H, d, $J=8.24$ Hz), 7.51 (1 H, t, $J=7.63$ Hz), 7.34 - 7.43 (4 H, m), 7.27 - 7.32 (3 H, m), 6.89 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 5.41 (2 H, s), 2.86 (3 H, d, $J=4.58$ Hz). LC-MS 保持時間: 2.00分; m/z (MH^+): 502. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B $\sim$ 0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 15.47分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.77分, 純度 = 100%.

20

30

【0 1 6 7】

【化 8 8】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-1-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミ

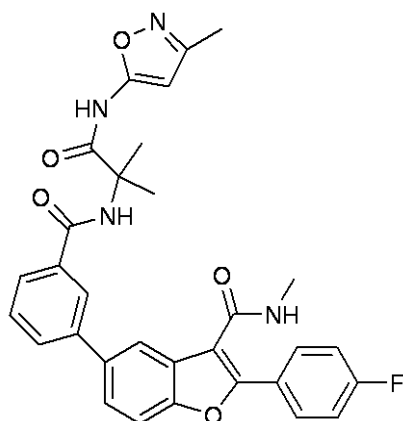
50

ド

DIEA(28 μ L, 0.158 mmol)を、DMF(527 μ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該混合液を1滴のMeOHで処理し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(6.4 mg, 21%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.90 (1 H, br. s.), 9.84 (1 H, br. s.), 8.51 - 8.56 (1 H, m), 8.41 (1 H, br. s.), 8.23 - 8.28 (1 H, m), 7.98 - 8.03 (2 H, m), 7.86 - 7.93 (3 H, m), 7.76 - 7.83 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.37 - 7.43 (2 H, m), 6.28 (1 H, br. s.), 2.87 (3 H, d, J=4.88 Hz), 2.17 (3 H, s), 1.54 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.56分; m/z (MH⁺): 554. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.47分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.58分, 純度 = 96%.

【0168】

【化89】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-1-(3-メチルイソオキサゾール-5-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

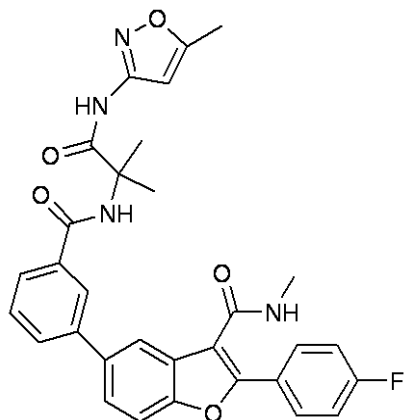
DIEA(28 μ L, 0.158 mmol)を、DMF(527 μ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、3-メチルイソオキサゾール-5-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該混合液を1滴のMeOHで処理し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(3.3 mg, 11%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.18 - 8.24 (1 H, m), 7.93 - 8.00 (3 H, m), 7.84 - 7.91 (2 H, m), 7.65 - 7.74 (2 H, m), 7.58 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.23 - 7.31 (2 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.24 (3 H, s), 1.65 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.69分; m/z (MH⁺): 555. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vi

s検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B～0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA，溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 mm，3.5 mm，保持時間 = 12.09分，純度 = 100%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm，3.5 mm，保持時間 = 11.18分，純度 = 99%。

10

【0169】

【化90】



20

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-メチル-1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DIEA(28 μ L, 0.158 mmol)を、DMF(527 μ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、5-メチルイソオキサゾール-3-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該混合液を1滴のMeOHで処理し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(2.8 mg, 9%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 - 8.25 (1 H, m), 7.92 - 8.00 (3 H, m), 7.83 - 7.91 (2 H, m), 7.66 - 7.76 (2 H, m), 7.58 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.27 (2 H, t, J=8.85 Hz), 6.63 (1 H, s), 2.98 (3 H, s), 2.39 (3 H, s), 1.65 (6 H, s). LC-MS 保持時間:1.69分; m/z (MH⁺): 555. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B～0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド：溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA，溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分．カラム：Waters Sunfire C-18，4.6 x 150 mm，3.5 mm，保持時間 = 12.20分，純度 = 95%；カラム：Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm，3.5 mm，保持時間 = 11.30分，純度 = 90%。

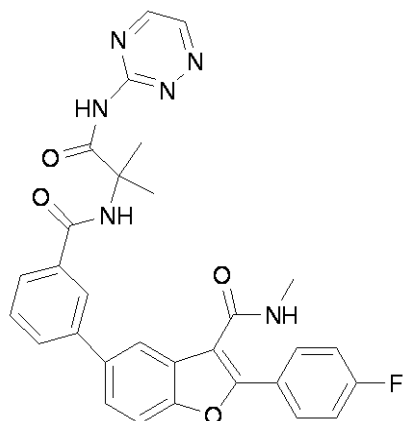
30

40

【0170】

50

【化 9 1】



10

5-(3-(1-(1,2,4-トリアジン-3-イルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

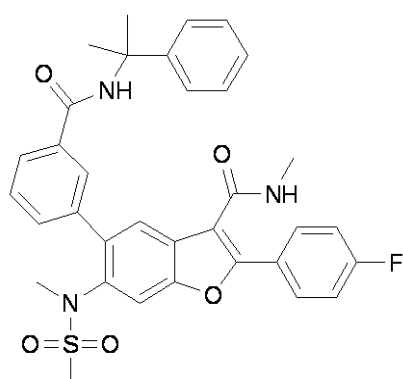
DIEA(28 μ L, 0.158 mmol)を、DMF(527 μ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、1,2,4-トリアジン-3-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該混合液を1滴のMeOHで処理し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(7.4 mg, 25%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58 - 8.63 (1 H, m), 8.22 - 8.26 (1 H, m), 7.93 - 8.00 (3 H, m), 7.85 - 7.93 (2 H, m), 7.66 - 7.75 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.27 (2 H, t, J=8.85 Hz), 2.98 (3 H, s), 1.72 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.56分; m/z (MH⁺): 553. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、

20

30

【0 1 7 1】

【化 9 2】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニ

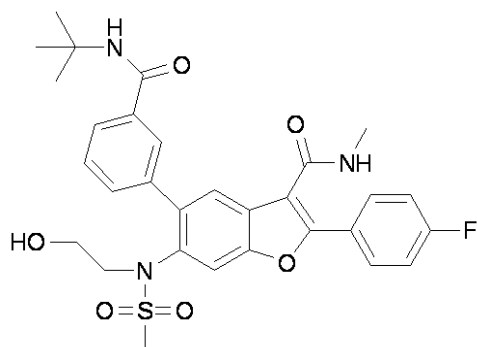
50

ルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

オキサリクロリド(22 μ L, 0.250 mmol)を、DCE(832 μ L)中の2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボン酸(50 mg, 0.083 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。DMF(3 μ L, 0.042 mmol)を加えた。該混合液を30分間攪拌し、濃縮し、THFで希釈した。DIEA(59 μ L, 0.333 mmol)およびメタンアミン(208 μ L, 0.416 mmol, 2M/THF)を加えた。それを終夜攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(11 mg, 20%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46 - 8.56 (1 H, m), 8.36 (1 H, s), 7.97 - 8.05 (3 H, m), 7.94 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, J=7.78 Hz), 7.59 - 7.67 (2 H, m), 7.53 (1 H, t, J=7.65 Hz), 7.35 - 7.42 (4 H, m), 7.29 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.17 (1 H, t, J=7.28 Hz), 3.06 (3 H, s), 3.01 (3 H, s), 2.82 (3 H, d, J=4.52 Hz), 1.69 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.51分; m/z (MH⁺): 614. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.89分, 純度 = 92%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.11分, 純度 = 91%.

【0172】

【化93】



5-(3-(tert-ブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

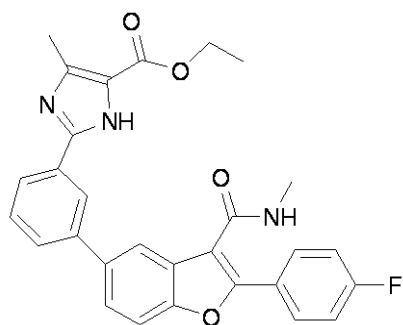
tert-ブチルアミン(21 μ L, 0.195 mmol)を、DMF(780 μ L)中のHATU(45 mg, 0.117 mmol)、DIEA(41 μ L, 0.234 mmol)、および3-(6-(N-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)メチルスルホンアミド)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.078 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(11 mg, 23%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.04 (1 H, br. s.), 7.94 - 8.02 (2 H, m), 7.77 - 7.86 (2 H, m), 7.66 - 7.73 (2 H, m), 7.49 - 7.59 (2 H, m), 7.24 - 7.34 (2 H, m), 3.56 - 3.66 (1 H, m), 3.35 - 3.43 (2 H, m), 3.27 (3 H, s), 2

.94 (3 H, s), 2.78 - 2.87 (1 H, m), 1.47 (9 H, s). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH⁺): 582. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.88分, 純度 = 97 % ; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.27 分, 純度 = 96 %.

10

【0173】

【化94】



20

エチル2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)フェニル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

炭酸セシウム (234 mg, 0.719 mmol) を、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (27.7 mg, 0.024 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート (200 mg, 0.479 mmol)、エチル4-メチル-2-(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)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (171 mg, 0.479 mmol) に加えた。ジオキササン (4 mL) および水 (800 μL) を室温で加えた。該反応液を90℃まで終夜加熱した。該混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(BIOTAGE（登録商標）、 EtOAc /ヘキサン グラジエント、 $\lambda = 254 \text{ nm}$ で画分収集)で精製して、表題の化合物 (6.8 mg, 3%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.16 (0.34 H, s), 12.96 (0.66 H, s), 8.54 (1 H, q, $J=4.48 \text{ Hz}$), 8.50 (0.32 H, s), 8.24 (0.68 H, s), 8.10 (0.31 H, d, $J=7.93 \text{ Hz}$), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.89 - 7.97 (2 H, m), 7.79 - 7.84 (1.35 H, m), 7.70 - 7.79 (2 H, m), 7.54 - 7.63 (1 H, m), 7.37 - 7.44 (2 H, m), 4.33 (0.65 H, q, $J=7.22 \text{ Hz}$), 4.25 (1.42 H, q, $J=7.22 \text{ Hz}$), 2.87 (3 H, d, $J=4.88 \text{ Hz}$), 2.55 (2 H, s), 2.45 (1 H, s), 1.34 (1 H, t, $J=7.02 \text{ Hz}$), 1.31 (2 H, t, $J=7.17 \text{ Hz}$). LC-MS 保持時間: 1.46分; m/z (MH⁺): 498. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 m

30

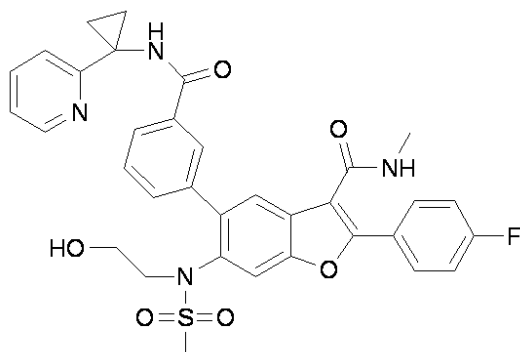
40

50

m, 保持時間 = 9.90分, 純度 = 99%.

【0174】

【化95】



10

2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩(24 mg, 0.114 mmol)を、DMF(950 μ L)中のHATU(54 mg, 0.142 mmol)、DIEA(50 μ L, 0.285 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.095 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(20 mg, 32%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.20 (1 H, s), 8.49 - 8.57 (1 H, m), 8.45 (1 H, d, J=3.97 Hz), 7.97 - 8.05 (3 H, m), 7.96 (1 H, s), 7.94 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.80 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.64 - 7.69 (1 H, m), 7.63 (1 H, s), 7.56 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.37 - 7.47 (3 H, m), 7.15 (1 H, dd, J=6.41, 4.88 Hz), 4.91 (1 H, br. s.), 3.51 - 3.60 (1 H, m), 3.22 (3 H, s), 2.89 - 2.98 (3 H, m), 2.81 (3 H, d), 1.50 - 1.60 (2 H, m), 1.23 - 1.33 (2 H, m). LC-MS 保持時間: 1.37分; m/z (MH⁺): 643. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標)Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 7.17分, 純度 = 98%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 7.89分, 純度 = 99%.

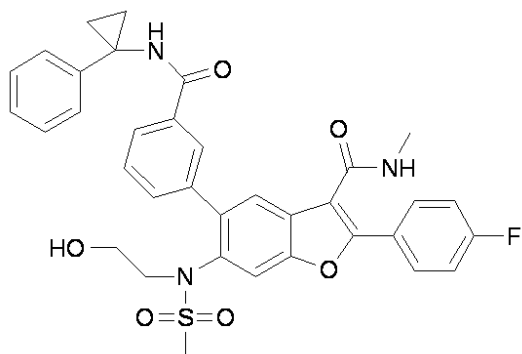
20

30

40

【0175】

【化 9 6】



10

2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド 1-フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩(16 mg, 0.091 mmol)を、DMF(760 μ L)中のHATU(43 mg, 0.114 mmol)、DIEA(40 μ L, 0.228 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.076 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(22 mg, 44%)を得た。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.12 (1 H, s), 8.49 - 8.56 (1 H, m), 7.97 - 8.05 (3 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.78 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.62 (1 H, s), 7.54 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.37 - 7.46 (2 H, m), 7.28 (2 H, t, J=7.63 Hz), 7.19 - 7.24 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=7.32 Hz), 4.90 (1 H, t, J=5.19 Hz), 3.50 - 3.58 (1 H, m), 3.25 - 3.28 (1 H, m), 3.21 (3 H, s), 2.88 - 2.96 (2 H, m), 2.82 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.22 - 1.32 (4 H, m). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH⁺): 642. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.28分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.86分, 純度 = 98%.

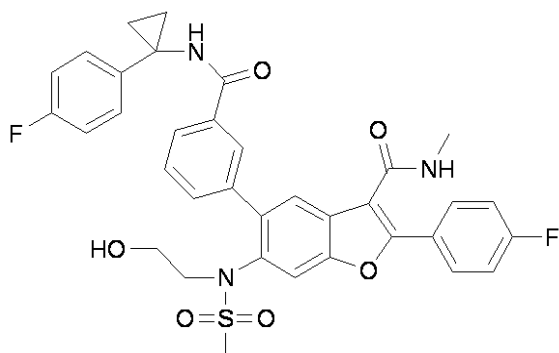
20

30

【0176】

【化 9 7】

40



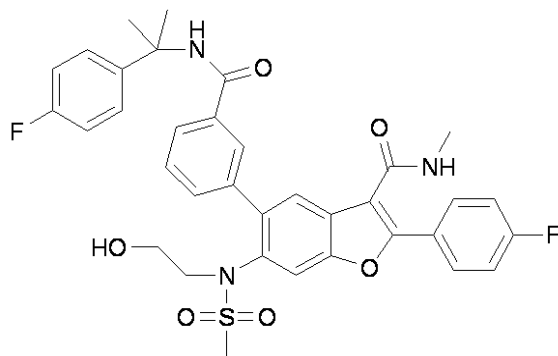
50

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンアミン塩酸塩(22 mg, 0.114 mmol)を、DMF(950 μ L)中のHATU(54 mg, 0.142 mmol)、DIEA(50 μ L, 0.285 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.095 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(30 mg, 47%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 (1 H, s), 8.49 - 8.55 (1 H, m), 7.99 - 8.04 (2 H, m), 7.97 - 7.98 (1 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.78 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.53 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.39 - 7.45 (2 H, m), 7.22 - 7.32 (2 H, m), 7.05 - 7.13 (2 H, m), 4.90 (1 H, t, J=5.04 Hz), 3.50 - 3.58 (1 H, m), 3.24 - 3.28 (1 H, m), 3.20 (3 H, s), 2.93 (2 H, br. s.), 2.81 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.25 (4 H, d, J=9.77 Hz). LC-MS 保持時間: 1.60分; m/z (MH⁺): 660. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.49分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.04分, 純度 = 99%.

【0177】

【化98】



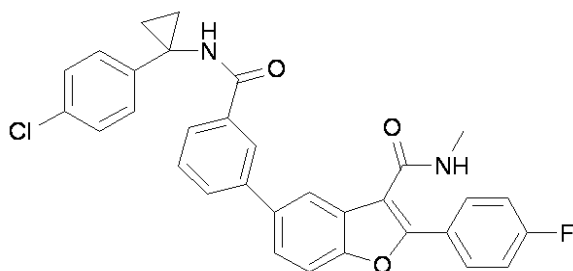
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-アミン(18 mg, 0.114 mmol)を、DMF(950 μ L)中のHATU(54 mg, 0.142 mmol)、DIEA(50 μ L, 0.285 mmol)、および2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-アミン(18 mg, 0.114 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(18 mg, 28%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.50 - 8.56 (1 H, m), 8.31 (1 H, s

), 7.98 - 8.05 (3 H, m), 7.96 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.73 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.62 (1 H, s), 7.53 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.38 - 7.47 (4 H, m), 7.09 (2 H, t, J=8.85 Hz), 4.90 (1 H, t, J=5.19 Hz), 3.50 - 3.58 (1 H, m), 3.26 - 3.29 (1 H, m), 3.23 (3 H, s), 2.87 - 2.93 (2 H, m), 2.82 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.67 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.66分; m/z (MH⁺): 662. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.11分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.48分, 純度 = 100%.

【0178】

【化99】

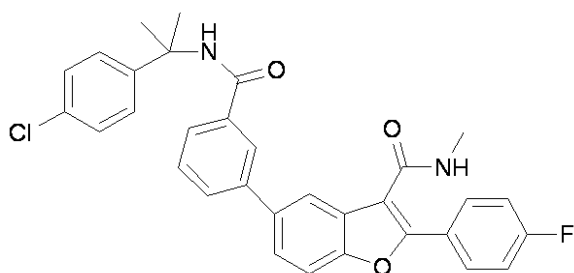


5-(3-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンアミン塩酸塩(25 mg, 0.123 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、DIEA(54 μL , 0.308 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(8 mg, 14%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.37 (1 H, s), 8.46 - 8.55 (1 H, m), 8.22 (1 H, s), 7.95 - 8.05 (2 H, m), 7.86 - 7.95 (3 H, m), 7.74 - 7.83 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.38 - 7.44 (2 H, m), 7.30 - 7.36 (2 H, m), 7.20 - 7.28 (2 H, m), 2.86 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.26 - 1.36 (4 H, m). LC-MS 保持時間: 1.92分; m/z (MH⁺): 539. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分（ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS（登録商標）Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 14.56分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.20分, 純度 = 97%.

【0179】

【化100】



10

5-(3-(2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-アミン(21 mg, 0.123 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、DIEA(54 μ L, 0.308 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、適切に緩衝化されたH₂O/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(32 mg, 57%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (1 H, s), 8.47 - 8.55 (1 H, m), 8.14 (1 H, s), 7.99 - 8.04 (2 H, m), 7.92 (1 H, s), 7.74 - 7.89 (4 H, m), 7.57 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.37 - 7.45 (4 H, m), 7.34 (2 H, d, J=8.85 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.69 (6 H, s). LC-MS 保持時間:

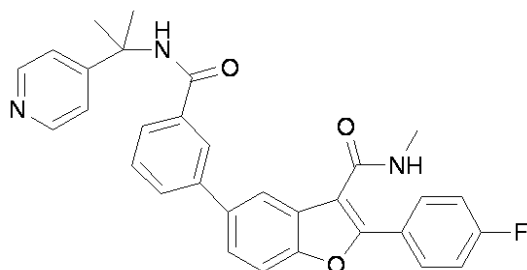
20

1.95分; m/z (MH⁺): 541. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10u C18 3.0x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS (登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 15.18分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.66分, 純度 = 99%.

30

【0180】

【化101】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-アミン二塩酸塩(26 mg, 0.123 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、DIEA(54 μ L, 0.308 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該反応液を、適切に緩衝化されたH₂O

50

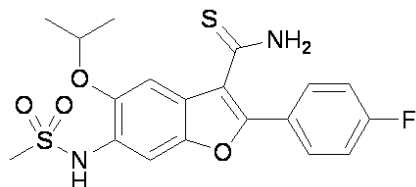
/CH₃CNグラジエントを用いて、C18カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物(15 mg, 27%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (1 H, s), 8.50 - 8.55 (1 H, m), 8.48 (2 H, dd, J=4.58, 1.53 Hz), 8.16 (1 H, s), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.91 - 7.94 (1 H, m), 7.88 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.85 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.75 - 7.82 (2 H, m), 7.58 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.36 - 7.43 (4 H, m), 2.86 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.68 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.59分; m/z (MH⁺): 508. LCデータは、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mmカラムを備えた島津LC-10AS液体クロマトグラフで記録した。溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H₂O/10 mM酢酸アンモニウムであり、溶媒Bは5%H₂O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)を用いた。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMICROMASS(登録商標) Platformを用いて決定した。別のHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 8.60分, 純度 = 95%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.26分, 純度 = 96%.

10

【0181】

【化102】

20



2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボチオアミド

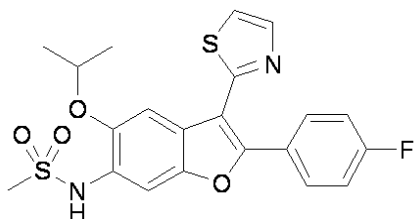
該反応は2つのバッチで実施し、合わせて、ワークアップした。第1バッチにおいて、ローソン試薬(Lawesson's reagent) (27 mg, 0.067 mmol)を、THF(1.2 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(35 mg, 0.086 mmol)の溶液に加えた。該反応液を室温で2時間攪拌し、その後、さらなるローソン試薬(8 mg, 0.020 mmol)を加えた。第2バッチにおいて、ローソン試薬(129 mg, 0.32 mmol)をTHF(3 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(125 mg, 0.31 mmol)の溶液に加え、室温で1.5時間攪拌した。次いで、2つのバッチを合わせて、EtOAc(50 mL)および水(10 mL)間に分配した。有機相を、飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油状物を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(BIOTAGE(登録商標) 25+S シリカゲルカートリッジ、グラジエント溶出:20カラム容積にわたって20%~80% EtOAc/ヘキサン、λ = 320 nmで画分収集)により精製して、48 mg(29%収率)の表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, -CDCl₃) δ ppm 7.76 - 7.87 (m, 2 H) 7.71 (d, J = 5.86 Hz, 2 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 2 H) 6.97 (s, 1 H) 6.90 (br. s., 1 H) 4.74 (dt, J = 12.08, 6.04 Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 1.40 (d, J = 6.22 Hz, 6 H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%NH₄OAc, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%NH₄OAc, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.39分, (ES+) m/z (MH⁺) = 423.

30

40

【0182】

【化 1 0 3】

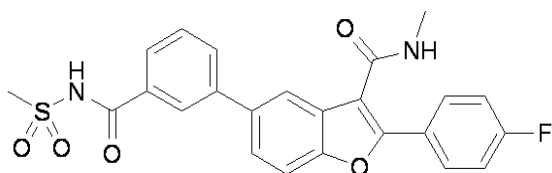


N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(チアゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

クロロアセトアルデヒド(50%溶液/水, 100 μ L, 0.79 mmol)を、エタノール(1.5 mL)中の中間体2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボチオアミド(48 mg, 0.11 mmol)の攪拌した懸濁液に加え、該反応液を還流した(100°C 油浴温度)。4時間後、さらなるクロロアセトアルデヒド溶液(200 μ L, 1.6 mmol)を加え、終夜、加熱を続けた。該反応液を室温に冷却し、EtOAc(75 mL)で希釈し、水(10 mL)、飽和NaHCO₃(2 x 5 mL)、および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の油状物を得た。残渣を、シリカゲル(BIOTAGE (登録商標) 12+M カラム、グラジエント溶出:20カラム容積にわたって10%~40% EtOAc/ヘキサン、 λ = 320 nmで画分収集)で精製して、無色の油状物、38 mg(75%収率)を得た。¹H NMR (300 MHz, -CDCl₃) δ ppm 7.96 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.37 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 4.73 (spt, J = 6.04 Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 1.40 (d, J = 5.86 Hz, 7 H). Et₂O/ヘキサンから沈殿させて黄色の沈殿物 (ppt.) を得ることによって分析上純粋な試料を得て、それをEt₂Oでトリチュレートし、風乾させた。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることによってLC/MSを実施した。 LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%NH₄OAc, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%NH₄OAc, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.69分, (ES+) m/z (MH⁺) = 447. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 14.74分, 純度 = 97%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 保持時間 = 12.86分, 純度 = 98%.

【 0 1 8 3】

【化 1 0 4】



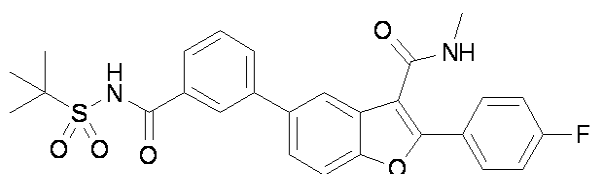
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(メチルスルホニルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

攪拌子を有する1ドラムのバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(35 mg, 0.090 mmol)、DMAP(33 mg, 0.27 mmol)、EDC塩酸塩(26 mg, 0.14 mmol)、およびメタンスルホンアミド(25 mg, 0.26 mmol)を合わせた。DMF(0.5 mL)を加え、該バイアルの蓋をして、該反応液を室温で終夜攪拌した。該反応液を濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して、30 mg(72%収率)の表題化合物を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.36 (br. s., 1 H) 8.53 (d, J = 4.58 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.97 - 8.05 (m, 2 H) 7.84 - 7

.96 (m, 3 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 7.56 (t, J = 7.78 Hz, 1 H) 7.40 (t, J=8.85 Hz, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 2.86 (d, J = 4.58 Hz, 3 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.56分, (ES+) m/z (MH⁺) = 467. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃OH/95%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%CH₃OH/5%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 11.93分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 13.97分, 純度 = 99%.

【0184】

【化105】

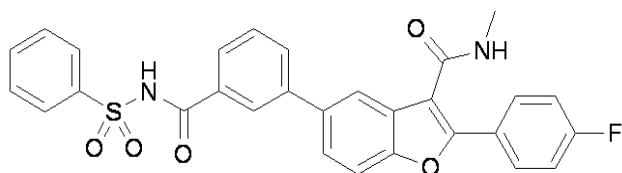


5-(3-(tert-ブチルスルホニルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

攪拌子を有する1ドラムのバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(35 mg, 0.090 mmol)、DMAP(33 mg, 0.27 mmol)、EDC塩酸塩(26 mg, 0.14 mmol)、およびtert-ブチルスルホンアミド(37 mg, 0.27 mmol)を合わせた。1,2-ジクロロエタン(1 mL)およびDMF(0.3 mL)を加え、該バイアルの蓋をし、該反応液を室温で終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、SPEEDVAC (登録商標) で濃縮して、14 mg(31%収率)の表題化合物を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, -CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.91 (dd, J = 8.55, 5.19 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.79 (d, J = 7.32 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 3 H) 7.19 (t, J = 8.55 Hz, 2 H) 6.04 (br. s., 1 H) 2.99 (d, J = 4.58 Hz, 3 H) 1.54 (s, 9 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.71分, (ES+) m/z (MH⁺) = 509. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃OH/95%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%CH₃OH/5%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 16.49分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.35分, 純度 = 100%.

【0185】

【化106】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(フェニルスルホニルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

20

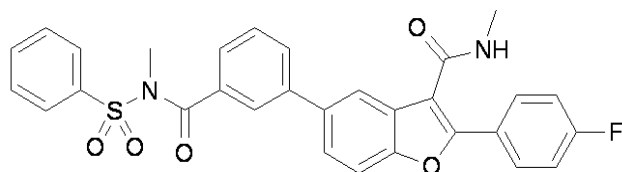
30

40

50

攪拌子を有する1ドラムのバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(35 mg, 0.090 mmol)、DMAP(33 mg, 0.27 mmol)、EDC塩酸塩(26 mg, 0.14 mmol)、およびベンゼンスルホンアミド(43 mg, 0.27 mmol)を合わせた。1,2-ジクロロエタン(1 mL)およびDMF(0.3 mL)を加え、該バイアルの蓋し、該懸濁液を室温で終夜攪拌し、その間に固形物は溶解した。該反応液を濃縮し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して、32 mg(67%収率)の表題化合物を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.78 (br. s., 1 H) 8.52 (q, J = 4.48 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.97 - 8.06 (m, 4 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.85 (d, J = 7.94 Hz, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 2 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.63 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.58 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.77分, (ES+) m/z (MH⁺) = 529. 島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃OH/95%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%CH₃OH/5%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX(登録商標) Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 15.70分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 14.90分, 純度 = 99%.

【0186】
 【化107】

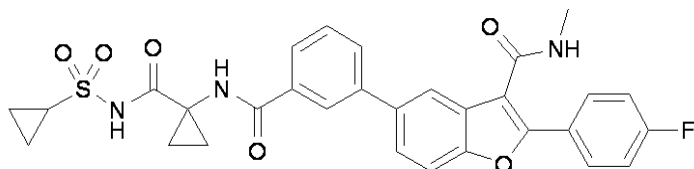


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(メチル(フェニルスルホニル)カルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

攪拌子を有する1ドラムのバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(35 mg, 0.090 mmol)、DMAP(33 mg, 0.27 mmol)、EDC塩酸塩(26 mg, 0.14 mmol)、およびN-メチルベンゼンスルホンアミド(50 μL, 0.26 mmol)を合わせた。1,2-ジクロロエタン(0.5 mL)およびDMF(0.5 mL)を加え、該バイアルの蓋をし、該反応液を室温で終夜攪拌した。該反応液を濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、SPEEDVAC(登録商標)で濃縮して、27 mg(55%収率)の表題化合物を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, -CDCl₃) δ ppm 7.91 - 8.02 (m, 5 H) 7.75 - 7.82 (m, 2 H) 7.65 (t, J = 7.48 Hz, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 6 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 5.91 (d, J = 4.27 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.04 (d, J = 4.88 Hz, 3 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.89分, (ES+) m/z (MH⁺) = 543. 島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃OH/95%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%CH₃OH/5%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX(登録商標) Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 17.42分, 純度 = 92%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 17.86分, 純度 >90%.

【0187】

【化 1 0 8】

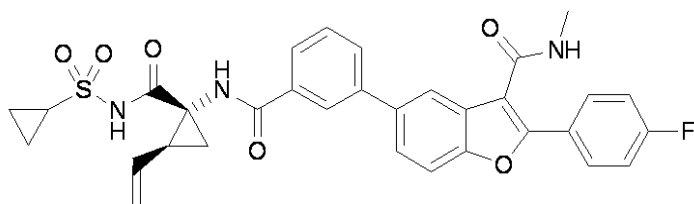


5-(3-(1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

7 mLのシンチレーションバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(30 mg, 0.077 mmol)、1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)シクロプロパンカルボキサミド塩酸塩(20 mg, 0.083 mmol)、およびHATU(40 mg, 0.10 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(0.1 mL, 0.57 mmol)を加え、該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で45分間攪拌した。該反応液をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、画分を集めて、SPEEDVAC(登録商標)で濃縮して、表題化合物(23 mg, 52%収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.99 (br. s., 1 H) 8.53 (q, J = 4.78 Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.00 (dd, J = 8.85, 5.49 Hz, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 7.89 (t, J = 7.78 Hz, 2 H) 7.72 - 7.83 (m, 2 H) 7.58 (t, J = 7.48 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H) 7.07 (br. s., 1 H) 2.89 - 2.98 (m, 1 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H) 1.35 - 1.56 (m, 2 H) 0.77 - 1.28 (m, 6 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.59分, (ES+) m/z (MH⁺) = 576. 島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃OH/95%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%CH₃OH/5%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX(登録商標) Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 15.39分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 14.50分, 純度 = 100%.

【0 1 8 8】

【化 1 0 9】



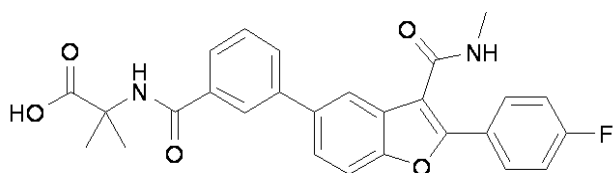
5-(3-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

7 mLのシンチレーションバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(30 mg, 0.077 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホネート(30 mg, 0.075 mmol)、およびHATU(40 mg, 0.10 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(0.1 mL, 0.57 mmol)を加え、該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で45分間攪拌した。該反応液をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、画分を集め、SPEEDVAC(登録商標)で濃縮して、表題化合物(25 mg, 54%収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, -CDCl₃) δ ppm 8.01 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.88 (dd, J = 8.85, 5.19 Hz, 2 H) 7.80 (d, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.74 (d, J = 7.63 Hz, 1

H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.52 (s, 2 H) 7.48 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, J = 8.55 Hz, 2 H) 6.00 (d, J = 3.97 Hz, 1 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 5.39 (d, J = 17.09 Hz, 1 H) 5.20 (d, J = 10.99 Hz, 1 H) 3.02 (d, J = 4.88 Hz, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.34 (q, J = 8.44 Hz, 1 H) 2.05 - 2.09 (m, 1 H) 1.49 (dd, J = 9.31, 5.95 Hz, 1 H) 1.41 (dd, J = 5.80, 4.58 Hz, 1 H) 1.30 - 1.35 (m, 1 H) 1.22 - 1.30 (m, 1 H) 1.04 - 1.12 (m, 1 H) 0.96 - 1.04 (m, 1 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.73分, (ES+) m/z (MH⁺) = 602. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃OH/95%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%CH₃OH/5%H₂O/10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 16.26分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.28分, 純度 = 100%.

【0189】

【化110】



2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸

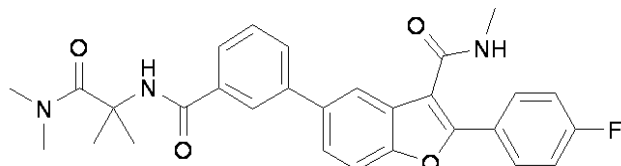
HATU(450 mg, 1.18 mmol)を、DCE(10 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(400 mg, 1.03 mmol)、メチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩(180 mg, 1.17 mmol)、およびDIPEA(0.6 mL, 3.4 mmol)の懸濁液に加えた。5分後、該固形物は溶解していなかった。DMF(0.5 mL)を加え、該懸濁液を室温で終夜攪拌し続けた。その後、該反応液を濃縮し、濃い懸濁液(濃縮後、DMFが残っていた)を得た。水およびEt₂Oを加え、該フラスコを、微細な灰色の懸濁液が得られるまで旋回させた。沈殿物を濾過により集め、1 N HCl、水、およびエーテルですすぎ、風乾させて550 mg(110%収率)の表題化合物を灰色の固形物として得た。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いて、LC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/10 mM NH₄OAc, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/10 mM NH₄OAc, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.49分, (ES+) m/z (MH⁺) = 489. 攪拌子を有する20 mLのシンチレーションバイアル中の、MeOH(7 mL)/H₂O(2.1 mL)中の上記からのクルードなエステル(〜0.1 mmol)の懸濁液に、10 N NaOH溶液(0.4 mL, 4.00 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、室温で終夜攪拌した後、8 mLの1 N HClに注ぎ入れることによってクエンチした。白色の沈殿物が生じた。該懸濁液をEtOAcで抽出し、不溶性の灰色の固形物を濾過により集め、風乾させた(61 mg)。有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の粉末を得た。これをEt₂Oでトリチュレートし、濾過により集め、360 mgの白色の粉末を得た。LC/MSによると両方の沈殿物のクロップは同一であり、合わせて、421 mg(2工程で86%)の表題化合物をオフホワイト色の粉末として得た。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.59 (s, 1 H) 8.50 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 8.10 - 8.16 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 3 H) 7.83 (dd, J = 12.99, 7.87 Hz, 2 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H) 7.56 (t, J = 7.68 Hz, 1 H) 7.27 (t, J = 8.78 Hz, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 3 H) 1.62 (s, 6 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いて、LC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/9

5% H_2O /10 mM NH_4OAc , 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /10 mM NH_4OAc , 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.06分, (ES+) m/z (MH^+) = 475. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いて、分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.91分, 純度 = 98%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.21分, 純度 = 98%.

【0190】

10

【化111】



5-(3-(1-(ジメチルアミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

ジメチルアミン/THF(2モル, 0.10 mL, 0.20 mmol)溶液を、1ドラムのバイアル中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(17 mg, 0.036 mmol)およびHATU(15 mg, 0.039 mmol)に加えた。DMF(0.3 mL)を加え、該バイアルの蓋をし、均一な溶液を室温で1時間攪拌した後、DIPEA(50 μL , 0.29 mmol)を加えた。3時間攪拌を続けた後、該反応液を濾過し、プレパラティブHPLCによりそのまま精製した。画分を集めて濃縮して、表題化合物を白色の固形物として得た(13 mg, 71%収率)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 7.90 - 7.98 (m, 3 H) 7.86 (d, J = 7.94 Hz, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 2 H) 7.57 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 2 H) 3.14 (br. s., 3 H) 2.98 (s, 6 H) 1.61 (s, 6 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いて、LC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /10 mM NH_4OAc , 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /10 mM NH_4OAc , 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.29分, (ES+) m/z (MH^+) = 502. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.80分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.37分, 純度 = 100%.

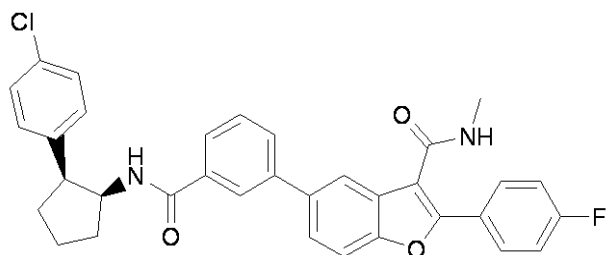
20

30

【0191】

【化112】

40



5-(3-(((S)-2-(4-クロロフェニル)シクロペンチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

1ドラムのバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)

50

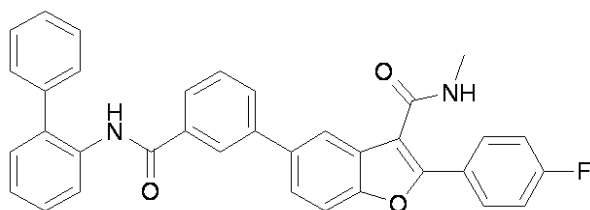
ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)、シス-2-(4-クロロフェニル)シクロペンタンアミン(14 mg, 0.072 mmol)、およびHATU(31 mg, 0.082 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(50 μ L, 0.29 mmol)を加え、該バイアルの蓋をし、室温で2時間撹拌した後、MeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCによりそのまま精製した。濃縮して、表題化合物(15 mg, 52%収率)を綿毛状の白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 - 8.59 (m, 1 H) 8.06 (d, J = 8.85 Hz, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 2 H) 7.86 (d, J = 1.83 Hz, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.65 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H) 7.27 (s, 4 H) 4.60 - 4.71 (m, J = 7.67, 7.67, 7.55, 7.32 Hz, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 1 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H) 1.99 - 2.15 (m, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.57 - 1.71 (m, 1 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いて、LC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 2.02分, (ES+) m/z (MH⁺) = 567. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 15.42分, 純度 = 98%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.74分, 純度 = 97%.

【0192】

【化113】

10

20



5-(3-(ビフェニル-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

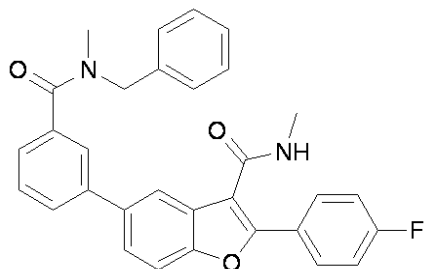
1ドラムバイアル中において、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(30 mg, 0.077 mmol)、ビフェニル-2-アミン(17 mg, 0.10 mmol)、およびHATU(40 mg, 0.105 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(50 μ L, 0.29 mmol)を加え、該バイアルの蓋をし、室温で終夜撹拌した後、MeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCによりそのまま精製した。濃縮して、表題化合物(17 mg, 41%収率)を綿毛状の白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.96 (s, 1 H) 8.53 (q, J = 4.58 Hz, 1 H) 7.96 - 8.06 (m, 3 H) 7.85 - 7.91 (m, 2 H) 7.80 (d, J = 8.55 Hz, 1 H) 7.77 (d, J = 7.32 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.56 (d, J = 6.10 Hz, 1 H) 7.48 (d, J = 7.32 Hz, 2 H) 7.36 - 7.46 (m, 7 H) 7.31 (t, J = 7.48 Hz, 1 H) 2.87 (d, J = 4.88 Hz, 3 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 2.02分, (ES+) m/z (MH⁺) = 541. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 15.37分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.75分, 純度 = 100%.

【0193】

30

40

【化 1 1 4】



5-(3-(ベンジル(メチル)カルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

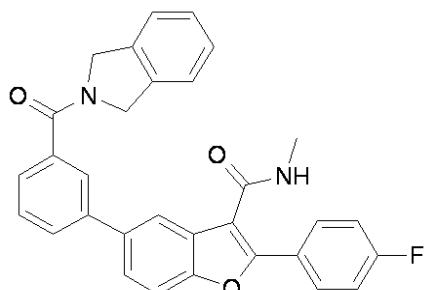
DIPEA(50 μ L, 0.29 mmol)およびN-メチルベンジルアミン(20 μ L, 0.16 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)およびHATU(25 mg, 0.066 mmol)の攪拌した懸濁液に加え、該反応液を室温で終夜攪拌した。次いで、該反応液をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して、表題化合物を黄褐色の粉末として得た(12 mg, 47%収率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.50 (br. s., 1 H) 8.01 (dd, J = 8.39, 5.65 Hz, 2 H) 7.66 - 7.93 (m, 5 H) 7.58 (br. s., 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 4 H) 7.31 (d, J = 5.80 Hz, 1 H) 7.23 (d, J = 4.58 Hz, 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 4.54 (br. s., 1 H) 2.83 - 3.00 (m, 6 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.85分, (ES+) m/z (MH^+) = 493. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 16.26分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.81分, 純度 = 98%.

20

【0 1 9 4】

30

【化 1 1 5】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソインドリン-2-カルボニル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

イソインドリン(20 μ L, 0.18 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)、HATU(25 mg, 0.066 mmol)、およびDIPEA(50 μ L, 0.29 mmol)の攪拌した懸濁液に加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。次いで、該反応液をMeOHで希釈すると、オフホワイト色の沈殿物が生じた。該沈殿物を濾過により集め、MeOHでトリチュレートし、風乾させて、表題化合物(17 mg, 68%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.50 (q, J = 4.58 Hz, 1 H) 7.99 - 8.05 (m, 2 H) 7.90 - 7.95 (m, 2 H) 7.85 (dt, J = 6.10, 2.44 Hz, 1 H) 7.77 - 7.81 (m, 1 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.36 - 7.45 (m, 3 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H) 7.29 (s, 2 H) 4.91 (s, 2 H) 4.84 (s, 2 H) 2.86 (d,

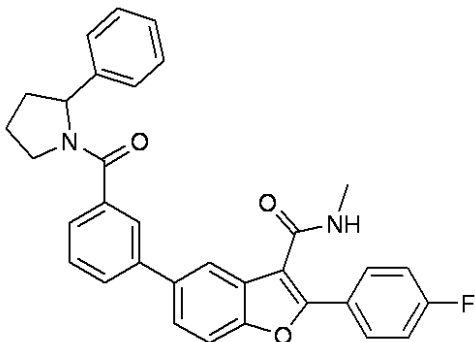
50

J = 4.88 Hz, 3 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いて、LC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 3分, 停止時間 = 4分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 2.48分, (ES+) m/z (MH⁺) = 491. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.81分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.81分, 純度 = 100%.

【0195】

【化116】

10



20

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

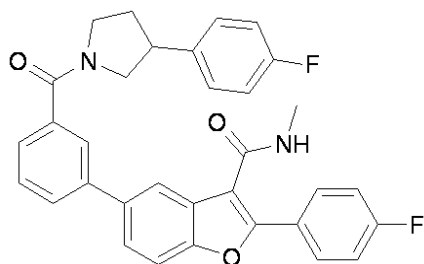
2-フェニルピロリジン (20 mg, 0.14 mmol) を、DMF (0.5 mL) 中の 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸 (20 mg, 0.051 mmol)、HATU (25 mg, 0.066 mmol)、および DIPEA (50 μL, 0.29 mmol) の攪拌した懸濁液に加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。次いで、該反応液を MeOH で希釈し、濾過し、プレパラティブ HPLC により精製した。濃縮して、表題化合物 (21 mg, 78% 収率) を薄いピンク色の固形物として得た。¹H NMR (~3:2 の比のアミド回転異性体, 500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 - 8.56 (m, 1 H) 7.96 - 8.07 (m, 2 H) 7.74 - 7.89 (m, 3 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 7.30 - 7.45 (m, 5.4 H) 7.16 - 7.29 (m, 2.6 H) 7.09 (d, J = 7.02 Hz, 1 H) 5.19 (t, J = 6.71 Hz, 0.6 H) 4.98 (d, J = 6.41 Hz, 0.4 H) 3.75 - 3.92 (m, 1.4 H) 3.53 - 3.64 (m, 0.6 H) 2.87 (m, 3 H) 2.40 (dd, J = 12.36, 6.56 Hz, 0.6 H) 2.30 - 2.38 (m, 0.4 H) 1.73 - 1.92 (m, 3 H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることによってLC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 3分, 停止時間 = 4分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.86分, (ES+) m/z (MH⁺) = 519. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.38分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.01分, 純度 = 99%.

【0196】

30

40

【化 1 1 7】

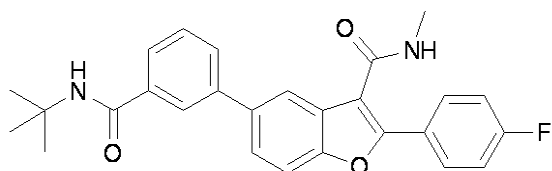


2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(25 mg, 0.12 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)、HATU(25 mg, 0.066 mmol)、およびDIPEA(50 μ L, 0.29 mmol)の攪拌した懸濁液に加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した後、MeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。濃縮して、表題化合物(22 mg, 79%収率)をピンク色の固形物として得た。¹H NMR (~1:1の比のアミド回転異性体, 500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.44 - 8.54 (m, 1 H) 7.98 - 8.06 (m, 2 H) 7.66 - 7.91 (m, 5 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 3 H) 7.33 (dd, J = 8.55, 5.49 Hz, 1 H) 7.18 (t, J = 8.85 Hz, 1 H) 7.12 (t, J = 8.85 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J = 11.14, 7.17 Hz, 0.5 H) 3.72 - 3.82 (m, 1.5 H) 3.56 - 3.69 (m, 1.5 H) 3.36 - 3.55 (m, 1.5 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 1.5 H) 2.84 (d, J = 4.58 Hz, 1.5 H) 2.27 - 2.34 (m, 0.5 H) 2.24 (dd, J = 6.56, 3.51 Hz, 0.5 H) 2.04 - 2.12 (m, 0.5 H) 2.00 (dd, J = 19.84, 10.38 Hz, 0.5 H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いて、LC/MSを実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH₃CN/90%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH₃CN/10%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 3分, 停止時間 = 4分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.89分, (ES+) m/z (MH⁺) = 537. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH₃CN/95%H₂O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH₃CN/5%H₂O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.43分, 純度 = 99%; カラム: Waters XBridge phenyl 3.5 μ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.18分, 純度 = 99%. 20

【0 1 9 7】

【化 1 1 8】



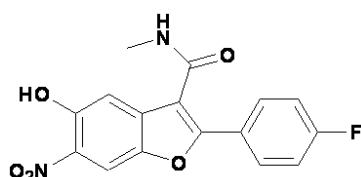
5-(3-(tert-ブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

DIEA(50 μ L, 0.29 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.13 mmol)およびHATU(60 mg, 0.16 mmol)の懸濁液に加えた。固形物を5分かけて溶解させた後、tert-ブチルアミン(20 μ L, 0.19 mmol)を加えた。該溶液を室温で1時間攪拌した後、CH₃CN(1 mL)で希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮し、40℃にて週末にかけて真空乾燥機で乾燥させ、表題化合物(39 mg, 69%収率)を白色の粉末として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (q, J = 4.37 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.01 (dd, J = 8.24, 5.80 Hz, 2 H) 7.92 (d, J = 7.93 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H) 7.55 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H) 2.87 (50

d, $J = 4.58$ Hz, 3 H) 1.42 (s, 9 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 166.20 (s) 163.22 (s) 162.66 (d, $J = 246$ Hz) 152.56 (s) 152.52 (s) 140.06 (s) 136.53 (s) 135.76 (s) 129.38 (d, $J = 12$ Hz) 129.36 (s) 128.70 (s) 127.86 (s) 126.27 (s) 125.86 (s) 125.70 (d, $J = 2.5$ Hz) 124.83 (s) 118.90 (s) 115.93 (d, $J = 20$ Hz) 113.88 (s) 111.60 (s) 50.85 (s) 28.60 (s) 26.19 (s). LC/MSメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /10 mM NH_4OAc , 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /10 mM NH_4OAc , 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.57, (ES-) m/z (M^-) = 443. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH_3CN /95% H_2O /0.1%TFA, 溶媒B = 95% CH_3CN /5% H_2O /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.71分, 純度 = 100%; カラム: Waters XBridge phenylカラム 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.53分, 純度 = 100%.

【0198】

【化119】

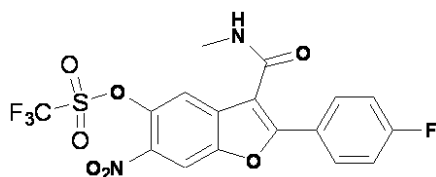


2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド

CH_2Cl_2 (14 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド (210.5 mg, 0.565 mmol) の混合液に、 N_2 下において 0°C にて、トリクロロボラン (1.70 mL, 1.7 mmol) (1M 溶液/ CH_2Cl_2) を加えた。次いで、該混合液を室温で17時間攪拌した。該混合液をエバポレートした。赤みがかったオレンジ色の残渣に、7 ml の H_2O を加え、次いで 3.5 ml の 1N HCl を加え、固形物が黄色に変化するまで静置した。その後、該黄色の固体生成物を濾過し、3 x 3 ml の H_2O で洗浄し、乾燥させた (182 mg, 93%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (ブロードの s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (見かけ上の dd, $J = 8.85, 5.49$, 2H), 7.43 (見かけ上の t, $J = 8.85$, 2H), 7.28 (s, 1H), 2.84 (見かけ上の d, $J = 4.58$, 3H). 島津-VP装置 (220 nm で UV 検出) および Waters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MS を実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z ($M+H$) $^+$ = 331.21, HPLC 保持時間 = 1.442分.

【0199】

【化120】



2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート

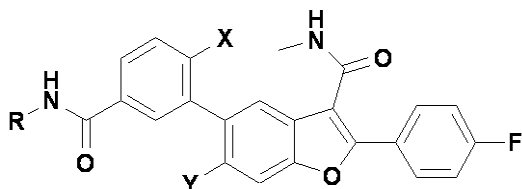
CH_2Cl_2 (4 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド (100 mg, 0.303 mmol) の混合液に、 N_2 下において室温で、トリエチルアミン (0.084 mL, 0.606 mmol) を加えた。次いで、該混合液を 0°C まで冷却した後、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (162 mg, 0.454 mmol) を加えた。その後、オレンジ色の懸濁液を室温で23時間攪拌した

。該混合液をエバポレートした。灰色がかった緑色の残渣に3 mlのH₂Oを加え、固体の生成物を濾過し、3 x 3 mlのH₂Oで洗浄し、乾燥させた(130.8 mg, 89%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.62 (ブロードのs, 1H), 8.02 (td, J = 5.65, 2.44, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.77, 2.59, 2H), 2.85 (見かけ上のd, J = 3.97, 3H)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA(登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 463.25, HPLC 保持時間 = 1.700分。

【0200】

【化121】

10



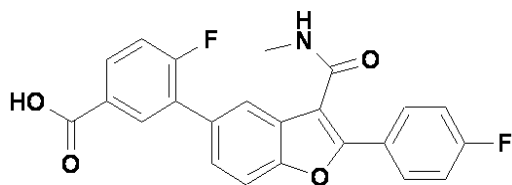
一般的な方法: N₂下のH₂O(0.6 mL)/1,4-ジオキサン(3.00 mL)混合液中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(もしくは6-ニトロアナログ)(0.3 mmol, 1当量)、3-ボロノ安息香酸(1.5当量)、炭酸セシウム(1.7当量)およびPd(PPh₃)₄(0.1当量)の混合液を、90℃で約1.5~5時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、3 mlの1,4-ジオキサンで希釈した。該混合液をWhatman PTFE 4.5 μmディスクを通して濾過し、濃縮した。該混合液に4 mlの1N HClを加え、5 mlのH₂Oで希釈した。沈殿物を濾過し、3 x 4 mlのH₂Oで洗浄し、乾燥させた。粗物質を、示される通りに精製したか、あるいはさらなる精製は行わずにアミドカップリング工程に用いた。DMF(1 mL)中の上記から得た3-(ベンゾフラン-5-イル)安息香酸誘導体(0.074 mmol, 1当量)、アミン(1.5当量)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(2当量)の混合液に、N₂下において室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3当量)を加えた。該混合液を室温で約23時間攪拌した。該混合液をMeOHで希釈し、示される通り、例えば島津-VPプレパラティブ逆相HPLCによって、精製した。

20

30

【0201】

【化122】



4-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

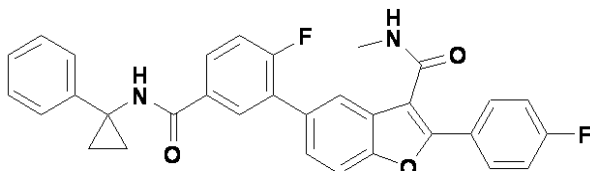
40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.51 (q, J = 4.27, 1H), 8.13 (dd, J = 7.78, 1.98, 1H), 8.01 (見かけ上のdd, J = 8.70, 5.34, 3H), 7.81 (d, J = 8.54, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.54, 1H), 7.49 (dd, J = 10.07, 8.85, 1H), 7.41 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 2.85 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA(登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 408.29, HPLC 保持時間 = 1.693分。

【0202】

50

【化 1 2 3】

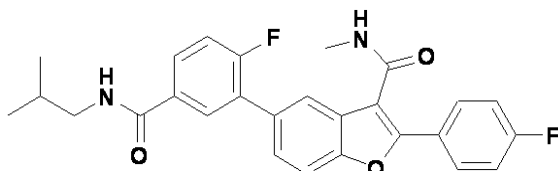


5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.79 - 9.35分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.51 (q, J = 4.58, 1H), 8.15 (dd, J = 7.48, 2.29, 1H), 8.00 (dd, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.60, 1H), 7.64 (d, J = 8.55, 1H), 7.46 (dd, J = 10.22, 8.70, 1H), 7.41 (t, J = 9.00, 2H), 7.29 (t, J = 7.63, 1H), 7.28 (d, J = 7.32, 1H), 7.23 (見かけ上のd, J = 7.10, 2H), 7.17 (t, J = 7.17, 1H), 2.85 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.30 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 523.44, HPLC 保持時間 = 1.803分.

【0 2 0 3】

【化 1 2 4】

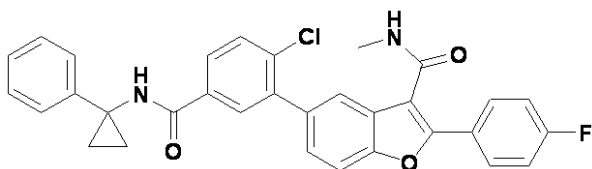


5-(2-フルオロ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.47 - 9.09分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 2つの異性体の混合物と思われる) δ 8.06-8.04 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.50, 主要)および7.69 (d, J = 8.50, 少量) (1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.36-7.27 (重複しているm, 3H), 3.23 (d, J = 7.02, 主要)および3.23-3.22 (d, 少量) (2H), 2.98 (s, 主要)および2.97 (s, 少量) (3H), 1.97 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.71, 主要)および0.99 (d, J = 6.71, 少量) (6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 463.38, HPLC 保持時間 = 1.772分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5 %MeCN-95 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 95 %MeCN-5 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.85分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.44分.

【 0 2 0 4 】

【 化 1 2 5 】

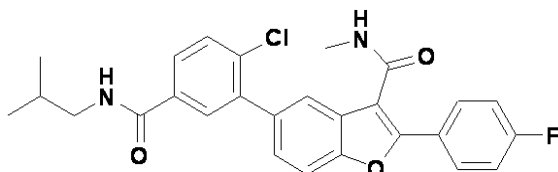


5-(2-クロロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10 %MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.28 - 9.85分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 2つの異性体の混合物と思われる) δ 9.36 (ブロードのs, 1H), 7.98-7.94 (重複しているm, 3H), 7.85 (dd, J = 8.39, 2.29, 主要)および7.86-7.83 (dd, 少量) (1H), 7.75 (d, J = 1.83, 主要)および7.75-7.74 (d, 少量) (1H), 7.66 (d, J = 8.55, 主要)および7.66-7.64 (d, 少量) (1H), 7.633 (d, J = 8.00, 主要)および7.626 (d, J = 8.50, 少量) (1H), 7.48 (dd, J = 8.55, 1.83, 主要)および7.49-7.47 (dd, 少量) (1H), 7.29-7.25 (重複しているm, 6H), 7.17 (m, 1H), 2.95 (s, 主要)および2.94 (s, 少量) (3H), 1.36-1.34 (見かけ上のd, 4H)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 539.37, 541.38, HPLC 保持時間 = 1.868分, 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.84分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.37分。

【 0 2 0 5 】

【 化 1 2 6 】



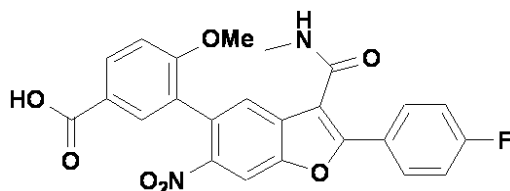
5-(2-クロロ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10 %MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.01 - 9.47分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 2つの異性体の混合物と思われる) δ 7.98 (主要)および7.97 (主要) (dd, 2H), 7.91 (d, J = 2.14, 主要)および7.91-7.90 (d, 少量) (1H), 7.82 (dd, J = 8.24, 2.14, 主要)および7.82-7.80 (dd, 少量) (1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 16.83, 8.39, 主要)および7.64 (dd, J = 16.5, 8.55, 少量) (2H), 7.49 (dd, J = 8.24, 1.83, 主要)および7.49-7.47 (dd, 少量) (1H), 7.27 (t, J = 8.85, 主要)および7.29-7.25 (見かけ上のm, 少量) (2H), 3.22 (d, J = 7.02, 主要)および3.21 (d, J = 7.02, 主要) (2H), 2.96 (s, 主要)および2.95 (s, 少量) (3H), 1.95 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.71,

主要)および0.97 (d, J = 6.71, 少量) (6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 479.33, 481.36, HPLC 保持時間 = 1.830分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.66分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.19分. 10

【0206】

【化127】

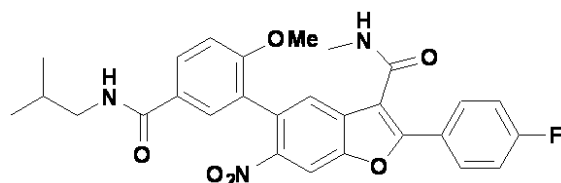


3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸 20

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 465.31, HPLC 保持時間 = 1.568分.

【0207】

【化128】



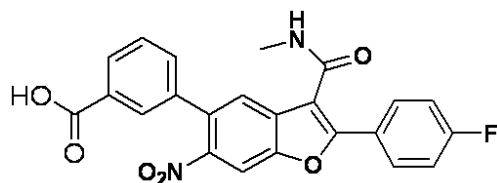
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.79 - 8.36分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (q, J = 4.48, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.80, 1H), 8.05 (dd, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.95 (見かけ上のs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.85, 2H), 7.14 (d, J = 8.55, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.11 (ブロードのd, 2H), 2.83 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.71, 6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 520.40, HPLC 保持時間 = 1.688分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 40 50

最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.93分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.30分.

【0208】

【化129】



10

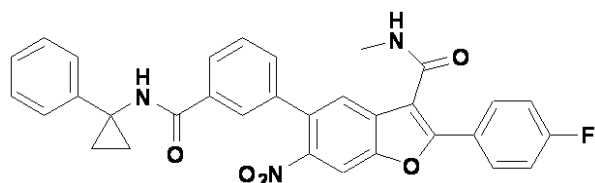
3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イル)安息香酸

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.98 - 7.51分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08-8.05 (重複しているm, 2H), 8.02 (d, J = 7.63, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67-7.61 (重複しているm, 2H), 7.46 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 2.84 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 435.27, HPLC 保持時間 = 1.588分.

20

【0209】

【化130】



30

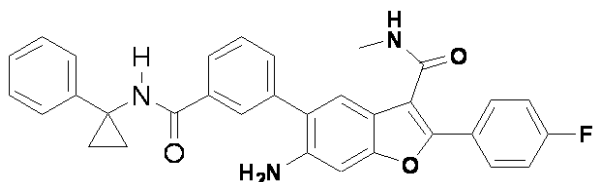
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

一般的方法に記載の通り、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを製造した。該反応混合液を濃縮し、次いで過剰量の水を加えた。オフホワイト色の生成物の沈殿を濾過し、水で3回洗浄し、乾燥させた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.99-7.97 (重複しているm, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59-7.53 (重複しているm, 2H), 7.46 (t, J = 8.70, 2H), 7.29 (t, J = 7.02, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.02, 1H), 7.17 (t, J = 6.71, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 550.45, HPLC 保持時間 = 1.738分.

40

【0210】

【化 1 3 1】

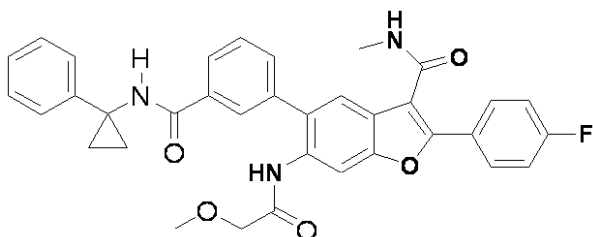


6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

N₂下において室温で2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(83.3 mg, 0.152 mmol)をDMF(2 ml)中に溶解させ、次いで酢酸エチル(10 mL)を加えた。該混合液は澄明な薄い茶色の溶液のままであった。該混合液にパラジウム(97 mg, 0.045 mmol, 5%/C)を加え、バルーンを用いてH₂でフラッシュし、該混合液をH₂下において約8時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、Whatman PTFE 45 μm ディスクを通して濾過した。該濾液をエバポレートした。残渣を、3 x 1 mlのEt₂Oでトリチュレートし(該Et₂O溶液はピペットを用いて除去した)、薄いオレンジ色の固体生成物を乾燥させた(64.4 mg, 82%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.32 (q, J = 4.17, 1H), 7.94-7.89 (重複しているm, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.34 (t, J = 8.70, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.28 (d, J = 7.50, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.227 (d, J = 8.00, 1H), 7.17 (t, J = 7.17, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.79 (見かけ上のd, J = 3.97, 3H), 1.29 (見かけ上のd, 4H)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMAS S(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA(登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 520.39, HPLC 保持時間 = 1.497分。

【0 2 1 1】

【化 1 3 2】



2-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシアセトアミド)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

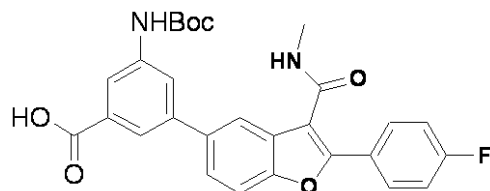
THF(3 mL)中の2-メトキシ酢酸(10.40 mg, 0.115 mmol)の混合液に、N₂下において室温で、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)(28.1 mg, 0.173 mmol)を加えた。該混合液を55°Cで1時間攪拌した。次いで該混合液を、6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(30 mg, 0.058 mmol)を含むフラスコに、N₂下において室温で移した。その後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)(0.035 mL, 0.231 mmol)を加え、該混合液を55°Cで2時間35分攪拌した。その後、該混合液を室温で終夜静置した。該混合液を、55°Cで3時間、再攪拌した。該混合液を室温に冷却し、MeOHで希釈し、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.28 - 7.84分(220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (q, J = 4.58, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03-8.00 (重複し

ているm, 3H), 7.98 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.625 (d, J = 2.44, 1H), 7.40 (t, J = 9.00, 2H), 7.28 (見かけ上のt, J = 7.63, 2H), 7.23 (見かけ上のd, 2H), 7.17 (t, J = 7.17, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.83 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.28 (s, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 592.49, HPLC 保持時間 = 1.652分

【0 2 1 2】

10

【化 1 3 3】



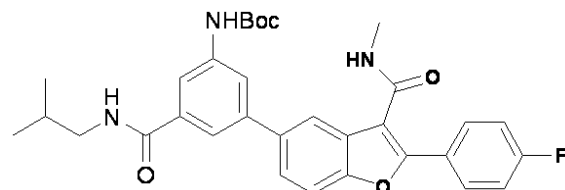
3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M - Me_2CCH_2 + H)⁺ = 449.35, HPLC 保持時間 = 1.808分.

20

【0 2 1 3】

【化 1 3 4】



30

tert-ブチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニルカルバメート

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.13 - 7.93分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (s, 1H), 8.55 (dt, J = 10.38, 5.19, 1H), 8.50 (ブロードのs, 1H), 8.01-7.98 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.81 (見かけ上のd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.41 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 3.11 (t, J = 6.41, 2H), 2.87 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.88 (ddd, J = 13.50, 6.64, 6.41, 1H), 1.55 (s) および 1.51 (s) (9H), 0.92 (d, J = 6.50, 主要) および 0.91 (d, J = 6.50, 少量) (6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 560.40, HPLC 保持時間 = 1.898分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5

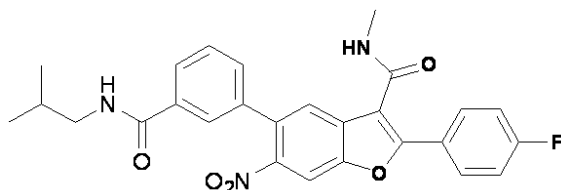
40

50

%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.77分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.70分.

【0214】

【化135】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド

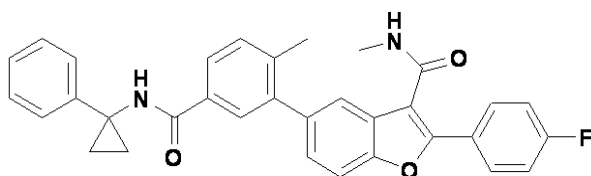
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.89 - 8.57分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.63, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (見かけ上のt, J = 7.63, 1H), 7.54 (見かけ上のt, 1H), 7.46 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 3.11 (t, J = 6.41, 2H), 2.84 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.71, 6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 490.41, HPLC 保持時間 = 1.693分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.09分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.38分.

20

30

【0215】

【化136】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

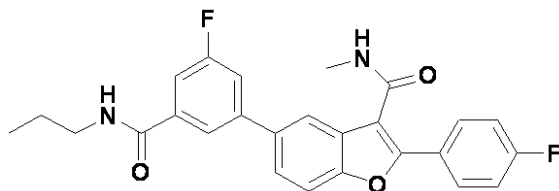
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.92 - 9.62分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (dd, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.65-7.64 (d重なりs, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.29-7.26 (重複しているm, 6H), 7.16 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36-1.33 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間

50

= 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 519.40, HPLC 保持時間 = 1.832分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.93分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.64分.

【0216】

【化137】



10

5-(3-フルオロ-5-(プロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

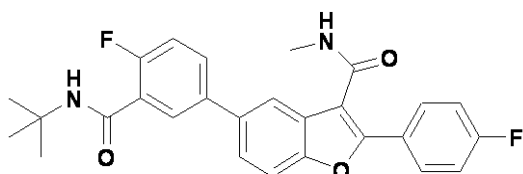
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.32 - 8.96分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.00-7.97 (重複しているm, 4H), 7.74-7.69 (重複しているm, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 3.39 (t, J = 7.00, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.48, 3H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 449.40, HPLC 保持時間 = 1.752分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.08分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.87分.

20

30

【0217】

【化138】



40

5-(3-(tert-ブチルカルバモイル)-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.48 - 9.02分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.97-7.94 (重複しているm, 2H), 7.90 (dd, J = 6.87, 2.59, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.47, 4.65, 2.44, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.30-7.25 (重複しているm, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.50 (2, 9H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびW

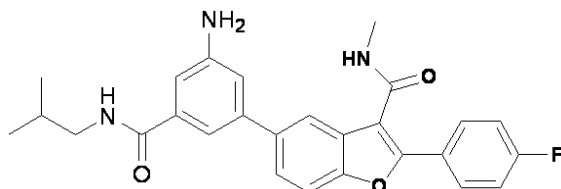
50

aters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 463.36, HPLC 保持時間 = 1.788分．島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.97分；カラム：XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.81分．

【0218】

【化139】

10



5-(3-アミノ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

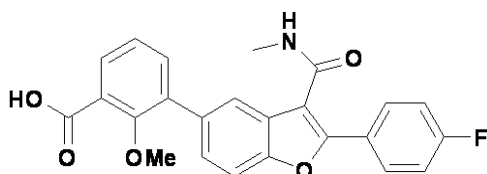
4 M HCl/1,4-ジオキサンを用いてtert-ブチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニルカルバメートを脱保護することにより、塩酸塩として得た(室温)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.63, 5.49, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.39, 2H), 3.28 (d, J = 7.02, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.71, 6H)．島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 460.42, HPLC 保持時間 = 1.510分．島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.96分；カラム：XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.23分．

【0219】

【化140】

20

30



3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集：7.02 - 7.76分（220 nmでUV検出）。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.00-7.97 (重複しているm, 2H), 7.84 (d, J = 1.53, 1H), 7.81 (dd, J = 7.63, 1.83, 1H), 7.67 (d, J = 8.50, 1H), 7.63-7.60 (重複しているm, 2H), 7.32-7.26 (重複しているm, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)．島津-VP装置（220 nmでUV

40

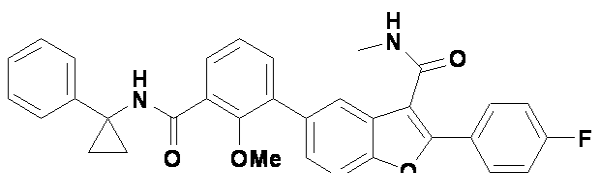
50

検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 420.27, HPLC 保持時間 = 1.623分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.08分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.83分.

10

【0220】

【化141】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

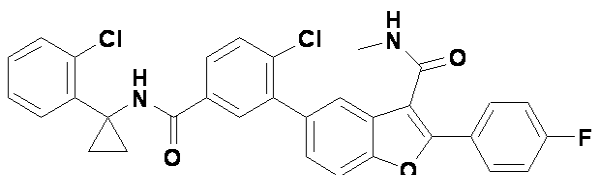
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.65 - 9.45分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.99-7.96 (重複しているm, 2H), 7.87 (d, J = 1.83, 1H), 7.69-7.63 (重複しているm, 3H), 7.57 (dd, J = 7.48, 1.68, 1H), 7.40 (d, J = 7.63, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34-7.27 (重複しているm, 5H), 7.20 (t, J = 7.17, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.40-1.37 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 535.45, HPLC 保持時間 = 1.833分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.93分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.75分.

20

30

【0221】

【化142】



40

5-(2-クロロ-5-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

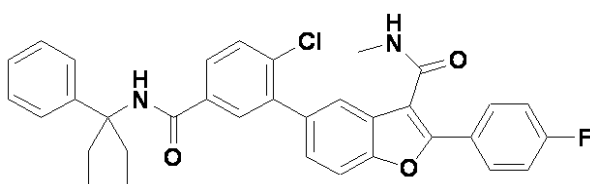
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 80, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.53 - 6.33分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.99-7.96 (重複しているm, 2H), 7.84 (d, J = 2.14, 1H), 7.79 (dd

50

, J = 7.17, 1.98, 1H), 7.74 (dd, J = 8.39, 2.29, 1H), 7.72 (d, J = 1.53, 1H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.58 (d, J = 8.54, 1H), 7.45 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.37 (dd, J = 7.25, 1.75, 1H), 7.30-7.23 (重複しているm, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.34-1.24 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 573.38, HPLC 保持時間 = 1.945分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.00分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.98分.

【0222】

【化143】

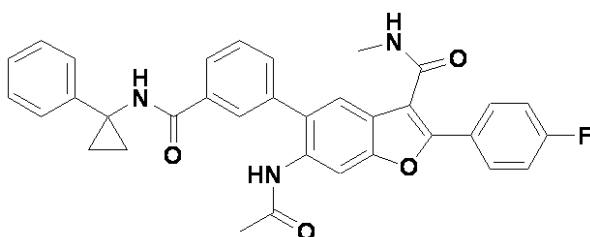


5-(2-クロロ-5-(3-フェニルペンタン-3-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 80, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.08 - 6.89分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.97 (重複しているm, 2H), 7.87 (d, J = 2.14, 1H), 7.80 (dd, J = 8.24, 2.14, 1H), 7.76 (d, J = 1.53, 1H), 7.68 (d, J = 8.54, 1H), 7.64 (d, J = 8.00, 1H), 7.50 (dd, J = 8.55, 1.53, 1H), 7.42 (d, J = 7.32, 2H), 7.34-7.27 (重複しているm, 4H), 7.20 (d, J = 7.32, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.32, 6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 569.47, HPLC 保持時間 = 1.972分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.37分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.24分.

【0223】

【化144】



6-アセトアミド-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカ

10

20

30

40

50

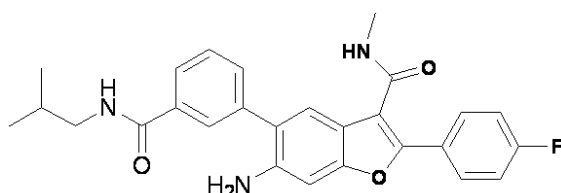
ルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

記載と同様の方法において、6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドから製造した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.03-8.00 (重複しているm, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58-7.56 (重複しているm, 3H), 7.40 (t, J = 8.85, 2H), 7.30-7.27 (重複しているm, 2H), 7.23-7.21 (重複しているm, 2H), 7.17 (t, J = 7.32, 1H), 2.83 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (見かけ上のs, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMAS S (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 562.42, HPLC 保持時間 = 1.547分.

10

【0 2 2 4】

【化 1 4 5】



20

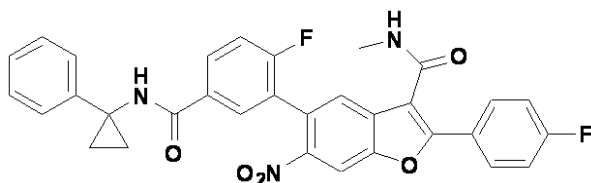
6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

記載と同様の方法において、触媒としての5% Pd/C(1:6 DMF/EtOAc, 室温)とともにH₂を用いて、2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドを還元することによって得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (t, J = 5.95, 1H), 8.33 (q, J = 4.58, 1H), 7.94-7.91 (重複しているm, 3H), 7.85 (d, J = 7.32, 1H), 7.61-7.55 (重複しているm, 2H), 7.34 (t, J = 8.70, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.11 (d, J = 7.02, 2H), 2.80-2.79 (見かけ上のd, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.71, 6H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 460.38, HPLC 保持時間 = 1.407分.

30

【0 2 2 5】

【化 1 4 6】



40

5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.12 (dd, J = 7.32, 2.14, 1H), 8.08-8.05 (重複しているm, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.85, 2H), 7.42 (t, J = 9.30, 1H), 7.31-7.28 (重複しているm, 2H), 7.25-7.23 (重複しているm, 2H), 7.17 (t, J = 7.17, 1H), 2.84 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.31-1.28 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA

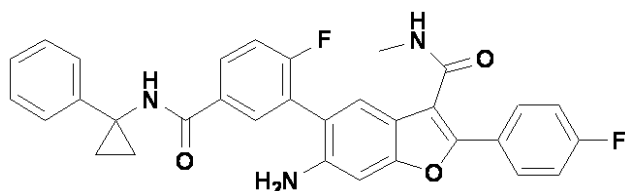
50

、溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 568.39, HPLC 保持時間 = 1.768分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.28分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.82分.

【0226】

【化147】

10



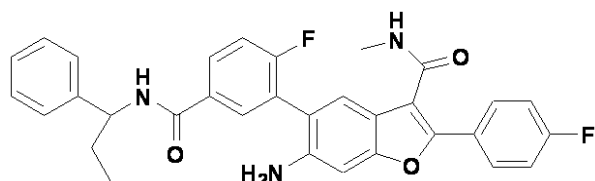
6-アミノ-5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

記載と同様の方法において、触媒としての5% Pd/C(1:5 DMF/EtOAc, 室温)とともにH₂を用いて、5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドを還元することによって得た. 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 538.41, HPLC 保持時間 = 1.510分.

【0227】

【化148】

20



6-アミノ-5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

触媒としての5% Pd/C(1:5 DMF/EtOAc, 室温)とともにH₂を用いた条件下において、5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドを過還元することによって、複製生物として得た. 該生成物を、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後、TFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.52 - 7.08分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, 1H), 7.93-7.91 (重複しているm, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.38 (重複しているm, 2H), 7.34 (d, J = 7.60, 1H), 7.33 (t, J = 7.78, 2H), 7.27-7.23 (重複しているm, 4H), 4.99 (t, J = 7.48, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.32, 3H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+)

30

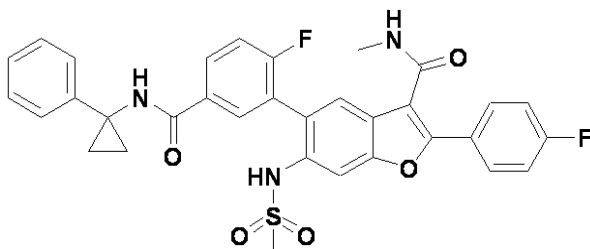
40

50

m/z (M+H)⁺ = 540.45, HPLC 保持時間 = 1.587分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.56分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.42分.

【0228】

【化149】



10

5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

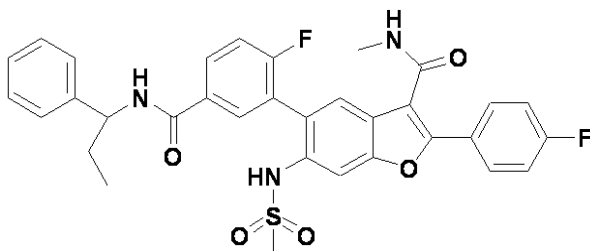
6-アミノ-5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドとメタンスルホニルクロリド(N,N-ジイソプロピルエチルアミン, $ClCH_2CH_2Cl$, 室温)をカップリングさせた後、中間体N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド(Cs_2CO_3 , 1:5 H_2O /1,4-ジオキサン, 90°C)を加水分解することによって、製造した。以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.70 - 7.25分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.00-7.95 (重複しているm, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (t, J = 9.00, 1H), 7.30-7.27 (重複しているm, 6H), 7.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.37-1.35 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 616.48, HPLC 保持時間 = 1.563分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.57分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.80分.

20

30

【0229】

【化150】



40

5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

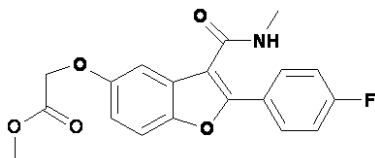
5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロ

50

フェニル)-N-メチル-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミドと同様の方法で製造した。以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.35 - 7.81分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.00-7.93 (重複しているm, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (sと重複しているd, J = 8.00, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35-7.32 (重複しているm, 3H), 7.29 (t, J = 8.10, 2H), 7.25 (t, J = 7.93, 1H), 4.99 (t, J = 7.48, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.17, 3H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 618.48, HPLC 保持時間 = 1.637分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.76分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.37分.

【 0 2 3 0 】

【 化 1 5 1 】



メチル2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルオキシ)アセテート

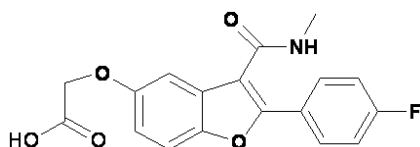
50 mL丸底フラスコに、2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(285 mg, 1 mmol)、炭酸カリウム(207 mg, 1.500 mmol)、およびプロモ酢酸メチル(0.101 ml, 1.1 mmol)/DMF(3 mL)を加え、黄色の懸濁液を得た。該混合液を窒素下において室温で終夜攪拌した。粗生成物を100 mLのジクロロメタンで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。残渣を、0~30% メタノール/ジクロロメタンのグラジエントおよび40+Mシリカゲルカラムを用いたBIOTAGE (登録商標) Horizonを用いて精製した。その後、該生成物を冷酢酸エチルでトリチュレートして、減圧下において乾燥させた後、73%収率(259 mg)の生成物、白色のアモルファスな固形物を得た。

【 0 2 3 1 】

LC/MSデータは、220nmにて、以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) 10 μm C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、5 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。NMRスペクトルは、Bruker DRX300スペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた重溶媒に相対的なppmで報告した。結合定数はヘルツで報告した。ピークの多重度は以下の略語を用いて報告した: s (1重線), d (2重線), dd (2重の2重線), t (3重線), m (多重線), br (ブロード)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.93 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 7.01 (dd, J = 8.97, 2.38 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 2.38 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 8.97 Hz, 1 H), 7.88 (m, 2 H). LCMS m/z 358.27 (M+H), 保持時間 1.553分, 97.4% 純度.

【0232】

【化152】

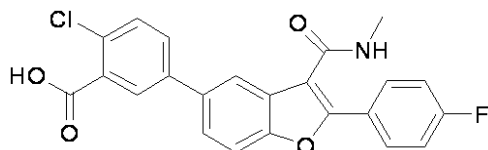


2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルオキシ)酢酸

50mL 丸底フラスコに、メチル2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルオキシ)アセテート(132.3 mg, 0.370 mmol)および2当量のカリウムトリメチルシラノレート(95 mg, 0.740 mmol)を、テトラヒドロフラン/ジクロロメタン(10 ml)の1:1 溶液とともに加え、黄色の不均一な混合液を得た。該混合液を室温で終夜攪拌した。次いで、粗生成物を0℃まで冷却し、さらにジクロロメタンで希釈し、1 N HClで酸性化した。生成物を抽出し、水、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をエバポレートした後、生成物をヘキサンでトリチュレートし、減圧下において乾燥させた後、91% 収率(115 mg)の、白色のアモルファスな固形物を得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) 10 μm C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、5 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。NMRスペクトルは、Bruker DRX300スペクトロメータを用いて室温にて記録した。¹H NMR (300 MHz, DMS O-d₆) δ ppm 2.82 (d, J = 4.39 Hz, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.78, 2.56 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.56 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.97 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.78, 5.49 Hz, 2 H), 8.34 (m, 1 H). LCMS m/z 344.27 (M+H), 保持時間 1.450分, 96.0% 純度.

【0233】

【化153】



2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

250mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.55 g, 8.5 mmol)、ジオキサン(50 mL)、水(10 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.196 g, 0.170 mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸(2.55 g, 12.75 mmol)、および炭酸セシウム(4.15 g, 12.75 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴中において85℃で終夜加熱した。その後、該反応混合液を冷却し、300mLの冷たい0.5M HClで希釈し、30分間攪拌した。得られた固形物を0.5 N HCl、次いで水で洗浄して、減圧下において乾燥させ、定量的収率の2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。LCMS m/z 424.77 (M+H), 保持時間 2.150分, 90% 純度.

【0234】

10

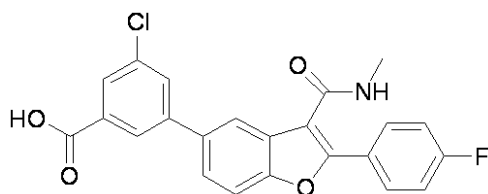
20

30

40

50

【化 1 5 4】

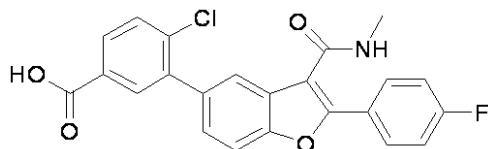


3-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

250mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.55 g, 8.5 mmol)、ジオキサン(50 mL)、水(10 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.196 g, 0.170 mmol)、5-ボロノ-3-クロロ安息香酸(2.55 g, 12.75 mmol)、および炭酸セシウム(4.15 g, 12.75 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴中において85℃で終夜加熱した。その後、該反応混合液を冷却し、300mLの冷たい0.5M HClで希釈し、30分間攪拌した。得られた固形物を0.5 N HCl、次いで水で洗浄し、減圧下において乾燥させ、定量的収率の3-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水)、(A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 LCMS m/z 424.09 (M+H), 保持時間 (Rf) 2.658分, 88% 純度.

【0 2 3 5】

【化 1 5 5】



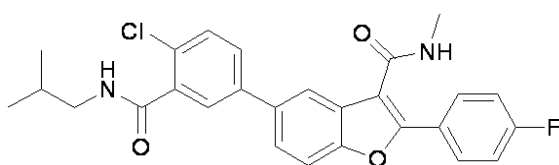
4-クロロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

250mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.55 g, 8.5 mmol)、ジオキサン(50 mL)、水(10 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.196 g, 0.170 mmol)、3-ボロノ-4-クロロ安息香酸(2.55 g, 12.75 mmol)、および炭酸セシウム(4.15 g, 12.75 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴中において85℃で終夜加熱した。その後、該反応混合液を冷却し、300mLの冷たい0.5M HClで希釈し、30分間攪拌した。得られた固形物を、0.5 N HCl、次いで水で洗浄し、減圧下において乾燥させ、定量的収率の4-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水)、(A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1% TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオ

ロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10 mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系 (orthogonal solvent system) およびカラムで確認した。 ^1H NMR (500 MHz, DMF- d_7) δ ppm 2.95 (d, J = 4.58 Hz, 3 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 15.72, 8.39 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 1.83 Hz, 1 H), 8.04 - 8.14 (m, 4 H), 8.40 (d, J = 4.58 Hz, 1 H). LCMS m/z 424.90 (M+H), 保持時間 2.287分. HPLC 保持時間 9.749分(Sunfire C18)および10.518分(XBridge phenyl C18), 94% 純度.

【0 2 3 6】

【化 1 5 6】



5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

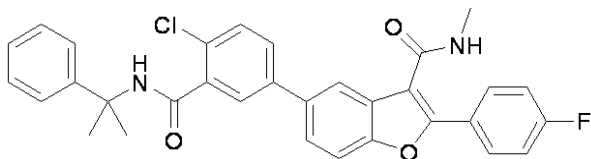
250mL RBFに、2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(3.62 g, 8.55 mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン(1.274 mL, 12.83 mmol)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(2.98 mL, 17.10 mmol)、および3当量のHATU、(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(9.75 g, 25.7 mmol))を、114mLのDMFとともに加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。粗反応混合液を分液漏斗に移し、300mLのジクロロメタンで希釈し、100mLの1 N HCl、水、および食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、粗残渣を、シリカゲルのプラグのプラグに押し通し、エバポレートして黄褐色の固形物を得た。該固形物を、ジエチルエーテル、次いで冷アセトニトリルでトリチュレートして、48%収率の5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、薄黄色の粉末として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて、室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/0.1%炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ ppm 1.02 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 4.88 Hz, 3 H), 3.28 (t, J = 6.41 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 8.70 Hz, 2 H), 7.56 (

d, $J = 8.24$ Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.74 - 7.82 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.13 (dd, $J = 8.70, 5.34$ Hz, 2 H).

LCMS m/z 479.06 (M+H), 保持時間 2.367分. HPLC 保持時間 10.263分(Sunfire C18)および11.753分(XBridge phenyl C18), 93% 純度.

【0 2 3 7】

【化 1 5 7】



10

5-(4-クロロ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2ドラムのバイアルに、2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(42.4 mg, 0.1 mmol)/DMF(2 mL)を、クミルアミン(0.029 mL, 0.200 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.035 mL, 0.200 mmol)およびHATU(114 mg, 0.300 mmol)とともに加え、黄色の溶液を得た。該バイアルを室温で終夜振盪させた。その後、該粗反応混合液を、ほぼ乾固するまでエバキュエートし、2 mLのメタノールに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用い、メタノール/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10 μ m C18 30x100 mmカラムで、10分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて精製した。精製された生成物を含むチューブを、Savant/Thermo SPEEDVAC(登録商標)において終夜エバポレートして、45%収率の5-(4-クロロ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の粉末として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX300スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.87 (s, 6 H), 3.02 (d, $J = 4.76$ Hz, 3 H), 6.03 (d, $J = 4.76$ Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.42$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 5 H), 7.83 - 8.00 (m, 4 H). LCMS m/z 542.90 (M+H), 保持時間 2.608分. HPLC 保持時間 11.069分(Sunfire C18)および12.111分(XBridge phenyl C18), 97.8% 純度.

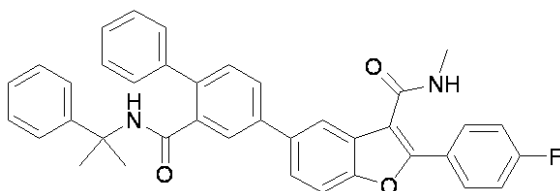
【0 2 3 8】

20

30

40

【化 1 5 8】

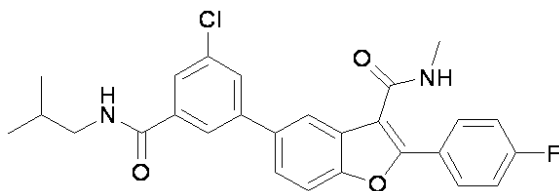


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

2mL マイクロ波用バイアル (microwave vial) に、ジオキササン(2 mL)、水(0.200 mL)、(S-Phos) ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(1.912 mg, 4.66 μ mol)、5-(4-クロロ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.0126 g, 0.023 mmol)、リン酸三カリウム (potassium phosphate tribasic) (0.020 g, 0.093 mmol)、酢酸パラジウム(II)(1.046 mg, 4.66 μ mol)、およびフェニルボロン酸(8.52 mg, 0.070 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、N₂でフラッシュし、マイクロ波において150℃で10分間加熱した。粗生成物をDMF/アセトニトリルの1:1溶液に溶解させ、島津プレパレティブHPLCにより、アセトニトリル/0.1%TFA/水(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters-Atlantis OBD 19 x 100mm 5 μ mカラムで、10分にわたる50-100%Bのグラジエントおよび25 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。精製された生成物を、Savant Thermo SPEEDVAC(登録商標)において終夜、乾固するまでエバポレートして、73%収率の2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.54 (s, 6 H), 3.01 (s, 3 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 6 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.51 - 7.55 (m, 3 H), 7.69 - 7.72 (m, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.80 (d, J = 1.53 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 7.93, 1.83 Hz, 1 H), 7.96 - 8.02 (m, 3 H), 8.10 (br. s., 1 H). LCMS m/z 583.03 (M+H), 保持時間 2.811分. HPLC 保持時間 11.683分(Sunfire C18)および12.609分(XBridge phenyl C18), 99% 純度.

【0 2 3 9】

【化 1 5 9】



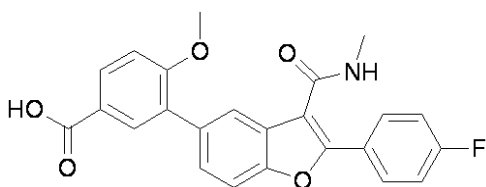
5-(3-クロロ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

250mL 丸底フラスコに、3-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(3.62 g, 8.55 mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン(1.274 mL, 12.83 mmol)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(2.98 mL, 17.10 mmol)、および3当量のHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロ-ホスフェート(V)(9.75 g, 25.7 mmol))を、114mLのDMFとともに加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。該粗反応混合液を分液漏斗に移し、300mLのジクロロメタンで希釈し、100mLの1 N HCl、水、および食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、粗残渣をシリカゲルのプラグに押し通し、エバポレートして黄褐色の固形物を得た。該固形物を、ジエチルエーテル、次いで冷アセトニトリルでトリチュレートして、52%収率の5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、薄黄色の粉末として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標)

Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (500 MHz, DM SO-d₆) δ ppm 0.94 (d, J = 6.41 Hz, 6 H), 1.72 - 1.97 (m, 1 H), 2.87 (d, J = 4.5 8 Hz, 3 H), 3.10 (t, J = 6.26 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 2 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 2 H), 8.55 (br. s., 2 H). LCMS m/z 479.04 (M+H), 保持時間 2.658 分. HPLC 保持時間 10.810分(Sunfire C18)および12.154分(XBridge phenyl C18), 92% 純度.

【0 2 4 0】

【化 1 6 0】



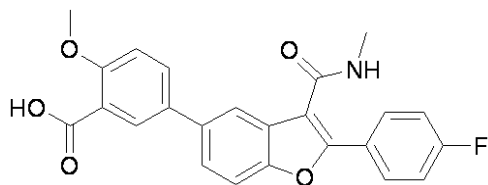
3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ

安息香酸

150mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.252 g, 3 mmol)、3-ボロノ-4-メトキシ安息香酸(0.882 g, 4.50 mmol)、炭酸セシウム(1.466 g, 4.50 mmol)、テトラキス(トリフルオロホスフィン)パラジウム(0)(0.069 g, 0.060 mmol)、ジオキサン(18 mL)および水(3.60 mL)を加えた。該バイアルを密閉し、油浴中において85℃で終夜加熱した。その後、該反応混合液をセライト（登録商標）を通して濾過し、減圧濃縮した。次いで、冷たい0.5N HClを加え、該不均一な混合液を30分間攪拌した。得られた生成物、白色の固形物を濾過し、水で洗浄し、終夜乾燥させて、定量的収率の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。 LCMS m/z 420.88 (M+H), 保持時間 2.002分, 88% 純度。

【0 2 4 1】

【化 1 6 1】

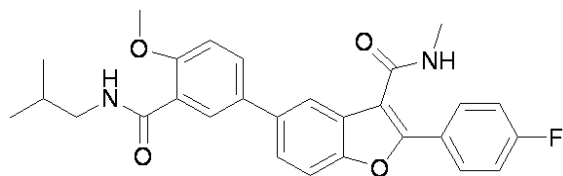


5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸

150mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.252 g, 3 mmol)、5-ボロノ-2-メトキシ安息香酸(0.882 g, 4.50 mmol)、炭酸セシウム(1.466 g, 4.50 mmol)、テトラキス(トリフルオロホスフィン)パラジウム(0)(0.069 g, 0.060 mmol)、ジオキサン(18 mL)および水(3.60 mL)を加えた。該バイアルを密閉し、油浴中において85℃で終夜加熱した。その後該反応混合液を、セライト（登録商標）を通して濾過し、減圧濃縮した。次いで、冷たい0.5N HClを加え、該不均一な混合液を30分間攪拌した。得られた生成物、白色の固形物を濾過し、水で洗浄し、終夜乾燥させて、定量的収率の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。 LCMS m/z 420.92 (M+H), 保持時間 2.003分, 87% 純度。

【0 2 4 2】

【化 1 6 2】



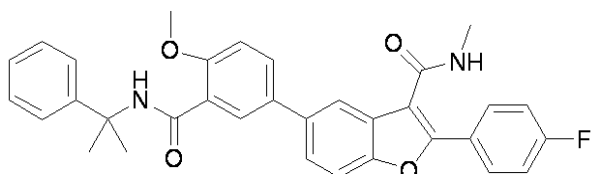
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

(5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(378.5 mg, 0.902 mmol))を含むバイアルに、DMF(5 mL)、N,-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(0.786 mL, 4.51 mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン(0.448 mL, 4.51 mmol)、およびHATU, (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(1029 mg, 2.71 mmol))を加えた。該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で終夜振盪させた。該粗生成物を酢酸エチルで希釈し、0.5M HClで洗浄し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗反応混合液をアセトニトリルに溶解させ、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/TFA（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、PHENOMENEX（登録商標） Luna 10 μ m C18 30x100

mmで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび25 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。精製された生成物を減圧濃縮して、38%収率の2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)グラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (500 MHz, アセトン- d_6) δ ppm 1.00 (d, J = 6.41 Hz, 6 H), 1.92 - 1.96 (m, 1 H), 3.01 (d, J = 4.27 Hz, 3 H), 3.30 (t, J = 6.26 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 7.23 - 7.39 (m, 3 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.84 (dd, J = 8.39, 1.98 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.13 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 3 H), 8.39 (d, J = 2.14 Hz, 1 H). LCMS m/z 475.15 (M+H), 保持時間 2.452分。HPLC 保持時間 10.648分(Sunfire C18)および12.301分(XBridge phenyl C18), 100% 純度。

【0 2 4 3】

【化 1 6 3】



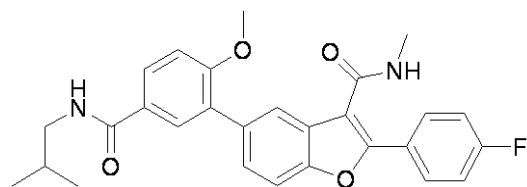
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

(5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(61 mg, 0.145 mmol))を含むバイアルに、DMF(2 mL)、N,-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(0.050 mL, 0.29 mmol)、クミルアミン(39.3mg, 0.291 mmol)、そして最後にTBTU, o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(140 mg, 0.436 mmol))を加えた。該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で終夜振盪させた。該粗生成物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗反応混合液をアセトニトリルに溶解させ、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHE NOMENEX (登録商標) Luna 10 μ m C18 30x100mmで、10分にわたる40-100% Bのグラジエントおよび25 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。精製された生成物を減圧濃縮し、42%収率の2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (

登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.69 - 1.88 (m, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 7.20 - 7.32 (m, 4 H), 7.36 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.79 - 7.89 (m, 2 H), 7.96 (t, J = 6.10 Hz, 2 H), 8.12 (br. s., 1 H). LCMS m/z 537.13 (M+H), 保持時間 2.705分. HPLC 保持時間 11.563分(Sunfire C18) および12.876分(XBridge phenyl C18), 93% 純度.

【0 2 4 4】

【化 1 6 4】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

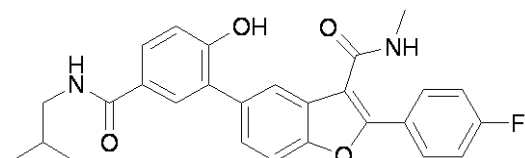
100mL 丸底フラスコに、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸(1258 mg, 3 mmol)、DMF(40mL)、2-メチルプロパン-1-アミン(447 μ L, 4.50 mmol)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(1.1 mL, 6.00 mmol)、そして最後にHATU (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(3422 mg, 9.00 mmol))を加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。該粗生成物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を40M BIOTAGE (登録商標) カラムにロードし、BIOTAGE (登録商標) Horizonおよび2200mLの0-6% メタノール/DCMを用いて精製した。該生成物を減圧濃縮し、次いで冷アセトニトリルでトリチュレートして、60%収率の2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを薄黄色の固形物として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて、室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールドを用いて、決定した。次

いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150 mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.89 - 1.07 (m, 6 H), 1.96 (dt, J = 13.43, 6.71 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.22 (d, J = 6.10 Hz, 2 H), 3.80 - 3.98 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 2 H), 8.46 (br. s., 1 H). LCMS m/z 475.02 (M+H), 保持時間 2.290分. HPLC 保持時間 14.374分(Sunfire C18)および15.689分(XBridge phenyl C18), 95% 純度.

10

【0 2 4 5】

【化 1 6 5】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

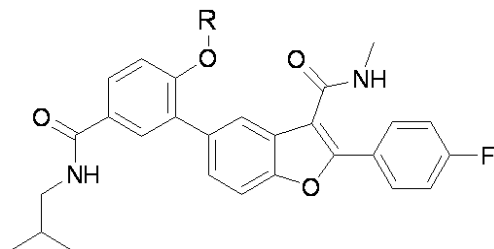
250mL 密閉チューブに、トルエン(150 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.187 g, 2.50 mmol)を加え、そして最後に、定常的 (steady) N_2 気流下において、三臭化ホウ素-硫化メチル複合体(8.76 g, 28.0 mmol)を素早く加えた。該チューブを密閉し、油浴中において100°Cまで30時間加熱した。該粗反応混合液を室温に冷却し、濾過し、湿ヘキサン、次いでジエチルエーテルで洗浄し、減圧下において終夜乾燥させて、96%収率の黄褐色の固形物を得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX500スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50 mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (500 MHz, DMF-d_7) δ ppm 0.92 (d, J = 6.71 Hz, 6 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.94 - 2.98 (m, 3 H), 3.17 - 3.23 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 9.00 Hz, 2 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.88 (dd, J = 8.39, 2.29 Hz, 1 H), 8.06 - 8.14 (m, 3 H), 8.37 - 8.46 (m, 2 H). LCMS m/z 461.95 (M+H), 保持時間 2.033分. HPLC 保持時間 8.929分(Sunfire C18)および11.454分(XBridge phenyl C18), 96% 純度.

30

40

【0 2 4 6】

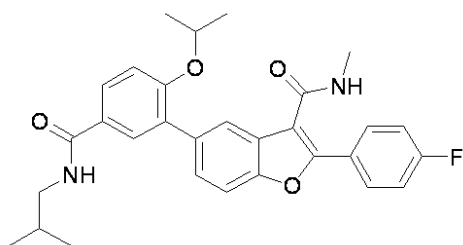
【化 1 6 6】



一般的な方法:2ドラムのパイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.0 mg, 0.1 mmol)、DMF(2 mL)、ならびに1.5当量(0.15mmol)のトリエチルアミンもしくは炭酸カリウムのいずれか、および1.5当量(0.15mmol)のアルキルブロミドを加えた。該パイアルを密閉し、ドライバス(dry bath)中において22-70℃で振盪させた。反応の完了後、該粗生成物を濃縮し、2mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 4.6 x 100mmカラムで、8分にわたる30-100% Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を、Savant SPEEDVAC(登録商標)において終夜、乾固するまでエバポレートして、25-60%収率の目的のエーテルを白色の粉末として得た。

【0 2 4 7】

【化 1 6 7】

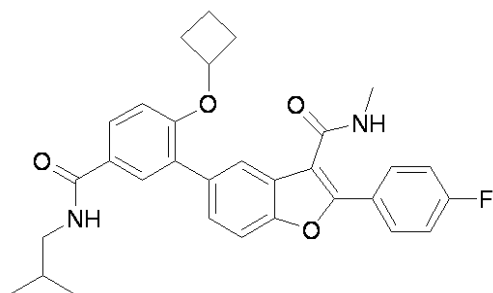


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-イソプロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.00 (d, J = 6.71 Hz, 6 H), 1.32 (d, J = 6.10 Hz, 6 H), 1.87 - 2.05 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.22 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 4.64 - 4.79 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.85 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 2 H). LCMS m/z 503.12 (M+H), 保持時間 2.368分. HPLC 保持時間 10.789分(Sunfire C18)および12.428分(XBridge phenyl C18), 98.7% 純度.

【0 2 4 8】

【化 1 6 8】



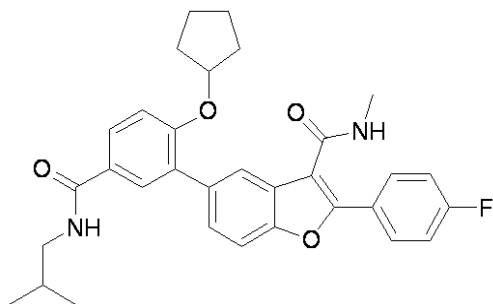
5-(2-(シクロブチルオキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.99 (d, J = 6.41 Hz, 6 H), 1.71 - 1.81 (m, 1 H)

), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.45 - 2.56 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.22 (d, J = 6.71 Hz, 2 H), 4.80 - 4.84 (m, 1 H), 7.01 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 8.55 Hz, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 8.24 Hz, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 2 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H). LCMS m/z 515.21 (M+H), 保持時間 2.613分. HPLC 保持時間 11.161分(Sunfire C18)および12.693分(XBridge phenyl C18), 97% 純度.

【0249】

【化169】



10

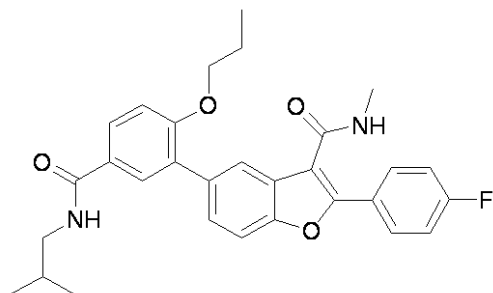
5-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.63 - 1.82 (m, 4 H), 1.83 - 2.08 (m, 5 H), 3.02 (s, 3 H), 3.27 (d, J = 7.03 Hz, 2 H), 5.02 (ddd, J = 5.21, 2.89, 2.70 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.88 (dd, J = 8.53, 2.51 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 1.25 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H). LCMS m/z 529.16 (M+H), 保持時間 2.685分. HPLC 保持時間 12.879分(XBridge phenyl C18), 100% 純度.

20

【0250】

【化170】



30

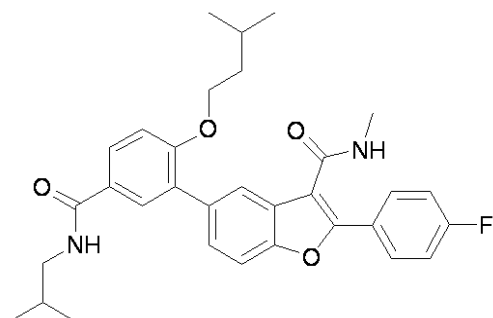
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-プロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (m, 9 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.93 - 2.10 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.27 (d, J = 7.03 Hz, 2 H), 4.11 (t, J = 6.15 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.59 - 7.72 (m, 2 H), 7.88 - 7.98 (m, 3 H), 7.98 - 8.08 (m, 2 H). LCMS m/z 503.14 (M+H), 保持時間 2.548分. HPLC 保持時間 12.554分(XBridge phenyl C18), 100% 純度.

40

【0251】

【化 1 7 1】



10

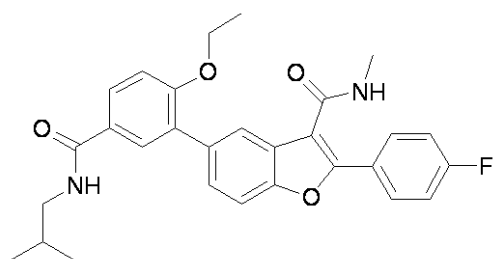
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(イソペンチルオキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93 - 1.01 (m, 6 H), 1.04 (d, $J = 6.78$ Hz, 6 H), 1.69 (q, $J = 6.53$ Hz, 2 H), 1.83 (ddd, $J = 13.61, 6.71, 6.53$ Hz, 1 H), 2.01 (dt, $J = 13.74, 6.81$ Hz, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.27 (d, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.18 (t, $J = 6.27$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.78$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.56 - 7.72 (m, 2 H), 7.86 - 7.98 (m, 3 H), 7.99 - 8.09 (m, 2 H). LCMS m/z 531.16 (M+H), 保持時間 2.791分. HPLC 保持時間 13.122分(XBridge phenyl C18), 100% 純度.

【0 2 5 2】

【化 1 7 2】

20



2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-エトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

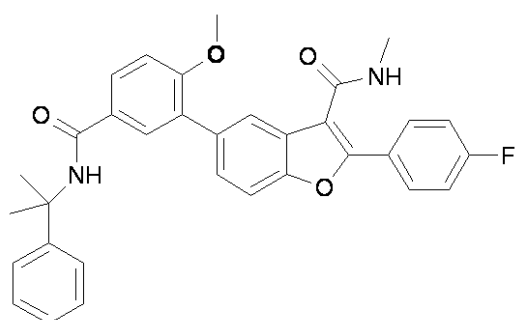
30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (d, $J = 6.53$ Hz, 6 H), 1.42 (t, $J = 6.78$ Hz, 3 H), 1.90 - 2.11 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.27 (d, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 4.22 (q, $J = 6.78$ Hz, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.64 - 7.67 (m, 2 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 7.93 - 7.96 (m, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H). LCMS m/z 489.15 (M+H), 保持時間 2.432分. HPLC 保持時間 10.571分(Sunfire C18)および12.193分(XBridge phenyl C18), 93% 純度.

【0 2 5 3】

【化 1 7 3】

40



2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-5-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

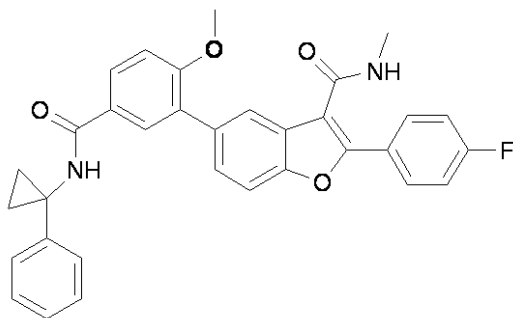
50mL RBFに、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イ

50

ル)-4-メトキシ安息香酸(433.9 mg, 1.035 mmol)、DMF(15 mL)、2-フェニルプロパン-2-アミン(210 mg, 1.552 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.360 mL, 2.069 mmol)、そして最後にHATU、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(1180 mg, 3.10 mmol)を加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。得られた混合液をジクロロメタンで希釈し、0.5M HCl、次いで食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。該溶液を濃縮して黄褐色の油状物を得た。該粗生成物を10mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H₂O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10 μm C18 30 x 100mmカラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速、ならびに12分のホールドにて精製して、80%収率の生成物を白色の粉末として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。全てのNMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LCMS m/z 537.18 (M+H), 保持時間 2.492分。HPLC 保持時間 10.694分(Sunfire C18), 99.6%純度および12.230分(XBridge phenyl C18), 99.6%純度。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.82 (s, 6 H), 3.01 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 7.53 Hz, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 7.89 - 7.95 (m, 2 H), 7.98 - 8.09 (m, 2 H).

【0254】

【化174】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

50mL RBFに、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸(433.9 mg, 1.035 mmol)、DMF(15 mL)、1-フェニルシクロプロパン-アミン、HCl(214 mg, 1.259 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.438 mL, 2.52 mmol)、そして最後にHATU、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イ

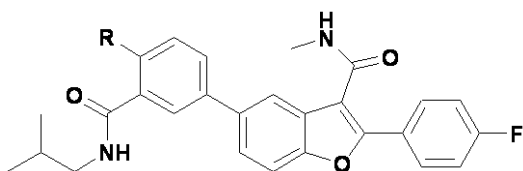
ル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(1180 mg, 3.10 mmol))を加えた。該混合液を室温で終夜撹拌した。該反応混合液をジクロロメタンで希釈し、0.5M HCl、次いで食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。該溶液を濃縮して、黄褐色の油状物を得た。該粗生成物を10mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H₂O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、PHENOMENEX（登録商標） Luna 10 μm C18 30 x 100mmカラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速ならびに12分のホールドにて精製して、77%収率の生成物を白色の粉末として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)

10
)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、220nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。全てのNMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LCMS m/z 535.16 (M+H), 保持時間 2.373分. HPLC 保持時間 10.314分(Sunfire C18), 95.78% 純度および12.230分(XBridge phenyl C18), 99.6% 純度. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.40 (dd, J = 7.03, 2.01 Hz, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 6 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.94 - 8.05 (m, 4 H).

20
 30

【0 2 5 5】

【化 1 7 5】



一般的な方法:BIOTAGE（登録商標）マイクロ波用バイアル(2-5 mL)に、5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.075 mmol, 1当量)/乾燥1,4-ジオキサン(1 mL)および所望のボロン酸(0.150 mmol, 2当量)、リン酸三カリウム(0.300 mmol, 52.3 mg)/水(0.2 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)ホスフィン(S-Phos)(6.16 mg, 0.015 mmol)、そして最後に酢酸パラジウム(II)(3.37 mg, 0.015 mmol)/1,4-ジオキサン(0.5 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュした後、蓋をして、BIOTAGE（登録商標）マイクロ波中に、150℃にて10分間設置した。溶媒をThermo/Savant SPEEDVAC（登録商標）において除去し、粗生成物をDMF(1.8 mL)中に溶解させ、ELS(エバポレーティブ光散乱)検出器を備えたDIONEX（登録商標）プレパラティブHPLCシステムを用いて、プレパラティブHPLCにより精製した。PHENOMENEX（登録商標） Gemini 5 μm C18 21.2 x 250mmカラムを、アセトニトリル/HPLCグレードの水/20mM 酢酸アンモニウム（ここで、溶媒Aは20mM 酢酸アンモニウムを含むHPLCグレードの水であって、溶媒Bは100%アセトニトリルであった）

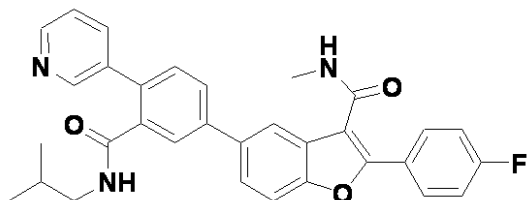
40
 50

で、23.5分で30-95%Bのグラジエントおよび2.5分のホールド（20mL/分）にて、用いた。HPLC純度は、Waters ZQ（ESCI使用）質量分析器を用いて、SUPELCO（登録商標）Ascenis 2.7 μ m C18 4.6 x 50mmカラムで、アセトニトリル/HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸（ここで、溶媒Aは0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5%アセトニトリル、95%HPLCグレードの水であって、溶媒Bは0.1%トリフルオロ酢酸を含む95%アセトニトリル、5%HPLCグレードの水であった）を用いて、8分で10-95%Bのグラジエントおよび1分のホールド（2mL/分）にて、決定した。NMRスペクトルは、Varian 400MHz フロースペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いたDMSO- d_6 /- $CDCl_3$ 溶媒に相対的なppmで報告した。

【0256】

【化176】

10



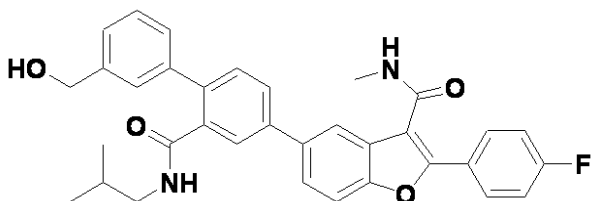
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 522.19 (M+H), 保持時間 3.21分, 100% 純度.

20

【0257】

【化177】



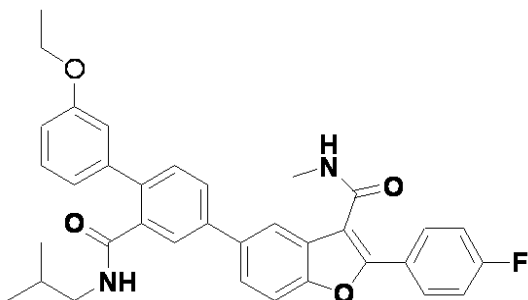
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3'-(ヒドロキシメチル)-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

30

1H NMR δ ppm 0.76 (d, J = 6.74 Hz, 6 H), 1.68 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.81 - 3.00 (m, 4 H), 7.07 - 7.18 (m, 1 H), 7.22 (t, J = 7.47 Hz, 1 H), 7.26 - 7.37 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.80 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.01 (dd, J = 7.47, 5.42 Hz, 2 H), 8.22 (s, 2 H), 8.46 (br. s., 1 H). LCMS m/z 551.23 (M+H), 保持時間 4.23分, 100% 純度.

【0258】

【化178】



40

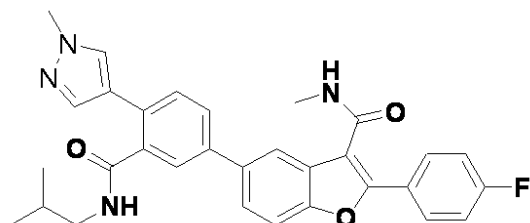
5-(3'-エトキシ-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 565.24 (M+H), 保持時間 5.28分, 93.4% 純度.

【0259】

50

【化 1 7 9】



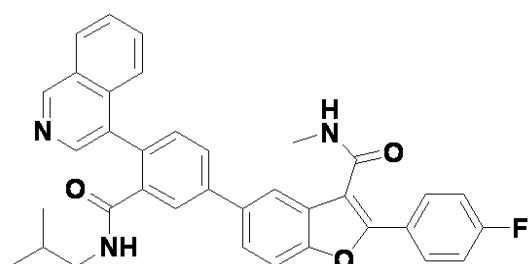
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.93 (d, $J = 6.74$ Hz, 6 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.15 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.39 (t, $J = 8.20$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.82 (m, 5 H), 7.93 (d, $J = 12.89$ Hz, 1 H), 8.02 - 8.12 (m, 1 H), 8.36 - 8.45 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H). LCMS m/z 525.21 (M^+ H), 保持時間 4.00分, 100% 純度.

【0 2 6 0】

【化 1 8 0】



20

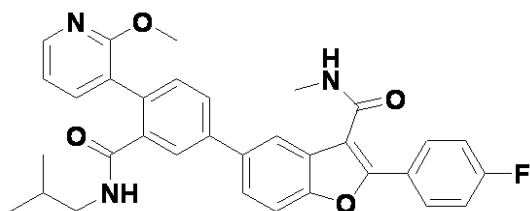
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(イソキノリン-4-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.64 (d, $J = 6.44$ Hz, 6 H), 1.38 - 1.48 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.93 - 3.02 (m, 2 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.40 (t, $J = 8.79$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 7.32$ Hz, 1 H), 7.75 (br. s., 2 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H), 7.95 - 8.03 (m, 2 H), 8.08 (br. s., 2 H), 8.18 - 8.25 (m, 1 H), 8.31 - 8.37 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H). LCMS m/z 572.22 (M^+ H), 保持時間 3.49分, 100% 純度.

30

【0 2 6 1】

【化 1 8 1】



40

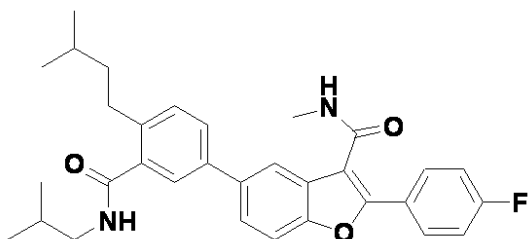
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.88 (d, $J = 6.74$ Hz, 6 H), 1.68 - 1.83 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 4.69$ Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 7.32$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 8.05$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J = 8.49$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7.03$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 2 H), 7.88 (br. s., 2 H), 8.04 (s, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 1 H), 8.18 (d, $J = 4.98$ Hz, 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LCMS m/z 552.21 (M^+ H), 保持時間 4.56分, 90.5% 純度.

【0 2 6 2】

50

【化 1 8 2】



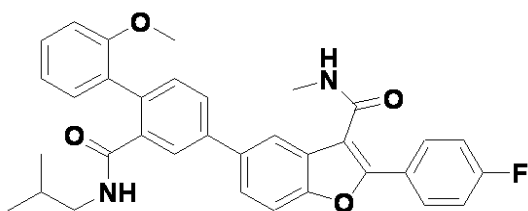
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(イソブチルカルバモイル)-4'-イソペンチルビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.99 (dd, $J = 12.74, 6.59$ Hz, 9 H), 1.23 - 1.37 (m, 3 H), 1.59 - 1.70 (m, 1 H), 1.88 - 2.00 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.76 - 2.87 (m, 2 H), 2.91 - 2.99 (m, 2 H), 3.10 - 3.20 (m, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 1 H), 7.29 (t, $J = 7.32$ Hz, 1 H), 7.38 (t, $J = 8.05$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 (dd, $J = 16.26, 8.05$ Hz, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 8.01 - 8.11 (m, 2 H), 8.44 (br. s., 1 H), 8.52 (br. s., 1 H). LCMS m/z 515.26 (M+H), 保持時間 5.63分, 100% 純度.

【0 2 6 3】

【化 1 8 3】



20

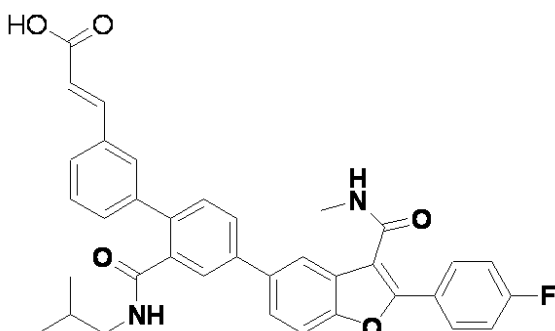
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(イソブチルカルバモイル)-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.85 (d, $J = 6.74$ Hz, 6 H), 1.63 - 1.77 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 4.39$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.99 - 7.09 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 7.62$ Hz, 1 H), 7.29 (t, $J = 7.62$ Hz, 2 H), 7.34 - 7.46 (m, 3 H), 7.76 - 7.88 (m, 3 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.09 (dd, $J = 7.76, 6.00$ Hz, 2 H), 8.54 (br. s., 1 H). LCMS m/z 551.22 (M+H), 保持時間 5.07分, 93.7% 純度.

30

【0 2 6 4】

【化 1 8 4】



40

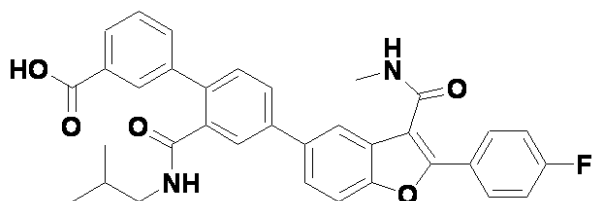
(E)-3-(4'-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2'-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.81 (d, $J = 6.44$ Hz, 6 H), 1.65 - 1.77 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 4.39$ Hz, 2 H), 6.55 (d, $J = 15.82$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.40 (t, $J = 8.49$ Hz, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.20$ Hz, 1 H), 7.67 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.80 (br. s., 2 H), 7.90 (d, $J = 7.91$ Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.04 - 8.13 (m, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LCMS m/z 591.23 (M+H), 保持時間 4.37分, 100% 純度.

50

【 0 2 6 5 】

【 化 1 8 5 】



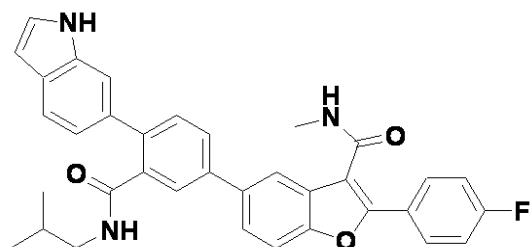
4'-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2'-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

10

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.80 (d, $J = 6.74$ Hz, 6 H), 1.67 - 1.79 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 4.69$ Hz, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 2 H), 7.90 (d, $J = 7.91$ Hz, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.04 - 8.14 (m, 2 H), 8.32 - 8.37 (m, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H). LCMS m/z 565.22 (M+H), 保持時間 4.22分, 100% 純度.

【 0 2 6 6 】

【 化 1 8 6 】



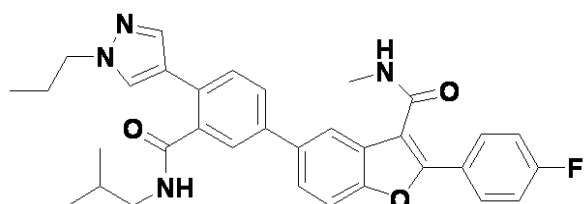
20

5-(4-(1H-インドール-6-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 560.23 (M+H), 保持時間 4.90分, 97.2% 純度.

【 0 2 6 7 】

【 化 1 8 7 】



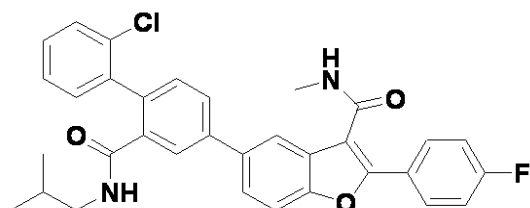
30

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 553.25 (M+H), 保持時間 4.49分, 96% 純度.

【 0 2 6 8 】

【 化 1 8 8 】



40

5-(2'-クロロ-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

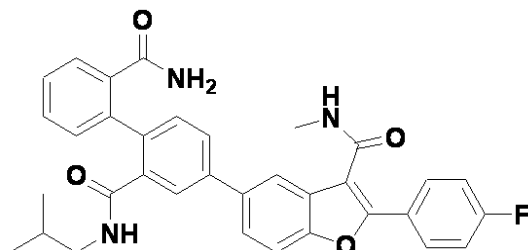
$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.85 (d, $J = 6.44$ Hz, 6 H), 1.65 - 1.80 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H),

50

2.93 - 2.97 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 7.35 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.98 - 8.13 (m, 2 H), 8.21 - 8.27 (m, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LCMS m/z 556.19 (M+H), 保持時間 5.28分, 100% 純度.

【0269】

【化189】



10

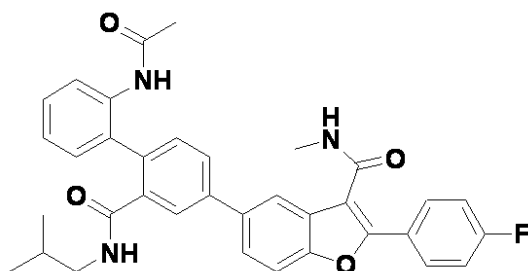
4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-イソブチルビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.69 (d, $J = 6.44$ Hz, 6 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.92 - 2.97 (m, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.39 (t, $J = 8.64$ Hz, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 2 H), 7.61 (d, $J = 4.69$ Hz, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 1 H), 8.08 (d, $J = 5.27$ Hz, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H), 8.65 (br. s., 1 H). LCMS m/z 564.24 (M+H), 保持時間 4.07分, 98.9% 純度.

20

【0270】

【化190】



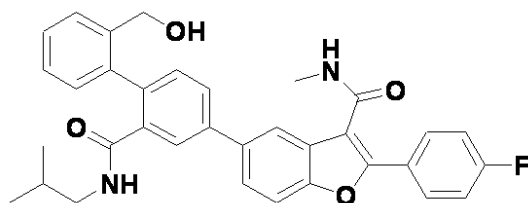
30

5-(2'-(アセトアミド)-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.50 - 0.73 (m, 6 H), 1.33 - 1.50 (m, 1 H), 1.90 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.92 - 2.97 (m, 2 H), 7.20 (t, $J = 7.91$ Hz, 3 H), 7.25 - 7.44 (m, 6 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 1 H), 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 8.24 (br. s., 1 H), 8.52 (br. s., 1 H), 9.89 - 9.96 (m, 1 H). LCMS m/z 578.24 (M+H), 保持時間 4.26分, 93.5% 純度.

【0271】

【化191】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(2'-(ヒドロキシメチル)-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

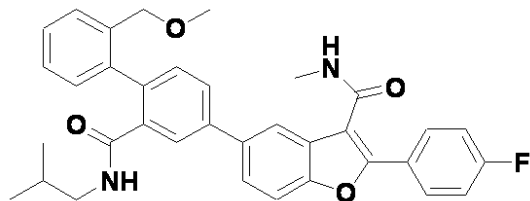
$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.71 (d, $J = 5.27$ Hz, 6 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H),

50

2.90 (br. s., 2 H), 2.96 (d, J = 4.69 Hz, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 3 H), 7.56 (d, J = 7.32 Hz, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.09 (dd, J = 8.64, 5.42 Hz, 2 H), 8.52 (br. s., 1 H). LCMS m/z 551.22 (M+H), 保持時間 4.58分, 96% 純度.

【0 2 7 2】

【化 1 9 2】



10

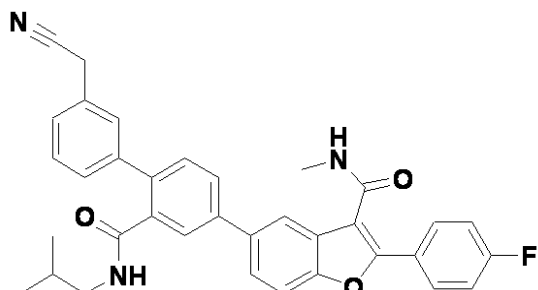
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(イソブチルカルバモイル)-2'-(メトキシメチル)ビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.64 - 0.79 (m, 6 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.86 - 2.93 (m, 2 H), 2.93 - 2.99 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.87 (br. s., 2 H), 8.02 (br. s., 1 H), 8.05 - 8.12 (m, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H).

LCMS m/z 565.22 (M+H), 保持時間 5.30分, 100% 純度.

【0 2 7 3】

【化 1 9 3】

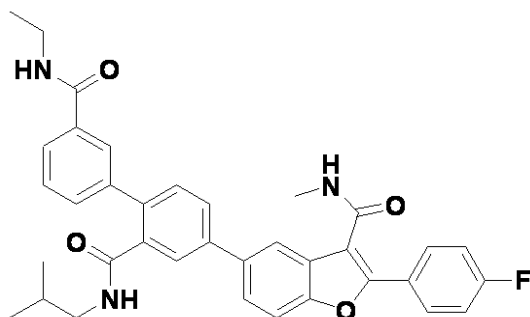


5-(3'-(シアノメチル)-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.83 (d, J = 6.44 Hz, 6 H), 1.67 - 1.81 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.96 (d, J = 4.39 Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 5.27 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 7.91 Hz, 1 H), 7.80 (br. s., 2 H), 7.90 (d, J = 7.62 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.04 - 8.13 (m, 2 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.54 (d, J = 3.81 Hz, 1 H). LCMS m/z 560.23 (M+H), 保持時間 4.67分, 91.5% 純度.

【0 2 7 4】

【化 1 9 4】



40

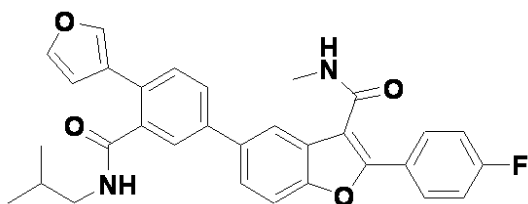
N3'-エチル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-イソブチルビフェニル-2,3'-ジカルボキサミド

50

LCMS m/z 592.26 (M+H), 保持時間 4.28分, 94.1% 純度.

【0 2 7 5】

【化 1 9 5】

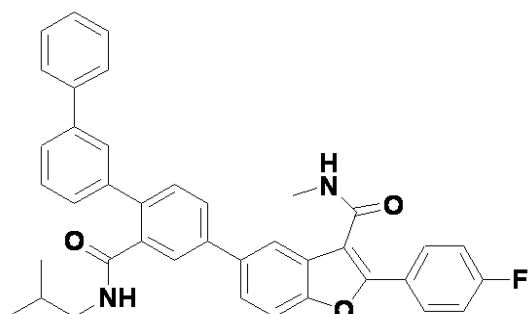


2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(フラン-3-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.86 - 1.03 (m, 6 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.92 - 3.00 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.28 (d, $J = 7.03$ Hz, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.91$ Hz, 2 H), 7.73 - 7.85 (m, 3 H), 7.94 (d, $J = 19.33$ Hz, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H). LCMS m/z 511.17 (M+H), 保持時間 4.69分, 86.5% 純度.

【0 2 7 6】

【化 1 9 6】

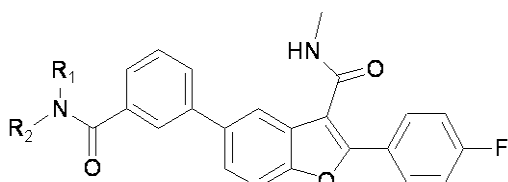


3'-フェニル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-イソブチルビフェニル-2,3'-ジカルボキサミド 20

$^1\text{H NMR}$ δ ppm 0.75 (d, $J = 6.74$ Hz, 6 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.94 - 2.98 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 3 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.75 - 7.83 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.54 (br. s., 1 H). LCMS m/z 597.27 (M+H), 保持時間 5.74分, 80% 純度.

【0 2 7 7】

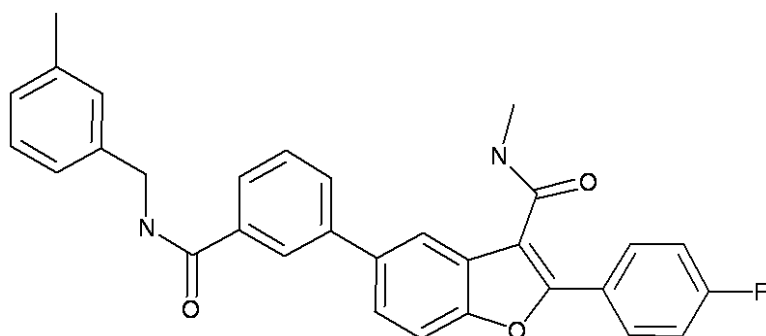
【化 1 9 7】



以下の一般的方法(アミド形成に関する)が実験方法にふさわしい。該化合物のいくつかを、異なるスケールの酸で製造した。該酸(0.075 mmol, 1当量)を乾燥(dried) DMFに溶解させ、続いてHATU(0.090 mmol, 1.2当量)およびDIPEA(0.225 mmol, 3.0当量)を加えた。該溶液を2分間攪拌し、室温でアミン(0.090 mmol, 1.2当量)中に加えた。該混合液を14時間攪拌し、プレパラティブHPLCにより精製した。

【0 2 7 8】

【化 1 9 8】



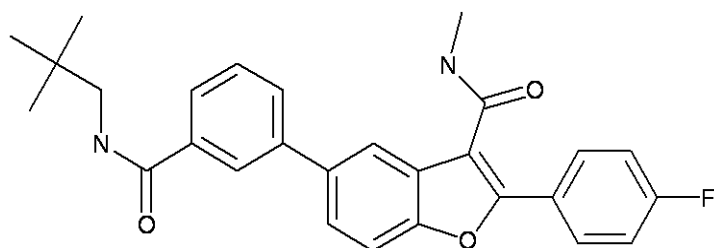
10

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(3-メチルベンジルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -- CDCl_3) δ ppm 9.15 (1 H, t, $J=5.86$ Hz), 8.48 (1 H, d, $J=4.69$ Hz), 8.27 (2 H, d, $J=4.69$ Hz), 8.00 - 8.08 (1 H, m), 7.92 - 7.97 (2 H, m), 7.89 (1 H, d, $J=7.62$ Hz), 7.77 (2 H, s), 7.61 (1 H, t, $J=7.62$ Hz), 7.37 (2 H, t, $J=8.50$ Hz), 7.24 (1 H, t, $J=7.32$ Hz), 7.14 - 7.22 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, $J=7.03$ Hz), 4.54 (2 H, d, $J=5.86$ Hz), 2.92 (3 H, d, $J=4.10$ Hz), 2.34 (3 H, s).

【 0 2 7 9】

【化 1 9 9】



20

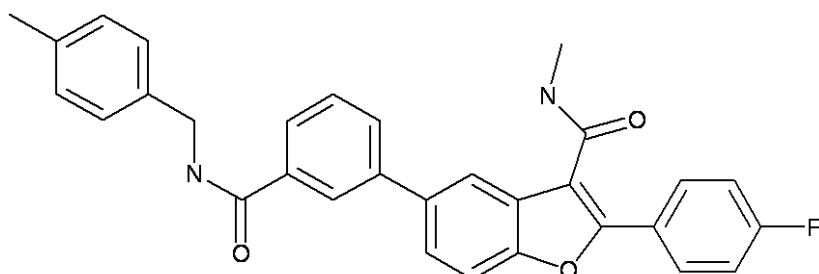
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(ネオペンチルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -- CDCl_3) δ ppm 8.44 - 8.51 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.88 (t, $J=7.32$ Hz, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.59 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 3.20 (d, $J=6.44$ Hz, 2 H), 2.92 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 0.98 (s, 9 H).

30

【 0 2 8 0】

【化 2 0 0】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(4-メチルベンジルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -- CDCl_3) δ ppm 9.14 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H), 8.48 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.61 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.52 (d, $J=5.86$ Hz, 2 H), 2.92 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 2.30 - 2.35 (m, 3 H).

50

【 0 2 8 1 】

HPLC純度は、Waters LCT質量分析器（4-way MUX源分析LC使用）（220nmにて、アセトニトリルおよび水を用いる）を用いてか、あるいはWaters ZQ（ESCI使用）質量分析器を用いて、決定した。A = 5:95 CH₃CN:水; B = 95:5 CH₃CN :水; モディファイヤー= 10 mM NH₄OAc. 保持時間は分で記録した。

分析メソッドA:

カラム: Waters XTERRA（登録商標） 2.1x50mm 5 um C18

【表 1 0 1】

時間	B%	流速
0.00	0	1.0
4.00	100	1.0
5.00	100	1.0

10

分析メソッドB:

カラム: Waters XBridge 2.1x50mm 5 um C18

【表 1 0 2】

時間	B%	流速
0.00	0	1.0
4.00	100	1.0
5.00	100	1.0
5.05	100	1.0
6.00	0	1.0

20

分析メソッドC:

カラム: Waters XBridge 4.6x50mm 5 um C18

【表 1 0 3】

時間	B%	流速
0.00	0	2.0
8.00	100	2.0
9.00	100	2.0

30

分析メソッドD:

カラム: Waters XBridge 4.6x50mm 5 um C18

【表 1 0 4】

時間	B%	流速
0.00	0	1.0
8.00	100	1.0
9.00	100	1.0
9.10	100	1.0
1.00	0	10

40

分析メソッドE:

Waters ZQ（ESCI使用）質量分析器

カラム: SUPELCO（登録商標） Ascentis 4.6x50mm 2.7 um C18

【表 1 0 5】

時間	B%	流速
0.00	10	3.00
5.30	95	3.00
6.00	95	3.00
6.20	10	3.00
7.00	10	3.00

分析メソッドF:

10

Waters ZQ (ESCi使用) 質量分析器

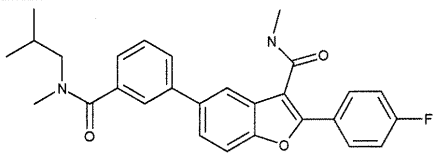
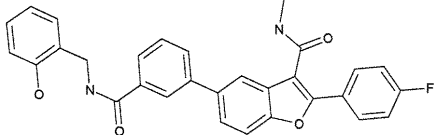
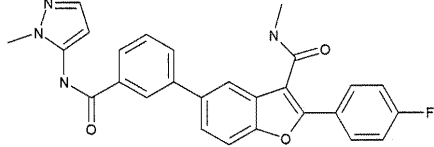
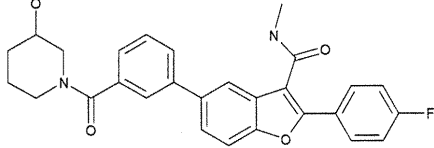
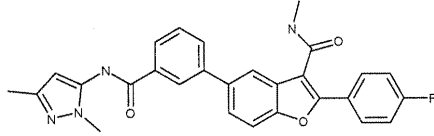
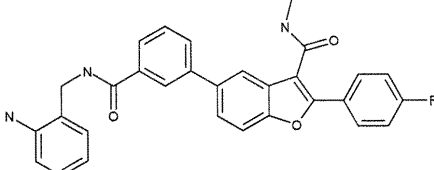
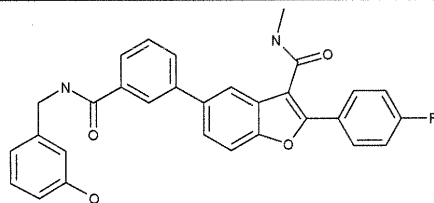
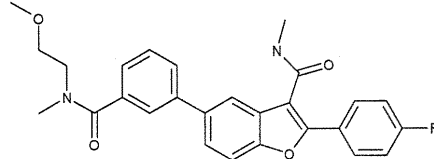
カラム: PHENOMENEX (登録商標) Gemini 4.6x150mm 3 um C18

【表 1 0 6】

時間	B%	流速
0.00	10	1.0
10.00	95	1.0
13.00	95	1.0
13.50	10	1.0
15.00	10	1.0

20

【表 107】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.81	100	458.93	メソッド A
	2.75	100	494.89	メソッド A
	2.38	100	468.9	メソッド A
	2.22	100	472.91	メソッド A
	2.46	100	482.9	メソッド A
	2.68	95.0177	493.92	メソッド A
	2.5	98.5972	494.9	メソッド A
	2.42	100	460.91	メソッド A

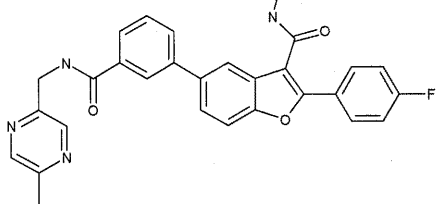
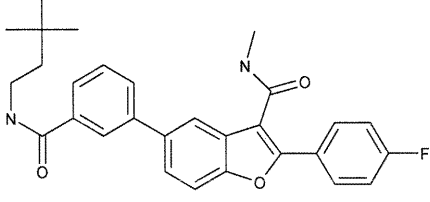
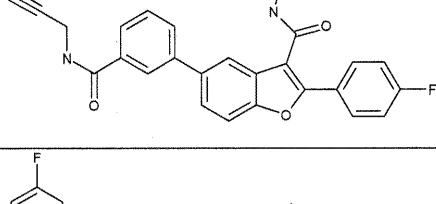
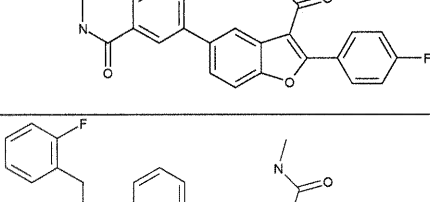
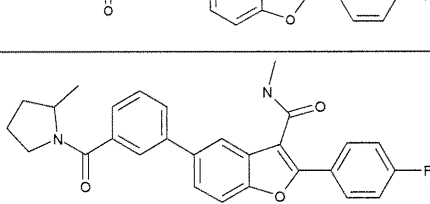
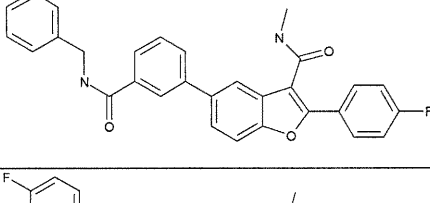
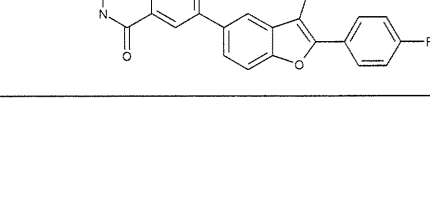
10

20

30

40

【表 108】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.34	100	494.9	メソッド A
	3.05	100	472.96	メソッド A
	2.48	100	426.91	メソッド A
	2.86	100	513.92	メソッド A
	2.89	100	513.91	メソッド A
	2.69	100	456.95	メソッド A
	2.8	100	495.94	メソッド A
	2.84	100	513.93	メソッド A

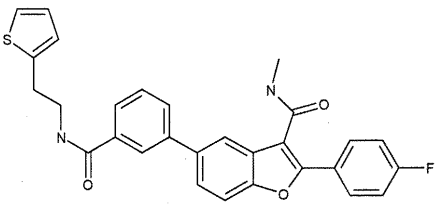
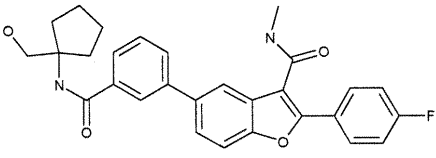
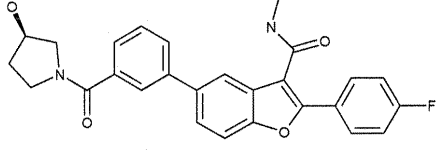
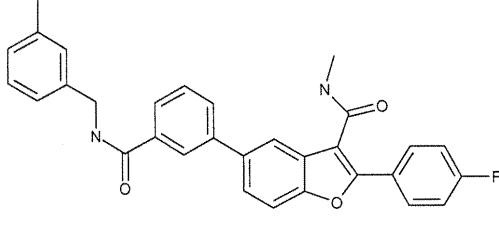
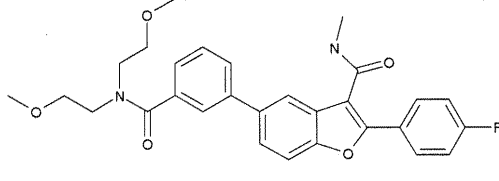
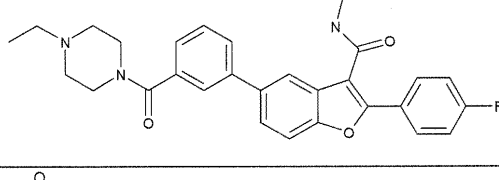
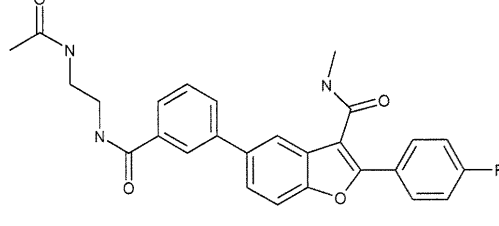
10

20

30

40

【表 109】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.85	100	498.9	メソッド A
	2.56	100	486.94	メソッド A
キラル 	2.1	100	458.91	メソッド A
	2.93	100	509.94	メソッド A
	2.53	100	504.9	メソッド A
	2.23	100	485.92	メソッド A
	2.11	100	473.91	メソッド A

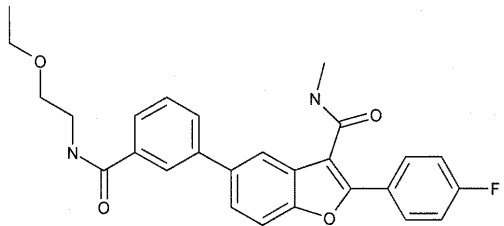
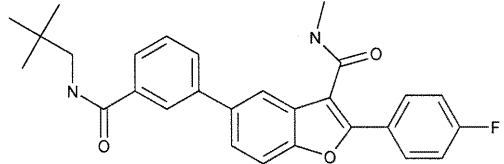
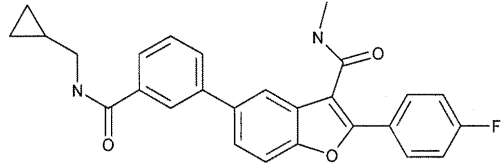
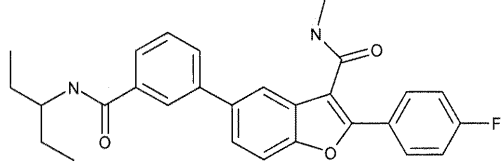
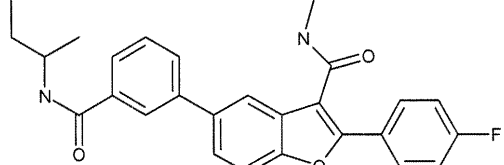
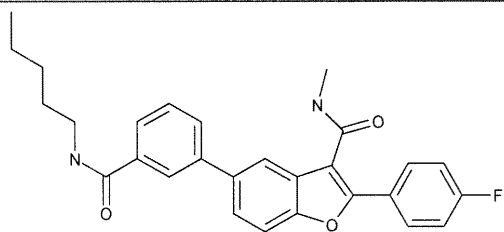
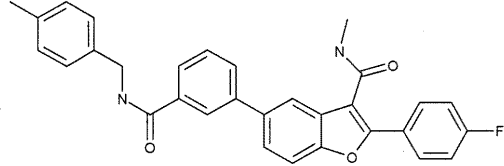
10

20

30

40

【表 1 1 0】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.51	100	460.92	メソッド A
	2.89	100	458.94	メソッド A
	2.62	100	459.94	メソッド A
	2.85	100	475.95	メソッド A
	2.72	100	444.94	メソッド A
	2.91	100	475.95	メソッド A
	2.97	100	509.93	メソッド A

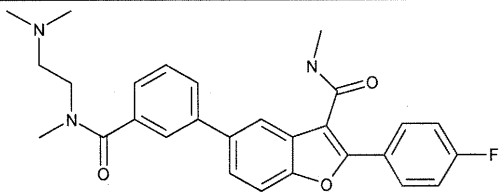
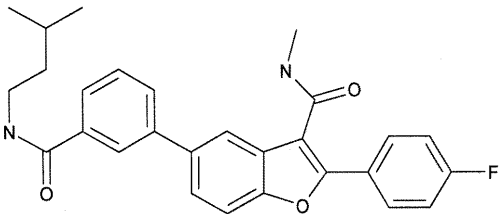
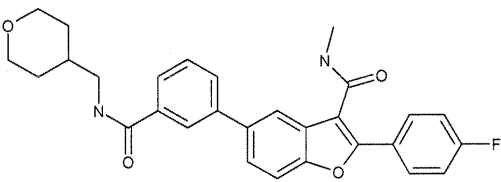
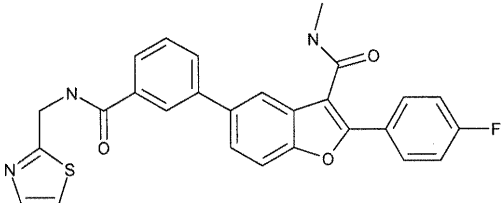
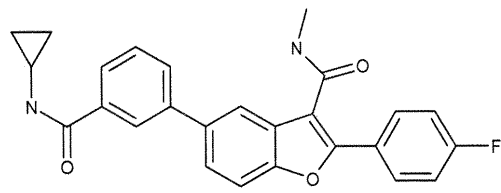
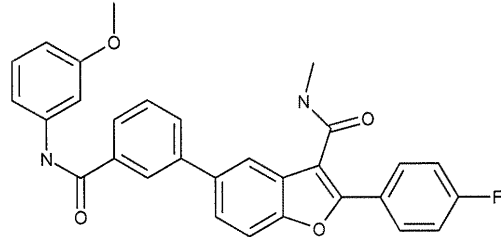
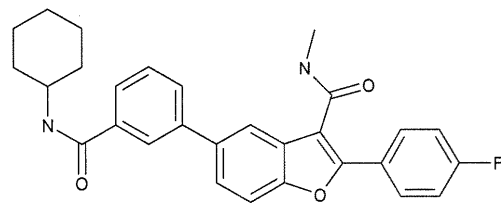
10

20

30

40

【表 1 1 1】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2	100	473.92	メソッド A
	2.89	100	475.95	メソッド A
	2.43	100	486.93	メソッド A
	2.44	100	485.85	メソッド A
	2.39	100	856.65	メソッド B
	2.81	96.6226	494.8	メソッド B
	2.75	100	940.66	メソッド B

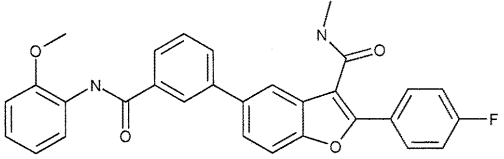
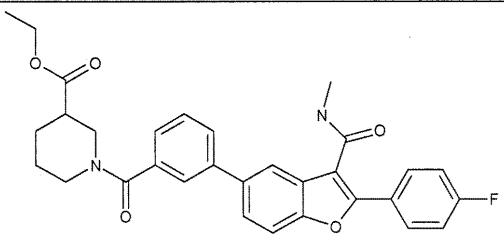
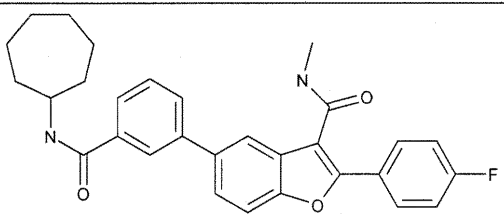
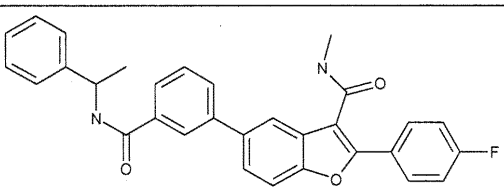
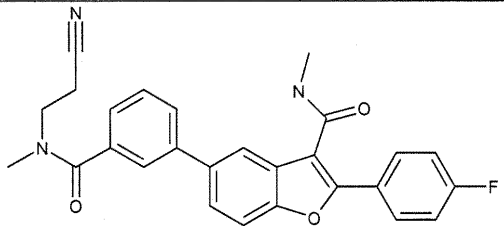
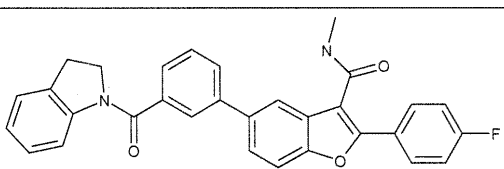
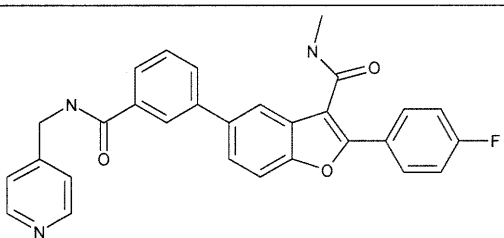
10

20

30

40

【表 1 1 2】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.89	99.0179	988.56	メソッド B
	2.7	100	1056.6	メソッド B
	2.94	89.8624	968.67	メソッド B
	2.75	100	984.61	メソッド B
	2.29	100	455.82	メソッド B
	2.92	98.0936	980.59	メソッド B
	2.32	98.0376	479.8	メソッド B

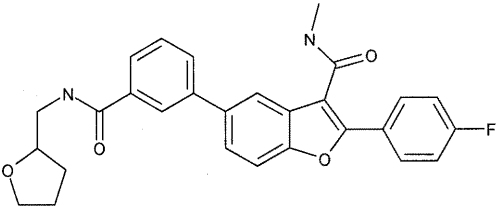
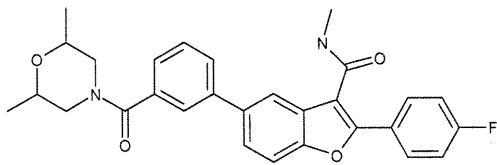
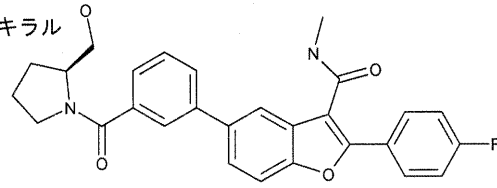
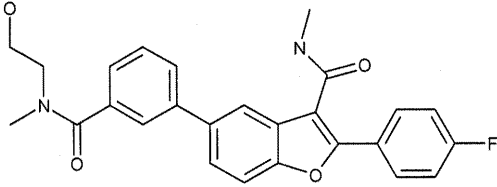
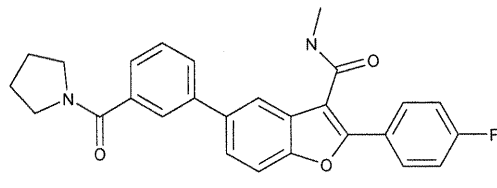
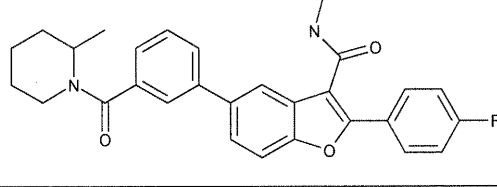
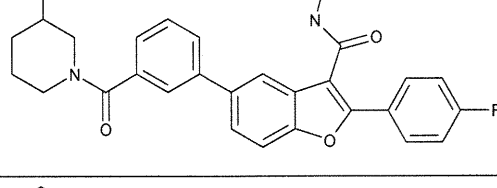
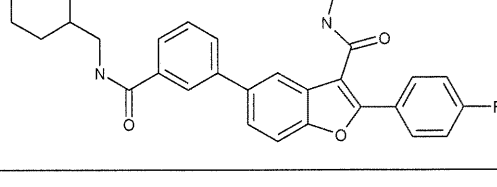
10

20

30

40

【表 1 1 3】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.35	100	472.83	メソッド B
	2.56	100	972.64	メソッド B
キラル 	2.26	100	472.83	メソッド B
	2.06	98.6458	892.65	メソッド B
	2.43	100	884.66	メソッド B
	2.81	100	940.69	メソッド B
	2.82	100	940.7	メソッド B
	2.93	100	968.72	メソッド B

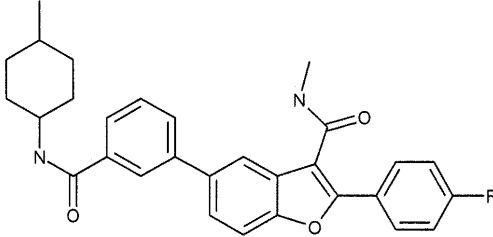
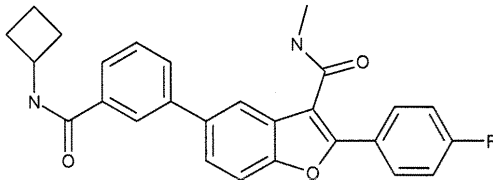
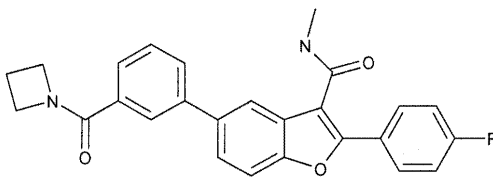
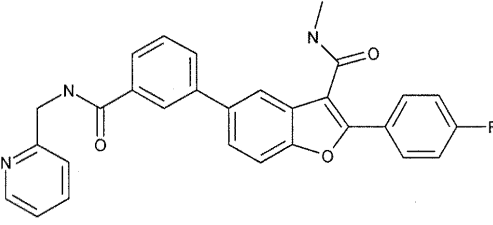
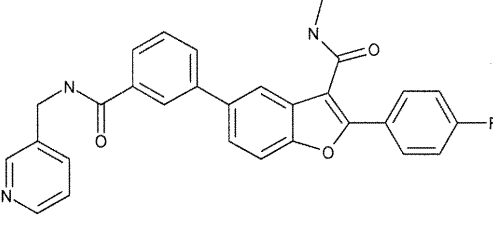
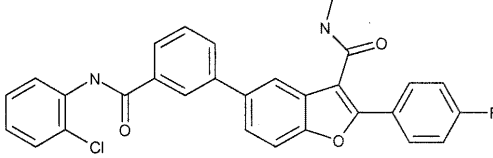
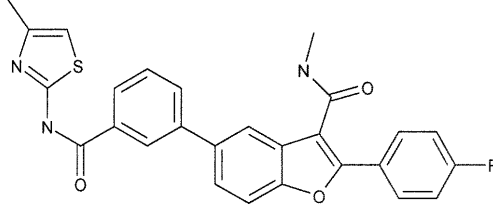
10

20

30

40

【表 1 1 4】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.95	100	968.7	メソッド B
	2.6	100	884.67	メソッド B
	2.35	100	856.66	メソッド B
	2.34	96.8795	958.6	メソッド B
	2.26	100	479.81	メソッド B
	2.82	100	806.66	メソッド B
	2.75	100	970.55	メソッド B

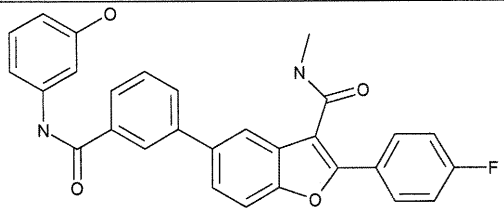
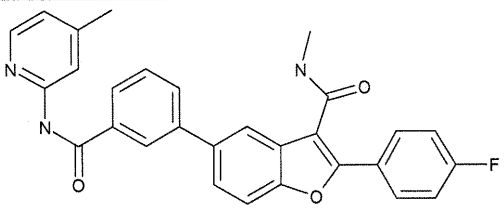
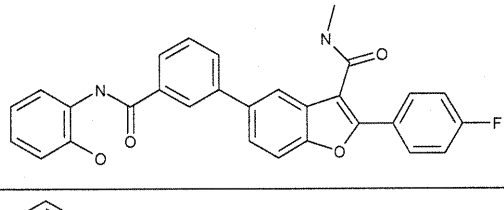
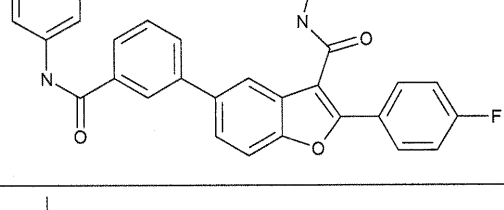
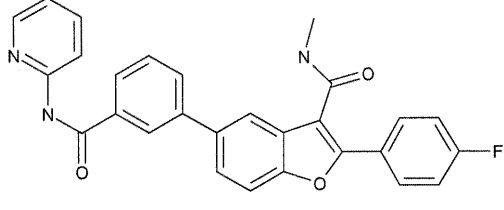
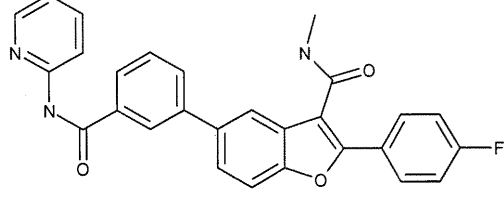
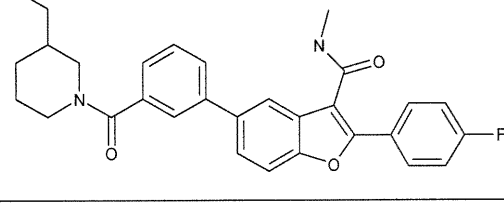
10

20

30

40

【表 1 1 5】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.48	100	480.8	メソッド B
	2.77	100	479.81	メソッド B
	2.7	98.233	480.8	メソッド B
	2.57	100	465.64	メソッド B
	2.85	97.8741	958.25	メソッド B
	2.64	100	930.26	メソッド B
	2.24	100	972.33	メソッド B

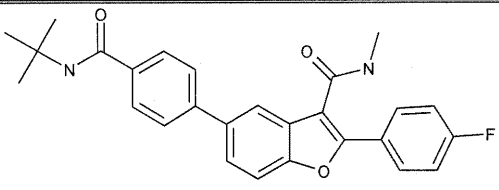
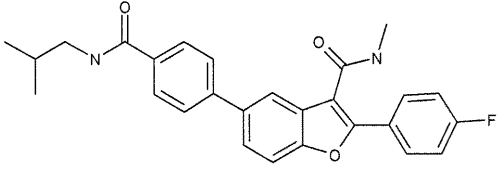
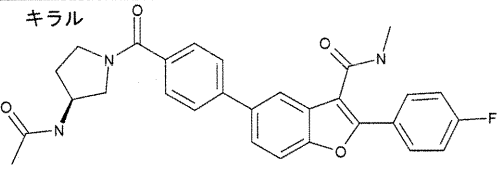
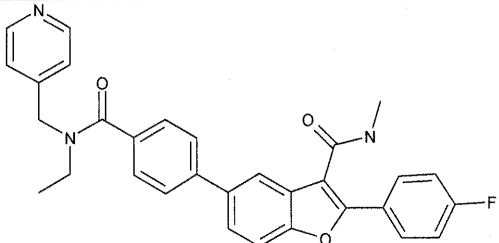
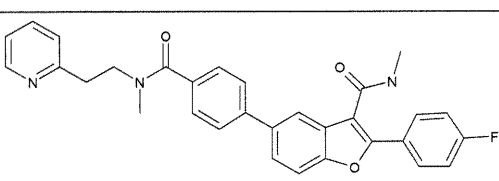
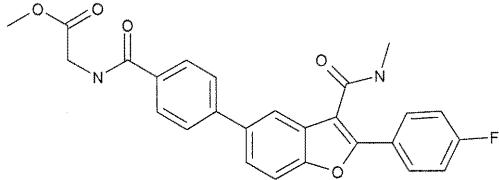
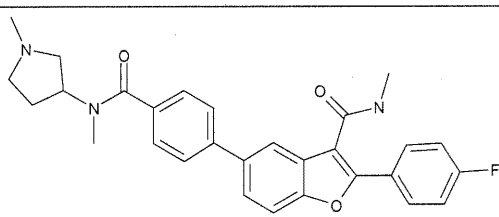
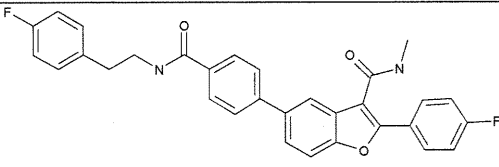
10

20

30

40

【表 1 1 6】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	5.21	100	444.95	メソッド C
	4.95	100	444.96	メソッド C
キラル 	3.74	100	499.93	メソッド C
	4.54	100	507.94	メソッド C
	4.37	100	507.93	メソッド C
	4.32	100	460.91	メソッド C
	3.68	100	485.94	メソッド C
	5.31	100	510.91	メソッド C

10

20

30

40

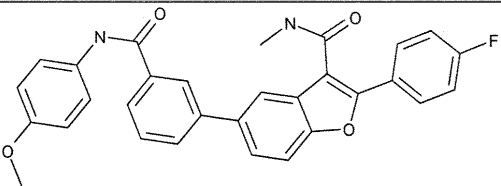
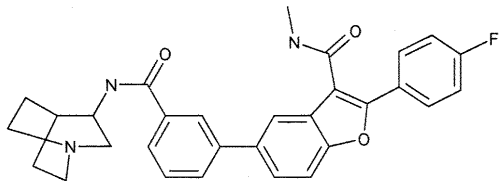
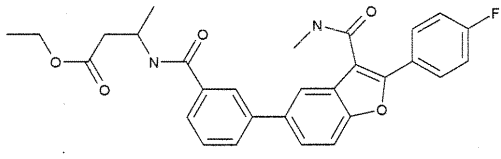
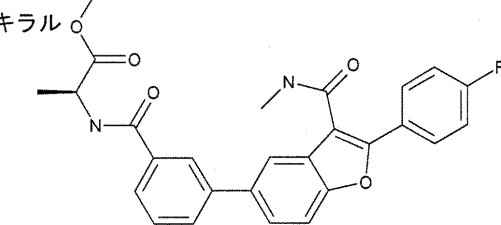
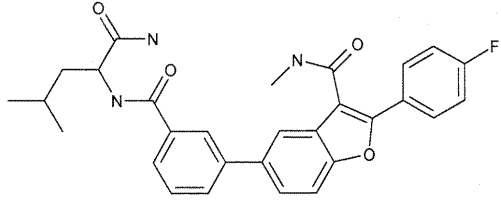
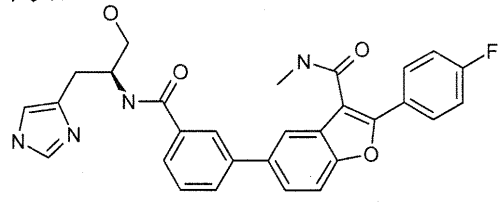
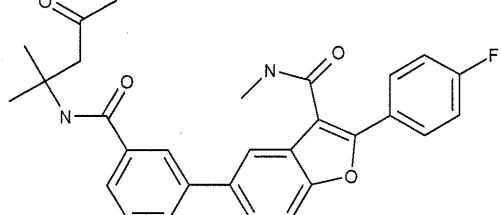
10

20

30

40

【表 1 1 8】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	5.59	97.7461	494.92	メソッド D
	4.06	100	497.98	メソッド D
	5.05	97.6492	502.96	メソッド D
キラル 	4.7	100	474.95	メソッド D
	4.7	100	501.98	メソッド D
キラル 	3.74	100	512.96	メソッド D
	5.2	97.5131	486.97	メソッド D

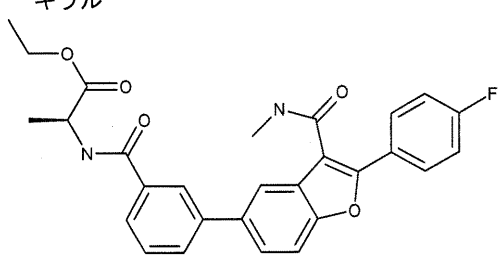
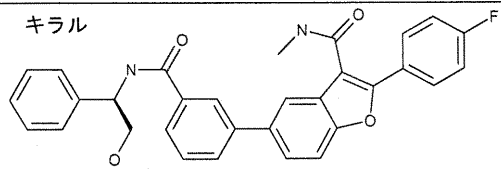
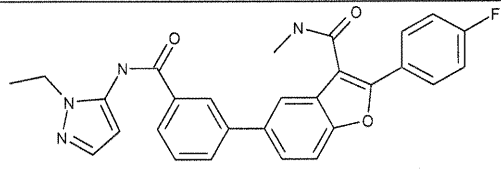
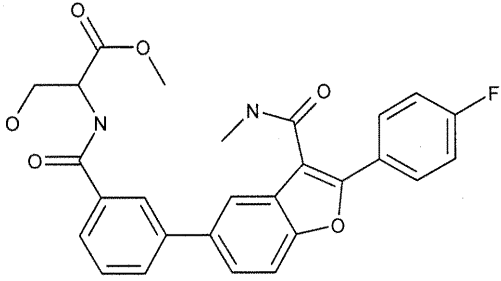
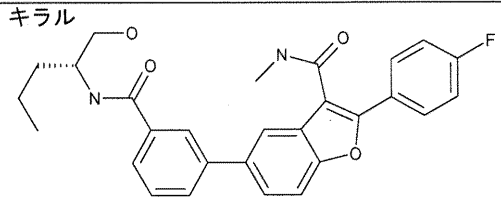
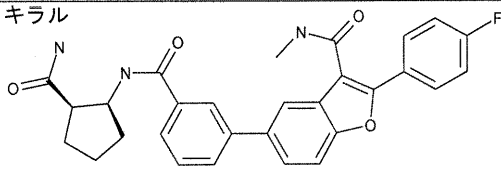
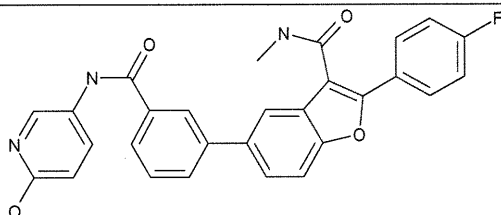
10

20

30

40

【表 1 1 9】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
キラル 	5.05	100	488.95	メソッド D
キラル 	4.74	100	508.95	メソッド D
	4.79	100	482.96	メソッド D
	4.18	100	490.94	メソッド D
キラル 	4.8	100	474.98	メソッド D
キラル 	4.43	100	499.97	メソッド D
	4.04	95.8428	481.93	メソッド D

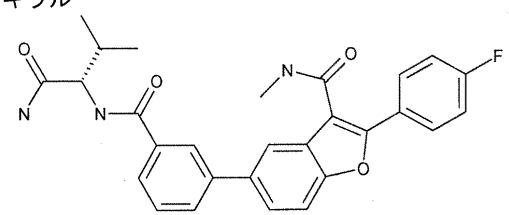
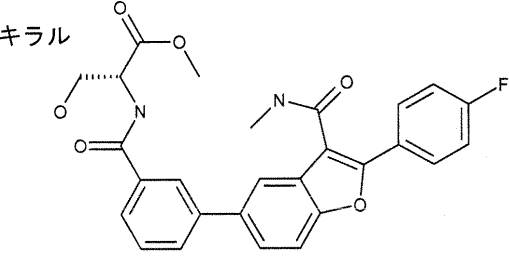
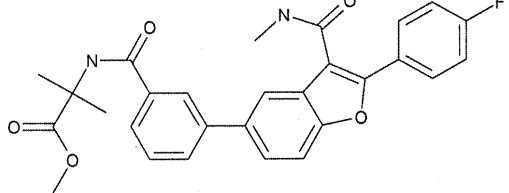
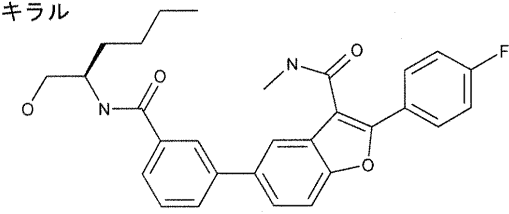
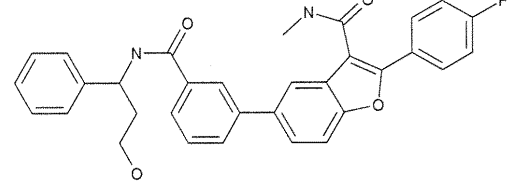
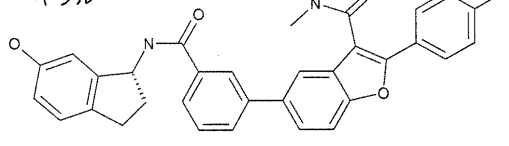
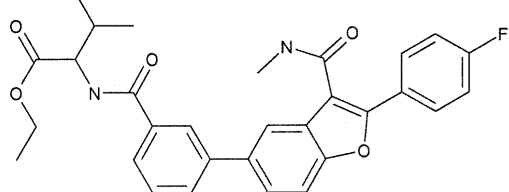
10

20

30

40

【表 1 2 0】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
キラル 	4.5	93.8873	487.97	メソッド D
キラル 	4.26	100	490.94	メソッド D
	4.88	100	488.93	メソッド D
キラル 	5.11	100	488.97	メソッド D
	4.81	100	522.93	メソッド D
キラル 	5.06	100	520.93	メソッド D
	5.74	100	516.94	メソッド D

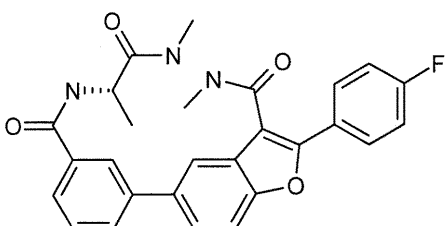
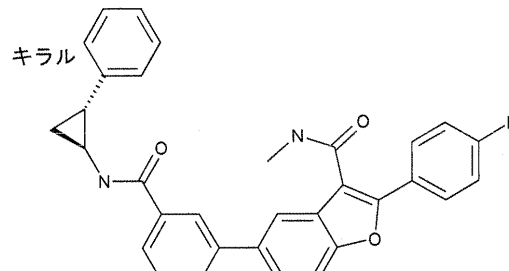
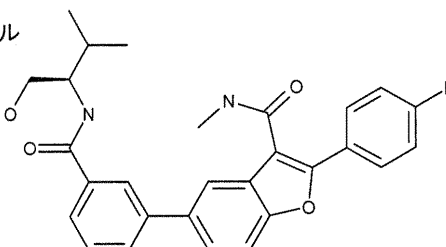
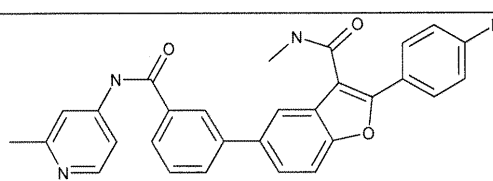
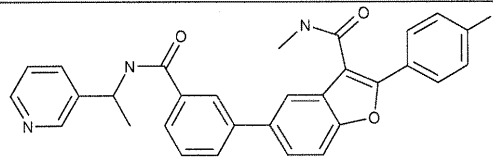
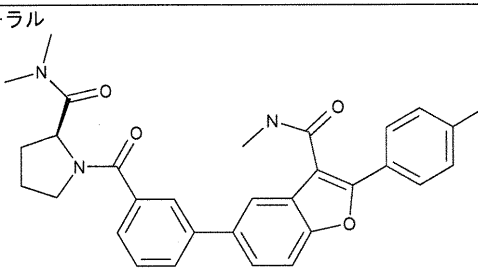
10

20

30

40

【表 1 2 1】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
キラル 	4.26	100	473.94	メソッド D
キラル 	5.85	100	504.94	メソッド D
キラル 	4.69	100	474.96	メソッド D
	4.74	100	479.92	メソッド D
	4.71	100	493.93	メソッド D
キラル 	4.19	100	513.95	メソッド D

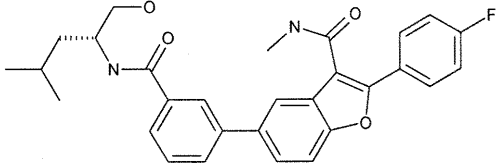
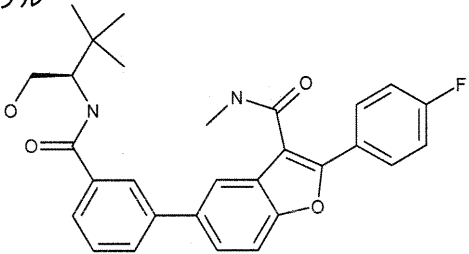
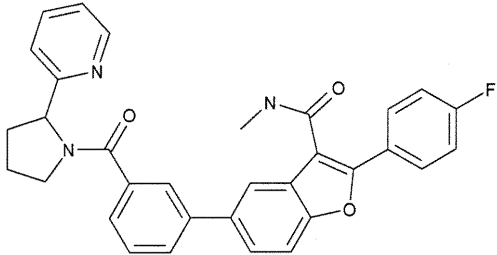
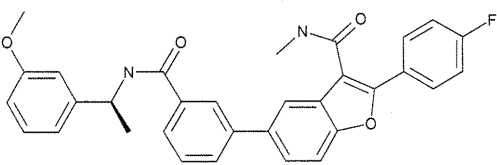
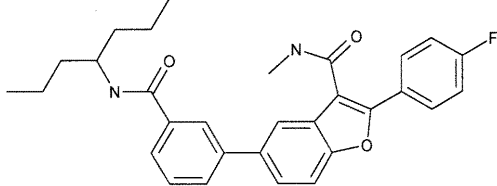
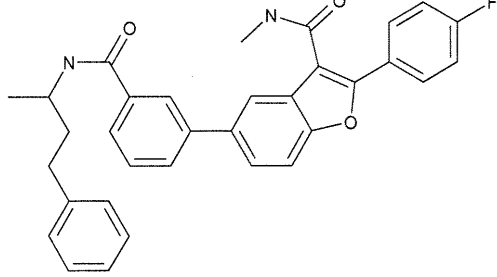
10

20

30

40

【表 1 2 2】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
キラル 	5.04	100	488.97	メソッド D
キラル 	4.97	100	488.96	メソッド D
	4.7	98.2446	519.93	メソッド D
キラル 	5.64	100	522.94	メソッド D
	5.97	100	487	メソッド D
	6.1	100	520.96	メソッド D

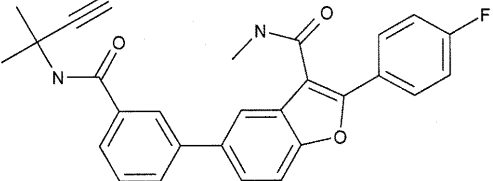
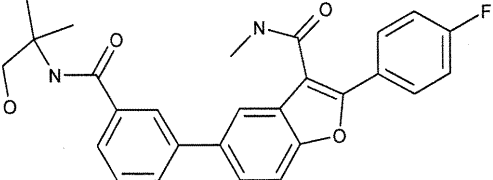
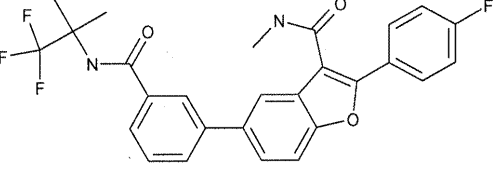
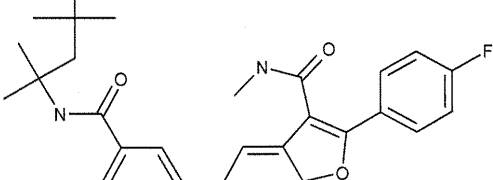
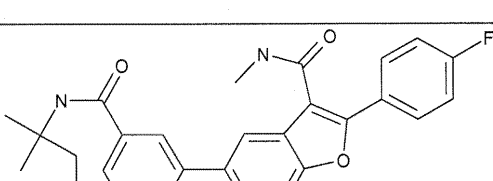
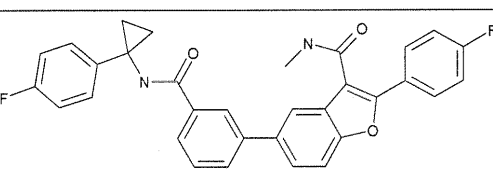
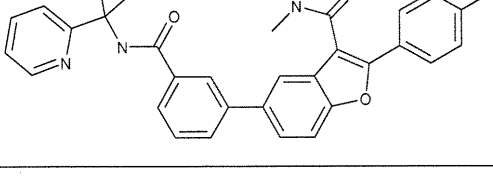
10

20

30

40

【表 1 2 3】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	3.168	100	455.14	メソッド E
	2.754	100	461.15	メソッド E
	3.53	95.5615	499.12	メソッド E
	4.061	100	501.23	メソッド E
	3.539	98.8021	459.19	メソッド E
	3.496	100	523.18	メソッド E
	3.008	100	506.17	メソッド E

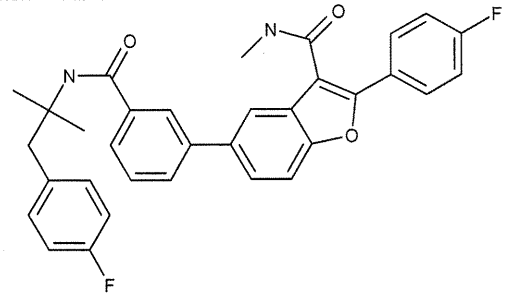
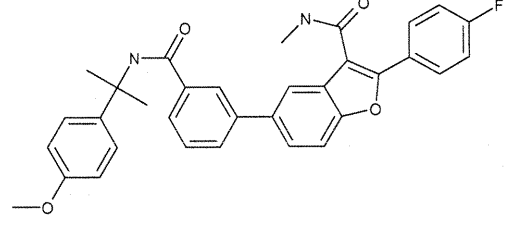
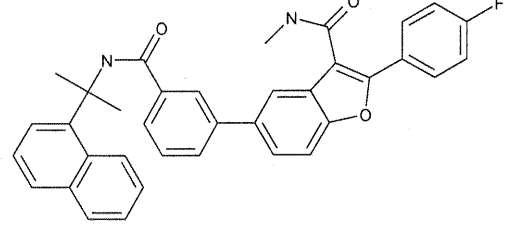
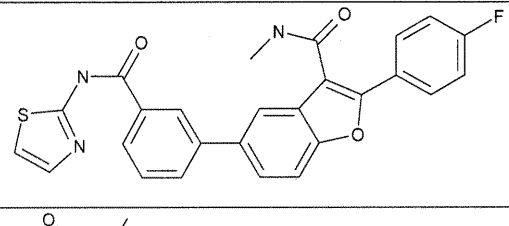
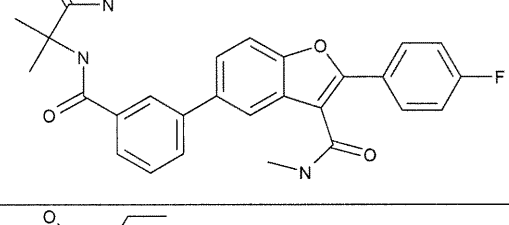
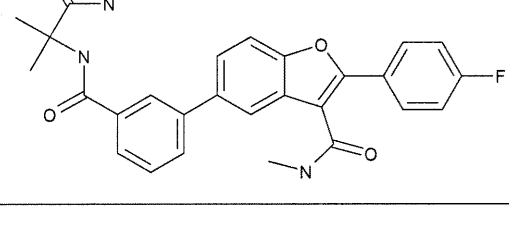
10

20

30

40

【表 1 2 4】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	3.896	98.8111	539.22	メソッド E
	3.608	100	537.21	メソッド E
	3.868	98.488	557.22	メソッド E
	3.179	100	472.1	メソッド E
	2.536	100	488.16	メソッド E
	2.718	100	502.19	メソッド E

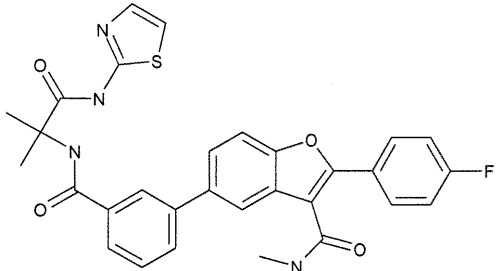
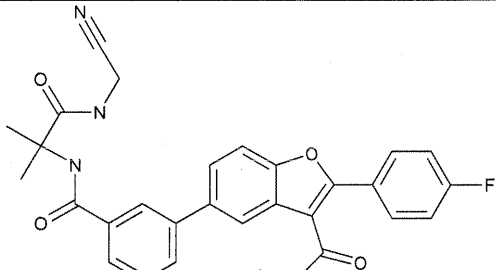
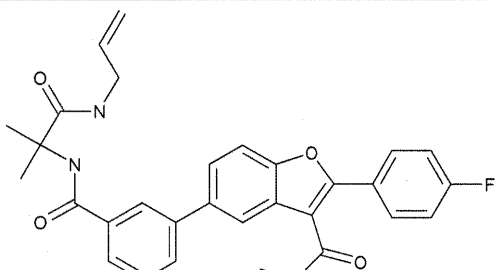
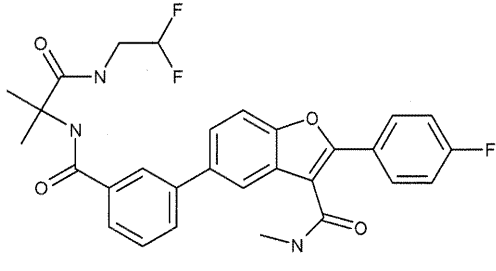
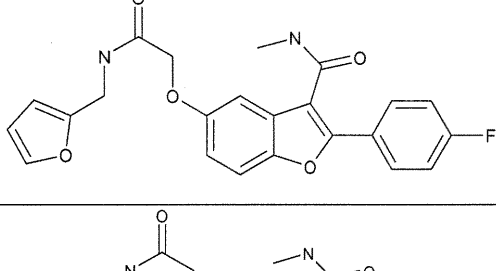
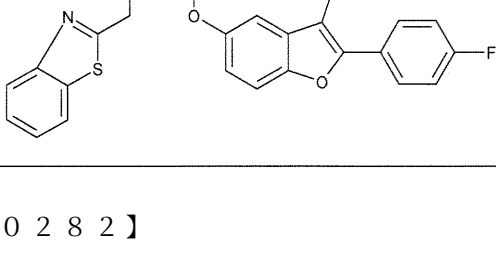
10

20

30

40

【表 1 2 5】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	3.025	100	557.15	メソッド E
	2.664	100	513.16	メソッド E
	2.835	100	514.17	メソッド E
	2.87	100	538.16	メソッド E
	8.435	100	423.19	メソッド F
	8.778	100	490.13	メソッド F

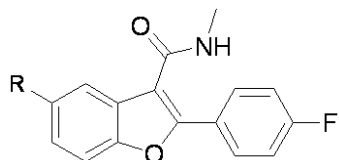
10

20

30

40

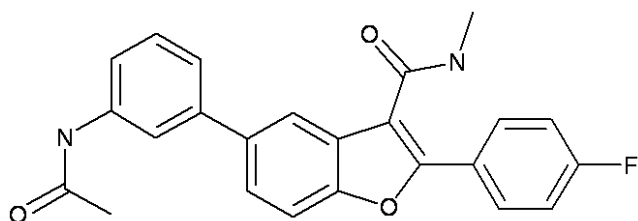
【化 2 0 1】



以下の一般的な方法が実験方法にふさわしい。該化合物のいくつかを、異なるスケールで製造した。2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.100 mmol, 1当量)を、乾燥1,4-ジオキサン(1 mL)中に溶解させ、ボロン酸(0.340 mmol, 3.4当量)を含むBIOTAGE(登録商標)マイクロ波用バイアル(0.5-2 mL)に加えた。次いで、Cs₂CO₃(0.300 mmol, 3当量)を固体のままで加え、その後、水(0.25 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュし、Pd(PPh₃)₄を加えた。該バイアルを窒素で再度フラッシュした後、蓋をし(caped)、それをBIOTAGE(登録商標)マイクロ波反応器において150°Cで15分間加熱した。該混合液を0.45 μmフィルターで濾過し、SPEEDVAC(登録商標)で乾燥させた。該試料をDMF(1.6 mL)中に溶解させ、プレパラティブHPLCにより精製した。

【 0 2 8 3】

【化 2 0 2】

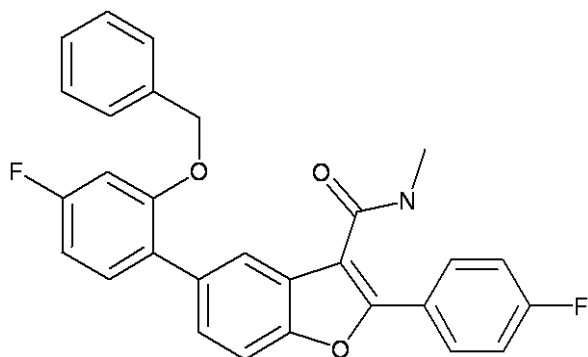


5-(3-アセトアミドフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆--CDCl₃) δ ppm 10.03 (br. s., 1 H), 8.49 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.03 (dd, J=8.79, 5.27 Hz, 2 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=6.44 Hz, 2 H), 7.29 - 7.45 (m, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H).

【 0 2 8 4】

【化 2 0 3】

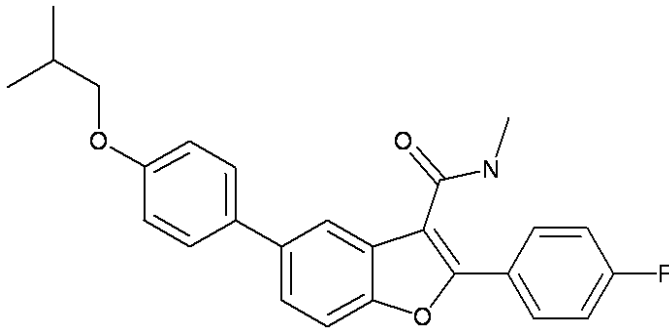


5-(2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆--CDCl₃) δ ppm 8.41 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.03 (dd, J=8.79, 5.27 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 7 H), 7.13 (d, J=9.37 Hz, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 2.88 (d, J=4.10 Hz, 3 H).

【 0 2 8 5】

【化 2 0 4】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソブトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ - $-\text{CDCl}_3$) δ ppm 8.46 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.04 (dd, $J=8.50, 5.57$ Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.36 (t, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H), 3.83 (d, $J=6.44$ Hz, 2 H), 2.91 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 2.09 (ddd, $J=13.33, 6.59, 6.44$ Hz, 1 H), 1.05 (d, $J=7.03$ Hz, 6 H).

【 0 2 8 6】

HPLC純度は、Waters LCT質量分析器（4-way MUX源分析LC使用）（220nmにて、アセトニトリルおよび水を用いて）を用いてか、あるいはWaters ZQ（ESCI使用）質量分析器を用いて、決定した。A = 5:95 CH_3CN : 水; B = 95:5 CH_3CN : 水; モディファイヤー = 10 mM NH_4OAc . 保持時間は分で記録した。

20

分析メソッドA:

カラム: Waters XTERRA（登録商標） 2.1x50mm 5 μm C18

【表 1 2 6】

時間	B%	流速
0.00	0	1.0
4.00	100	1.0
5.00	100	1.0

30

分析メソッドB:

カラム: Waters XBridge 2.1x50mm 5 μm C18

【表 1 2 7】

時間	B%	流速
0.00	0	1.0
4.00	100	1.0
5.00	100	1.0
5.05	100	1.0
6.00	0	1.0

40

分析メソッドF:

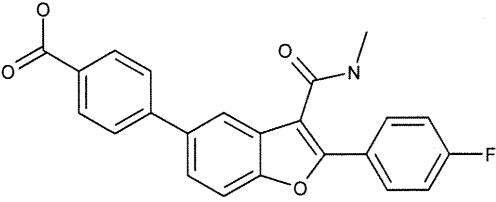
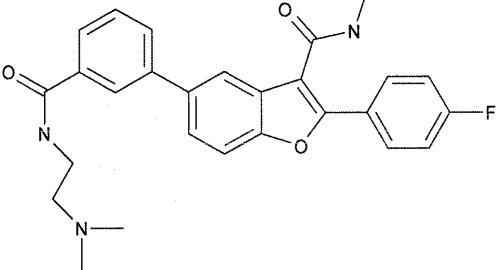
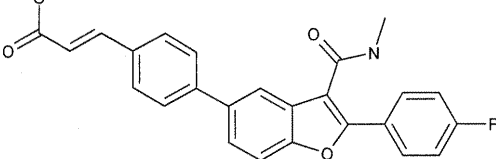
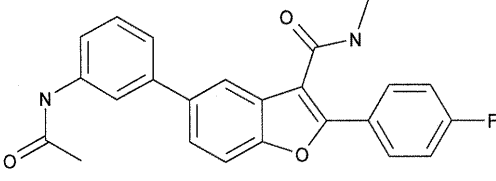
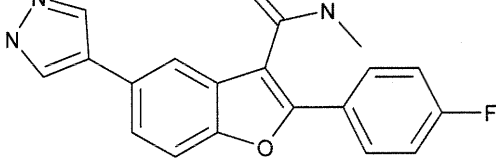
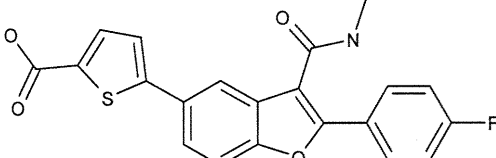
Waters ZQ（ESCI使用）質量分析器

カラム: PHENOMENEX（登録商標） Gemini 4.6x150mm 3 μm C18

【表 1 2 8】

時間	B%	流速
0.00	10	1.0
10.00	95	1.0
13.00	95	1.0
13.50	10	1.0
15.00	10	1.0

【表 1 2 9】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	7.23	100	390.16	メソッド F
	3.842	100	460.23	メソッド F
	7.666	100	416.18	メソッド F
	7.018	100	403.2	メソッド F
	5.322	100	336.23	メソッド F
	7.091	100	396.13	メソッド F

10

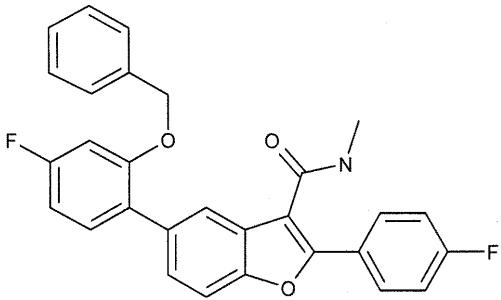
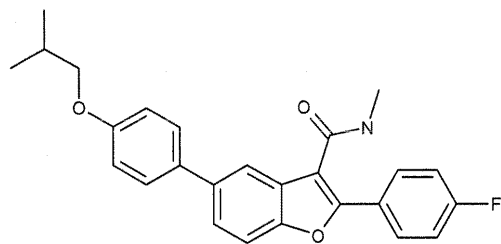
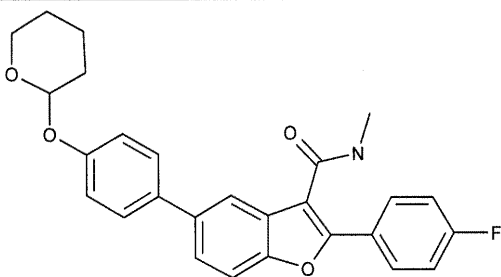
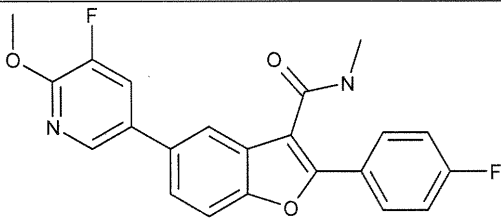
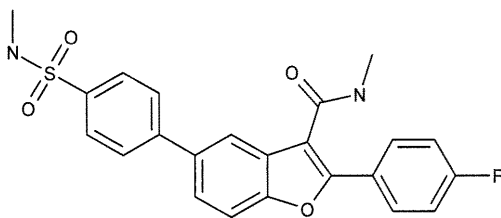
20

30

40

50

【表 130】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	12.982	100	470.3	メソッド F
	13.755	100	418.33	メソッド F
	12.669	100	446.26	メソッド F
	10.775	100	395.28	メソッド F
	8.933	100	439.24	メソッド F

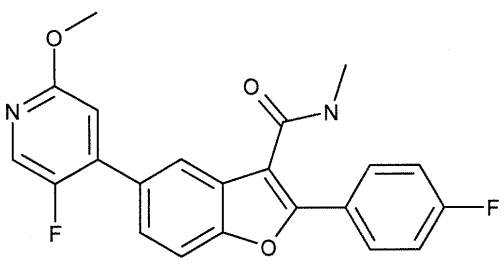
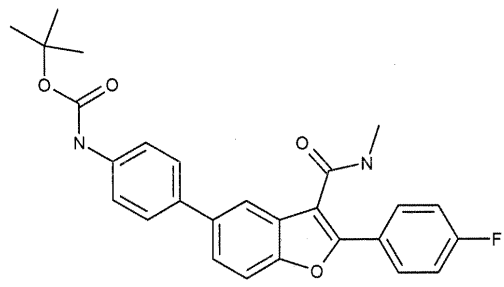
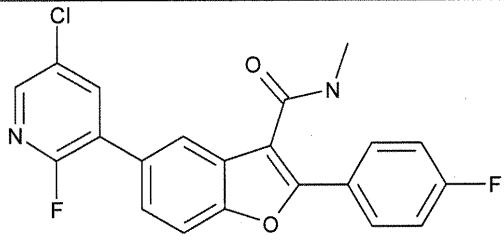
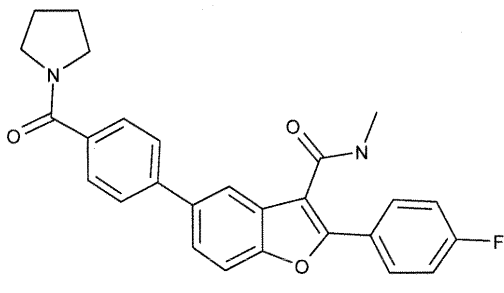
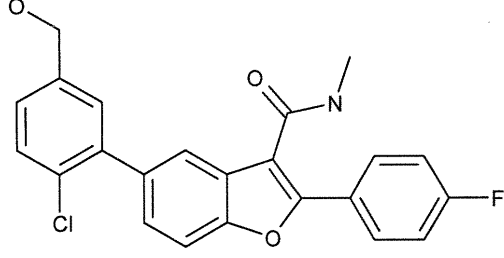
10

20

30

40

【表 1 3 1】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	10.716	100	395.31	メソッド F
	11.858	100	461.33	メソッド F
	10.916	100	399.21	メソッド F
	2.49	100	443.06	メソッド B
	2.56	100	410	メソッド B

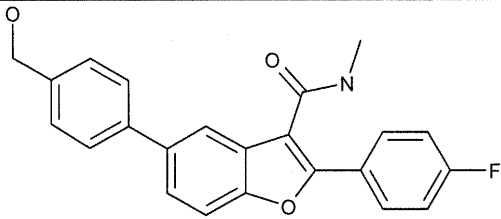
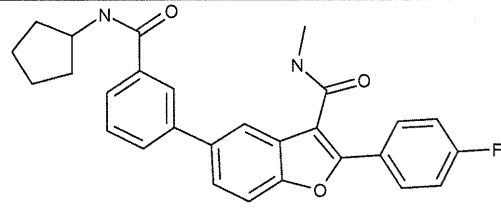
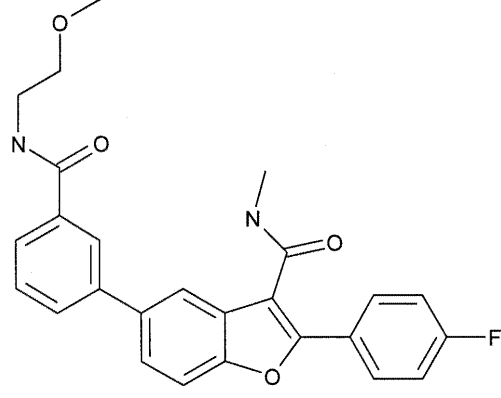
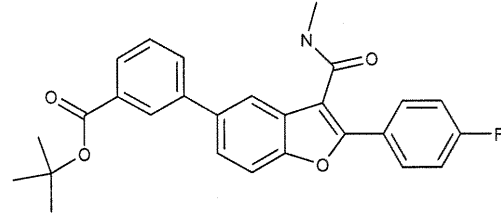
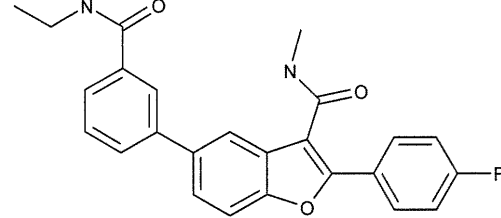
10

20

30

40

【表 1 3 2】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.36	100	376.05	メソッド B
	2.75	90.0925	457.45	メソッド B
	2.36	95.5596	447.39	メソッド B
	3.34	100	446.41	メソッド B
	2.43	100	417.4	メソッド B

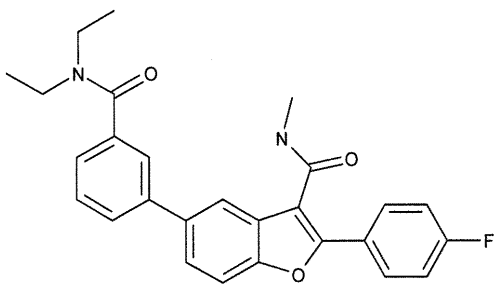
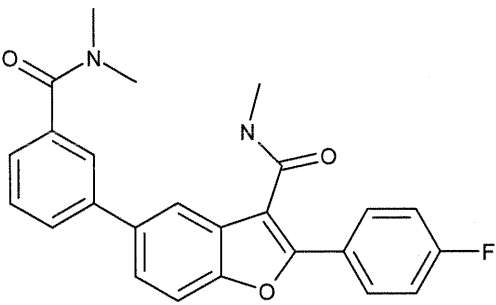
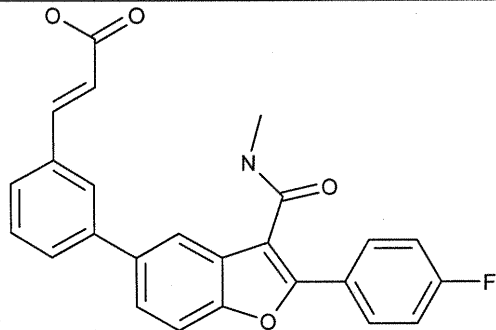
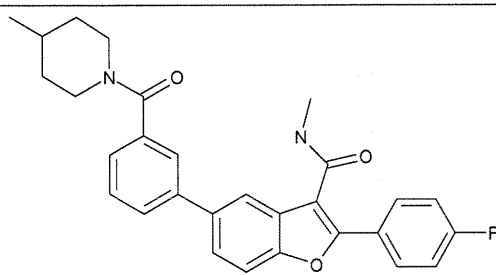
10

20

30

40

【表 1 3 3】

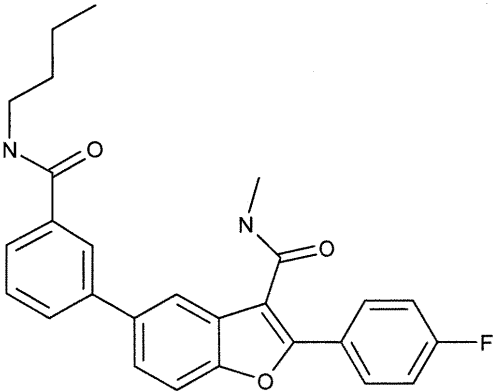
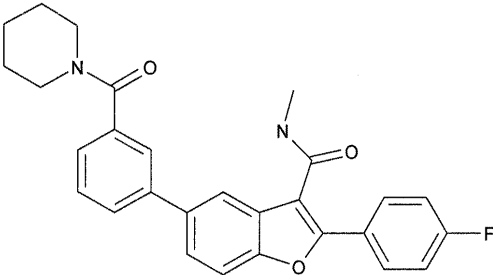
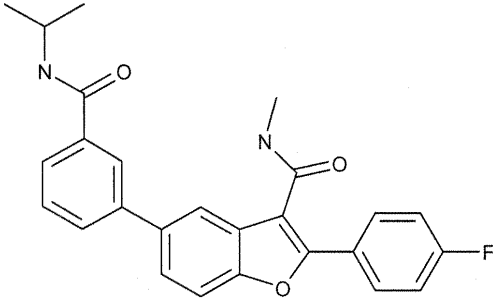
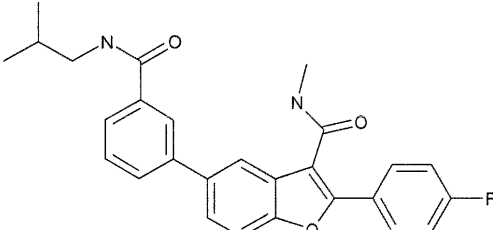
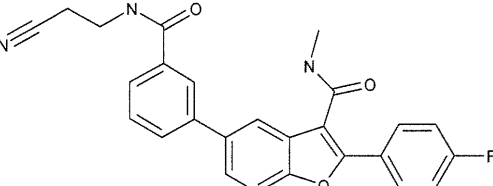
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.67	97.2446	445.4	メソッド B
	2.37	100	417.33	メソッド B
	2.02	100	416.3	メソッド B
	2.92	100	471.37	メソッド B

10

20

30

【表 1 3 4】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.76	100	445.37	メソッド B
	2.71	100	457.35	メソッド B
	2.52	100	431.35	メソッド B
	2.725	94.4043	445.36	メソッド B
	2.38	95.3608	442.32	メソッド B

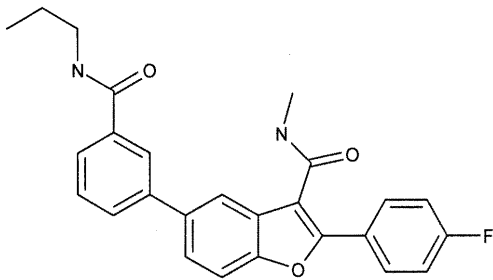
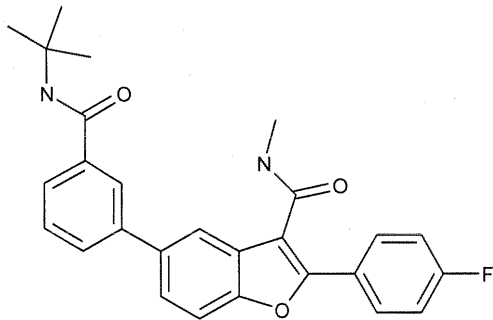
10

20

30

40

【表 1 3 5】

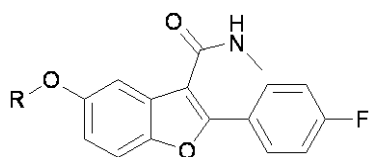
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.56	100	431.34	メソッド B
	2.76	97.5284	445.38	メソッド B

10

20

【 0 2 8 7 】

【化 2 0 5】

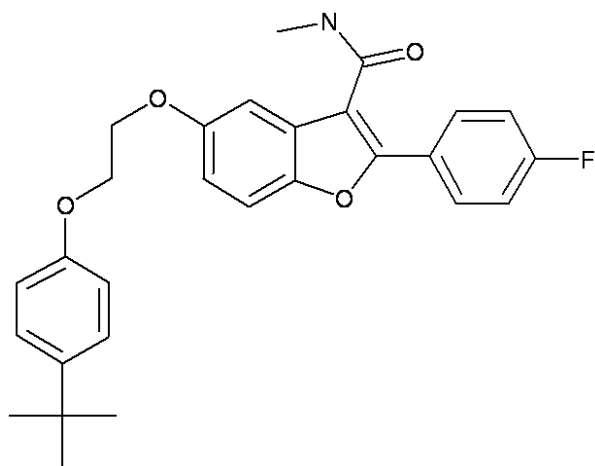


以下の一般的な方法が実験方法にふさわしい。2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.120 mmol, 1当量)/THF(2.3 mL)を、ROH(2.28当量)およびPPh₃(1.4当量)を含むBIOTAGE（登録商標）マイクロ波用バイアル(5 mL)に加えた。次いで、DEAD(1.4当量)を無溶媒で加えた。該バイアルを窒素でフラッシュし、蓋をし(caped)、BIOTAGE（登録商標）マイクロ波反応器において140℃で20分間加熱した。該混合液をSPEEDVAC（登録商標）で乾燥させ、DMF(1.6 mL)中に溶解させ、プレパラティブHPLCにより精製した。

30

【 0 2 8 8 】

【化 2 0 6】



10

5-(2-(4-tert-ブチルフェノキシ)エトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ - CDCl_3) δ ppm 8.36 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.99 (dd, $J=8.50, 5.57$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.21 (d, $J=2.34$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=9.37, 2.34$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J=8.79$ Hz, 3 H), 4.28 - 4.45 (m, 4 H), 2.89 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 1.30 (s, 9 H).

20

【 0 2 8 9】

HPLC純度は、Waters LCT質量分析器（4-way MUX源分析LC使用）（220nmにて、アセトニトリルおよび水を用いて）を用いてか、あるいはWaters ZQ（ESCI使用）質量分析器を用いて、決定した。A = 5:95 CH_3CN : 水; B = 95:5 CH_3CN : 水; モディファイヤー = 10 mM NH_4OAc . 保持時間は分で記録した。

分析メソッドB:

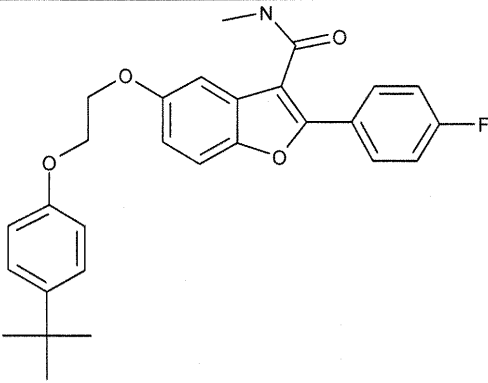
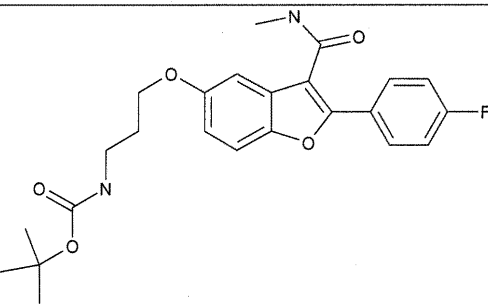
カラム: Waters XBridge 2.1x50mm 5 μm C18

【表 1 3 6】

時間	B%	流速
0.00	0	1.0
4.00	100	1.0
5.00	100	1.0
5.05	100	1.0
6.00	0	1.0

30

【表 1 3 7】

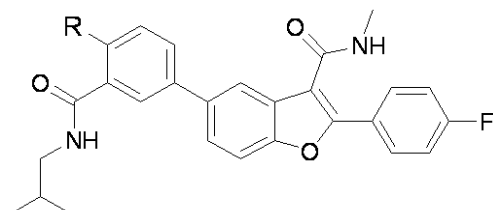
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	3.63	100	461.8073	メソッド B
	2.81	100	442.825	メソッド B

10

20

【0 2 9 0】

【化 2 0 7】



30

以下の一般的方法が実験方法にふさわしい。4-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル]-2-(イソブチルカルバモイル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.076 mmol, 45 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)(6.24 mg, 0.02 mmol)、ボロン酸(0.175 mmol)およびリン酸カリウム(0.190 mmol, 40.2 mg)を、BIOTAGE(登録商標)マイクロ波用バイアル(5mL)に加え、次いでジオキササン(3 mL)および水(0.3 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュし、Pd(OAc)₂(0.076 mmol, 1.7 mg)を加えた。該バイアルをBIOTAGE(登録商標) Initiatorにおいて110℃で10分間加熱し、SPEEDVAC(登録商標)-250を用いて40℃で終夜乾燥させた。該試料をDMF-MeOHに溶解させ、フィルター付きプレート(plate with filter)を介して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。プレパラティブHPLC: DIONEX(登録商標) APS-30000, UV 220nm, カラム: Waters XBridge 19 x 200 mm, 5 μm, C18. 溶媒: A = 水, 20 mM NH₄OH, B = アセトニトリル).

40

分析メソッドA:

Waters LCT質量分析器(4-way MUX源使用)

LC条件:

カラム: Ascentis 4.6x50mm 5 μm C18

移動相: A = 5:95 MeCN:水; B = 95:5 MeCN:水; モディファイヤー = 10 mM NH₄OAc

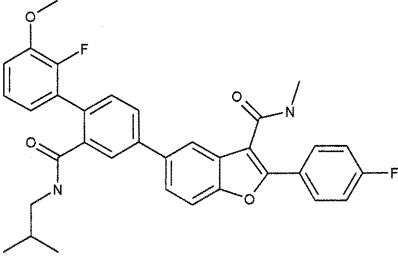
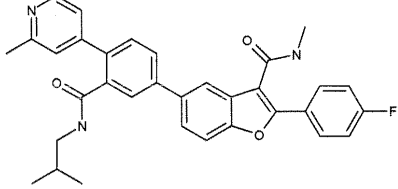
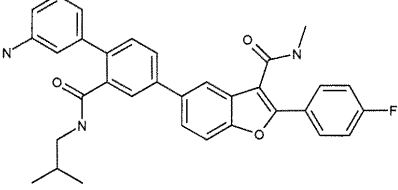
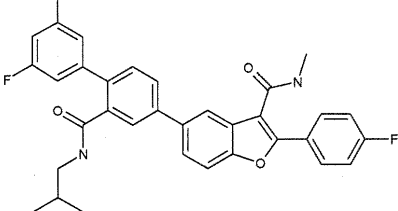
50

保持時間は分で記録した。

【表 1 3 8】

時間	B%	流速
0.00'	0	2.0
8.00'	100	2.0
9.00'	100	2.0

【表 1 3 9】

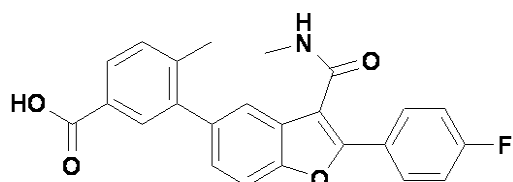
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	5.77	96	569.286	メソッド A
	4.86	95	536.2426	メソッド A
	5.20	97	536.26428	メソッド A
	5.93	100	557.2553	メソッド A

【0 2 9 1】

以下の実施例/中間体を、対応するベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネートと対応する安息香酸の3-ボロン酸(もしくはエステル)とのスズキカップリングにより製造し、前述の通り、得られた酸中間体をシクロプロピルアミンにカップリングさせた。

【0 2 9 2】

【化 2 0 8】



3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安

10

20

30

40

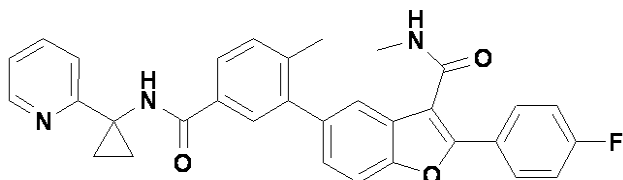
50

息香酸

島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 404.04, HPLC 保持時間 = 1.728分。

【0293】

【化209】



10

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：8.80 - 9.26分（220 nmでUV検出）。目的の画分を集めてエバポレートし、得られた白色の固

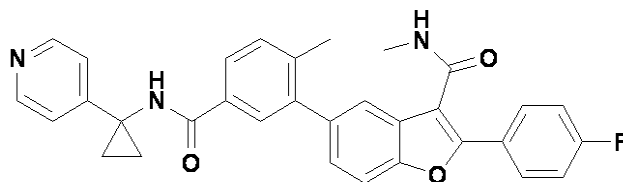
20

形物を同じメソッド（開始%B = 50，最終%B = 100，画分収集：5.34 - 6.15分を除く）により再度精製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, J = 5.80, 1H), 8.44 (t, J = 7.32, 1H), 7.97 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.71, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.24, 1H), 7.64 (d, J = 0.92, 1H), 7.47 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). 島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 520.41, HPLC 保持時間 = 1.513分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによ

30

【0294】

【化210】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-4-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

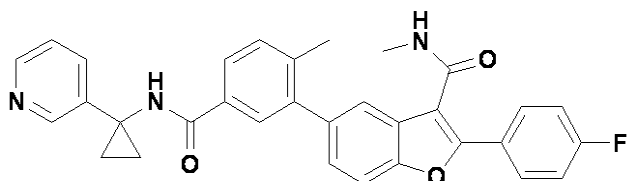
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 =

50

12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.07 - 5.88分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, J = 7.32, 1H), 7.97 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (d, J = 2.14, 1H), 7.86 (dと重複したm, 1H), 7.81 (d, J = 7.02, 1H), 7.67 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (d, J = 1.22, 1H), 7.48 (d, J = 8.55, 1H), 7.39 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.83 (見かけ上のd, 4H)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 520.15, HPLC 保持時間 = 1.435分。島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.03分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm (開始%B = 10, 最終%B = 100), 保持時間 = 14.09分。

【0295】

【化211】

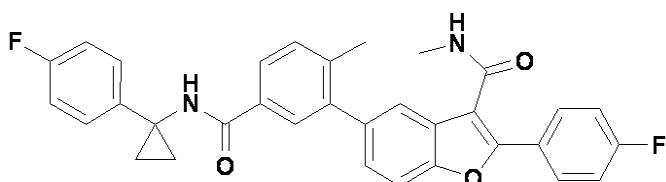


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.05 - 5.76分 (220 nmでUV検出)。目的の画分を集めてエバポレートし、得られた残渣を、同じメソッド (開始%B = 10, 最終%B = 100, 画分収集: 8.74 - 9.27分を除く) により再度精製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, J = 2.44, 1H), 8.71 (dd, J = 5.80, 0.92, 1H), 8.50 (ddd, J = 8.32, 2.21, 1.37, 1H), 8.04 (dd, J = 8.39, 5.65, 1H), 7.96 (dd, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.83 (d, J = 1.53, 1H), 7.82 (dと重複したm, 1H), 7.66 (d, J = 8.24, 1H), 7.64 (d, J = 1.83, 1H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.60 (見かけ上のtd, J = 4.20, 2.59, 4H)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 520.08, HPLC 保持時間 = 1.482分。

【0296】

【化212】

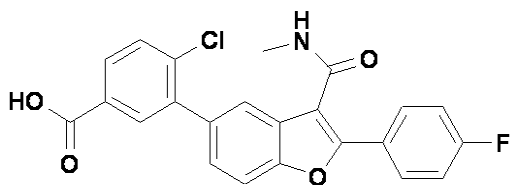


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.08 - 9.63分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.78 - 7.77 (重複しているm, 2H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (d, J = 1.22, 1H), 7.41 (d, J = 8.55, 1H), 7.37 - 7.33 (重複しているm, 3H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 7.01 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (m, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 537.08, HPLC 保持時間 = 1.840分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5 %MeCN-95 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 95 %MeCN-5 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.20分; カラム: XBridge phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm (開始%B = 10, 最終%B = 100), 保持時間 = 8.16分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5 %MeOH-95 %H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95 %MeOH-5 %H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.20分.

【0297】

【化213】

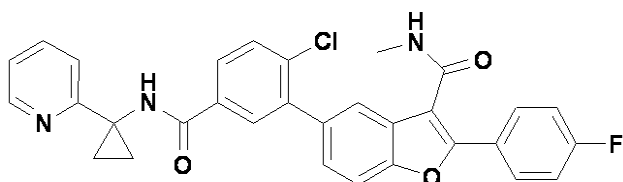


4-クロロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 424.26, 426.25, HPLC 保持時間 = 1.763分.

【0298】

【化214】



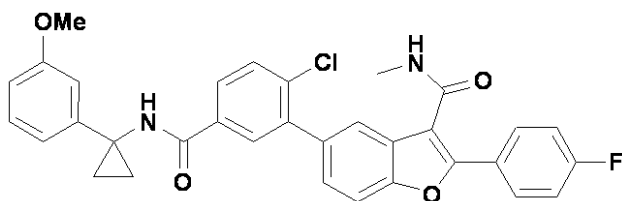
5-(2-クロロ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA, 溶媒B = 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.02 - 6.54分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (dd, J = 5.80, 0.61, 1H), 8.44 (td, J = 7.93, 1.53 1H), 8.04 (d, J = 2.44, 1H), 7.96 (dd, J = 8.

85, 5.19, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.39, 2.29$ 1H), 7.84 -7.81 (重複しているm, 2H), 7.76 (d, $J = 1.83, 1H$), 7.69 (d, $J = 2.44, 1H$), 7.67 (d, $J = 2.75, 1H$), 7.50 (dd, $J = 8.55, 1.53, 1H$), 7.28 (t, $J = 8.70, 2H$), 2.95 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.76 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 540.33, 542.33, HPLC 保持時間 = 1.568分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.19分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.89分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl, 保持時間 = 16.19分.

【0299】

【化215】

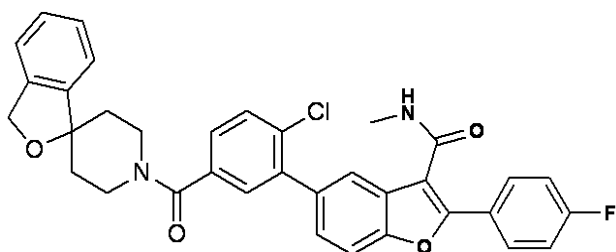


5-(2-クロロ-5-(1-(3-メトキシフェニル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.61 - 7.41分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (dd, $J = 8.70, 5.34, 2H$), 7.94 (d, $J = 2.14, 1H$), 7.85 (dd, $J = 8.39, 1.98, 1H$), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 12.51, 8.55, 2H$), 7.49 (dd, $J = 8.55, 1.53, 1H$), 7.28 (t, $J = 8.70, 2H$), 7.20 (t, $J = 7.93, 1H$), 6.87 (s, 1H), 6.85 (sと重複したm, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.70, 1.68, 1H$), 3.77 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.34 (見かけ上のd, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 569.39, HPLC 保持時間 = 1.858分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.33分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.96分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3, 保持時間 = 14.80分.

【0300】

【化 2 1 6】



5-(2-クロロ-5-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)カルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

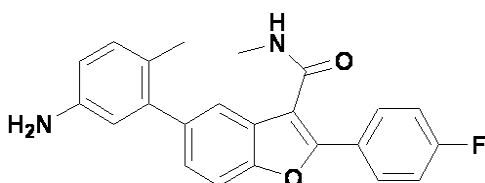
10

以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 70，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：7.88 - 8.49分（220 nmでUV検出）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 595.39, HPLC 保持時間 = 1.952分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 11.75分；カラム：XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 8.68分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl 3，保持時間 = 15.85分。

20

【0301】

【化 2 1 7】



30

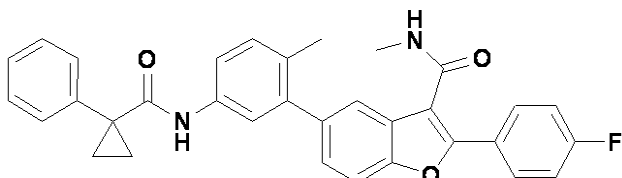
5-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

4-メチル-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)アニリンとのスズキカップリングを、以下を用いることにより実施した：ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)、Pd(OAc)₂、K₂CO₃、(1:2 H₂O/1,4-ジオキサン，90℃)。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 375.22, HPLC 保持時間 = 1.362分。

40

【0302】

【化 2 1 8】

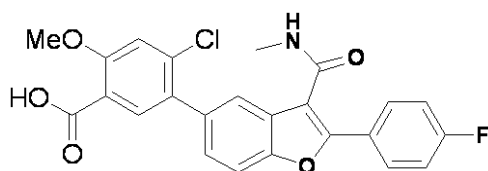


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，
最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：10.05 - 10.51分（220 nmでUV検出）。¹H
NMR（500 MHz，CD₃OD）δ 7.97（dd，J = 8.85，5.49，2H），7.60（d，J = 8.55，1H），
7.55（d，J = 1.53，1H），7.52（sと重複したdd，1H），7.51（s，1H），7.44（t，J = 7.4
8，2H），7.36（m，1H），7.30（mと重複したdd，J = 1.53，1H），7.29 - 7.27（重複して
いるm，3H），7.25（d，J = 2.14，1H），7.21（見かけ上のd，1H），2.95（s，3H），2.21（
s，3H），1.60（m，2H），1.19（m，2H）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MI
CROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10
%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B
= 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（
登録商標）MS 7 μm，C18，3.0 x 50 mm；（ES+）m/z（M+Na）⁺ = 541.36，HPLC 保持時間
= 1.952分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLC
を実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN
-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間
= 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18，3.5 μm，4.6 x 150 mm，保持時間 = 1
2.49分；カラム：XBridge phenyl 3.5 μm，4.6 x 150 mm，保持時間 = 9.11分。分析HPLC
メソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM N
H₄HCO₃，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，
流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl 3，保持時間 = 15.98分。

【0 3 0 3】

【化 2 1 9】

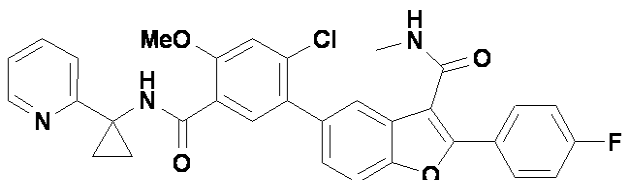


4-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸

島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B =
90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，
停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μm，C18，3.0 x 5
0 mm；（ES+）m/z（M+H）⁺ = 453.93，HPLC 保持時間 = 1.757分。

【0 3 0 4】

【化 2 2 0】

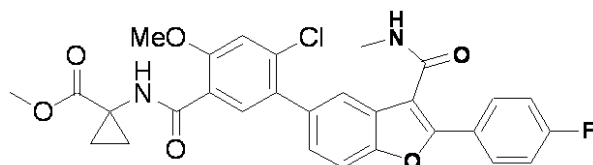


5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：6.00 - 6.58分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, J = 5.80, 1H), 8.42 (td, J = 8.01, 1.68, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (d, J = 8.24, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.40, 6.03, 0.92, 1H), 7.69 (d, J = 1.83, 1H), 7.64 (d, J = 8.55, 1H), 7.44 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 569.90, 570.79, 571.82, HPLC 保持時間 = 1.592分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 9.56分；カラム：XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 9.97分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 16.35分.

【0305】

【化221】

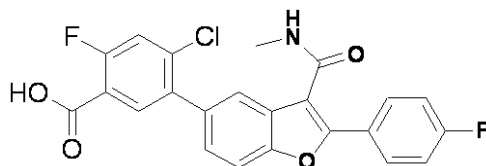


メチル 1-(4-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 551.02, HPLC 保持時間 = 1.753分.

【0306】

【化222】



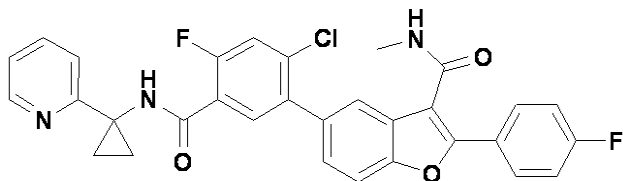
4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，

停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 441.91, HPLC 保持時間 = 1.803分.

【0307】

【化223】

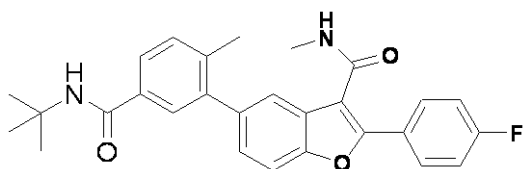


5-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.63 - 6.40分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, J = 5.49, 1H), 8.34 (td, J = 7.93, 1.83, 1H), 7.97 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.90 (d, J = 7.63, 1H), 7.83 (d, J = 8.24, 1H), 7.73 (重複している, 2H), 7.68 (d, J = 8.54, 1H), 7.56 (d, J = 10.38, 1H), 7.47 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 558.04, HPLC 保持時間 = 1.558分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.10分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.60分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.24分. 20

【0308】

【化224】



5-(5-(tert-ブチルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

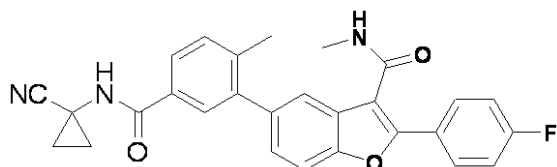
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.62 - 9.21分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (m, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.67 (sと重複しているd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (d, J = 1.22, 1H), 7.38 (ddと重複しているd, 1H), 7.37 (dd, J = 1.53, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0. 50

1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 459.31, HPLC 保持時間 = 1.763分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 17.08分; XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.81分.

【0309】

【化225】

10



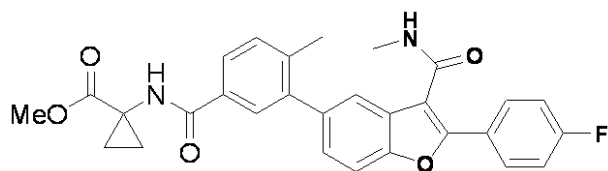
5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.13 - 7.85分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 8.70, 5.34, 2H), 7.77 (sと重複しているd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.24, 1H), 7.63 (d, J = 1.53, 1H), 7.44 (d, J = 8.24, 1H), 7.37 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.36 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICRO MASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 468.28, HPLC 保持時間 = 1.633分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.21分; XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.79分.

【0310】

【化226】

30



40

メチル 1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート

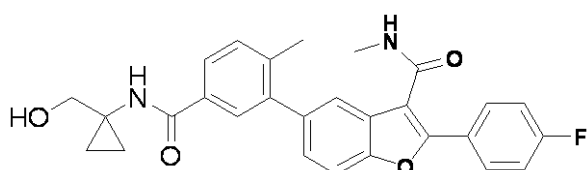
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.26 - 7.97分 (220 nmでUV検出). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.77 (dd, J = 4.27, 2.14, 2H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (d, J = 1.22, 1H), 7.42 (d, J = 8.55, 1H), 7.37 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.34 (s

50

, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.26 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 501.23, HPLC 保持時間 = 1.657分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.81分; XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.58分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95% MeOH-5% H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3, 保持時間 = 12.48分.

【0311】

【化227】

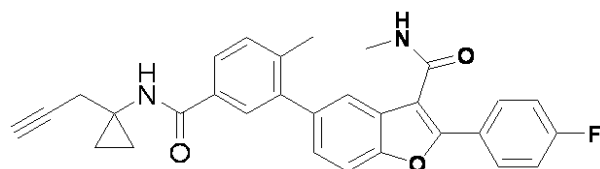


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.78 - 9.06分 (220 nmでUV検出)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 473.33, HPLC 保持時間 = 1.827分.

【0312】

【化228】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(プロパ-2-インイルカルバモイル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.43 - 7.91分 (220 nmでUV検出)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 524.21, HPLC 保持時間 = 1.642分.

【0313】

10

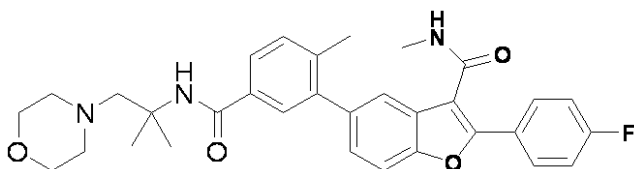
20

30

40

50

【化 2 2 9】

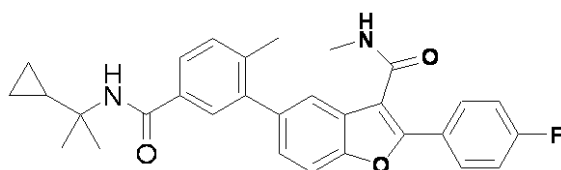


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(2-メチル-1-モルホリノプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA，開始%B = 20，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：7.64 - 8.27分（220 nmでUV検出）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 mL/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 544.38, HPLC 保持時間 = 1.503分.

【0 3 1 4】

【化 2 3 0】

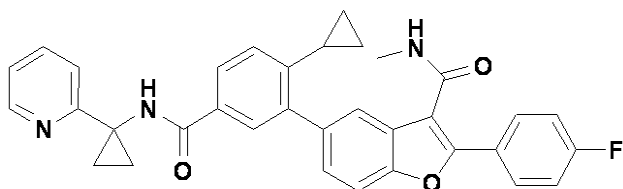


5-(5-(2-シクロプロピルプロパン-2-イルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：9.21 - 9.86分（220 nmでUV検出）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 mL/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 485.34, HPLC 保持時間 = 1.842分.

【0 3 1 5】

【化 2 3 1】



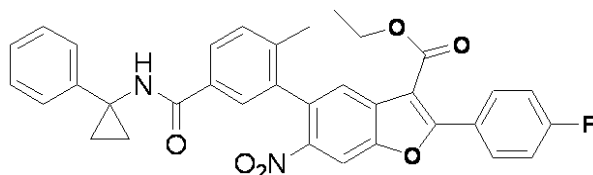
5-(2-シクロプロピル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：6.26 - 6.59分（220 nmでUV検出）。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, J = 5.19, 1H), 8.1

7 (m, 1H), 7.98 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 - 7.86 (重複したm, 2H), 7.77 (d, J = 1.53, 1H), 7.69 (dと重複したd, 1H), 7.68 (d, J = 8.24, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 7.11 (d, J = 8.55, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 546.04, HPLC 保持時間 = 1.603分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.71分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.26分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.95分.

【0316】

【化232】

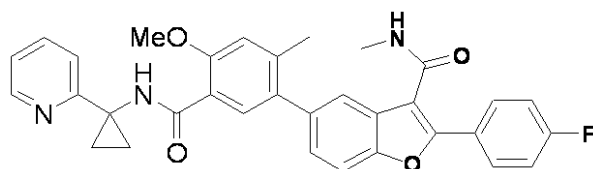


エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 579.41, HPLC 保持時間 = 2.032分.

【0317】

【化233】



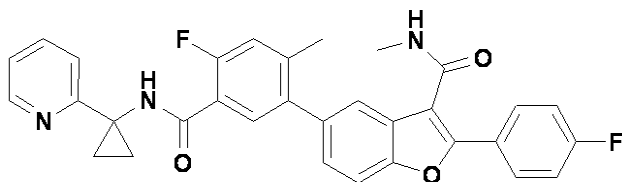
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

H₂O(0.2 mL)/THF(2 mL)混合液中の5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(62.7 mg, 0.11 mmol, クロード)、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(52.4 mg, 0.11 mmol)、MeBF₃K(20.12 mg, 0.165 mmol)、ジアセトキシパラジウム(12.35 mg, 0.055 mmol)および炭酸カリウム(76 mg, 0.550 mmol)の混合液を、N₂下において90℃で6時間30分攪拌した。該混合液を室温で終夜静置した後、MeOHで希釈し、GMFディスクを備えたWhatman 0.45 μ m PVDFを通して濾過した。該濾液を、以下の分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 90, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集:

2.26 - 2.77分 (220 nmでUV検出)を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、該生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, J = 5.80, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.96 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9.00, 1H), 7.79 (t, J = 6.56, 1H), 7.64 (d, J = 8.24, 1H), 7.58 (d, J = 1.53, 1H), 7.33 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 550.00, HPLC 保持時間 = 1.588分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.12分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.82分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.46分.

【0 3 1 8】

【化 2 3 4】

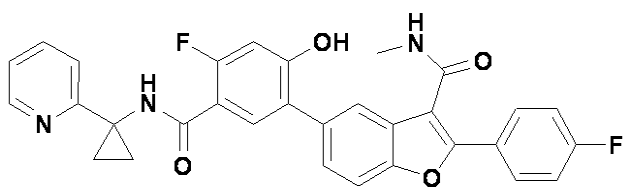


5-(4-フルオロ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより2回精製した後、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.58 - 5.94分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (d, J = 5.49, 1H), 8.26 (td, J = 7.93, 1.53, 1H), 7.97 (m, J = 9.16, 5.19, 2H), 7.79 (d, J = 8.24, 1H), 7.73 (d, J = 7.63, 1H), 7.67 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (dと重複しているm, 1H), 7.62 (d, J = 1.83, 1H), 7.35 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 7.25 (d, J = 11.90, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 538.04, HPLC 保持時間 = 1.497分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.46分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.66分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.95分.

【0319】

【化235】

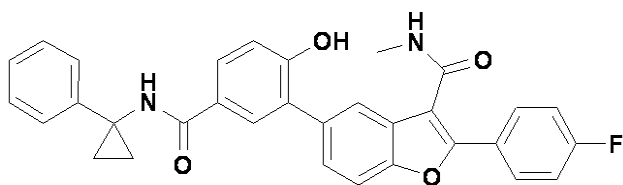


5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

5-(4-フルオロ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドの合成の間に、5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを副生成物として得た。以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより2回精製した後、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 4.16 - 4.55分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (ブロードのd, J = 3.66, 1H), 8.19 (t, J = 7.78, 1H), 7.97 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.86 (d, J = 8.54, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.24, 1H), 7.61 (ddと重複しているt, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 6.79 (d, J = 12.51, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.78 (見かけ上のs, 2H), 1.63 (見かけ上のs, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) および Waters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 540.07, HPLC 保持時間 = 1.342分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.06分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.56分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.91分.

【0320】

【化236】



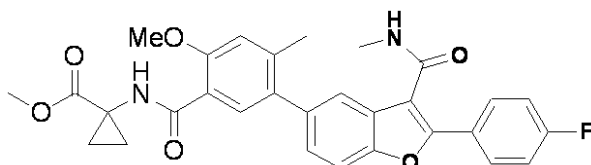
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、同様の反応から副生成物として得た。以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより2回精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.79 - 8.24分 (220 nmでUV検出)。¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.91 (d, J = 2.14, 1H), 7.88 (d, J = 1.53, 1H), 7.76 (dd, J = 8.55, 2.14, 1H), 7.65 - 7.61 (重複しているm, 2H), 7.29 - 7.27 (重複しているm, 6H), 7.16 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.55, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.35 (m, 4H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 521.28, HPLC 保持時間 = 1.695分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.84分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.71分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl, 保持時間 = 12.68分.

【0 3 2 1】

【化 2 3 7】

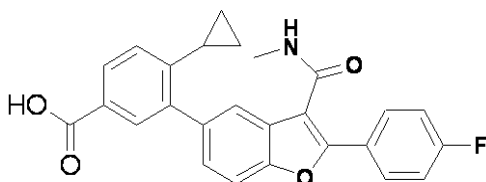


メチル 1-(5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.07 - 8.45分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.55, 1H), 7.58 (d, J = 1.22, 1H), 7.33 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.28 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 531.23, HPLC 保持時間 = 1.715分.

【0 3 2 2】

【化 2 3 8】



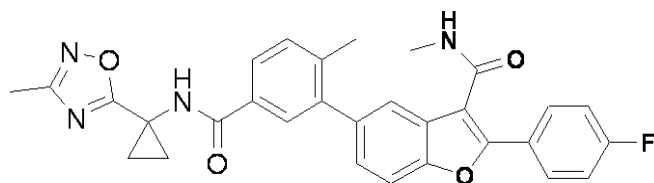
4-シクロプロピル-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

4-シクロプロピル-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を、記載と同様の方法において、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレートを用いることにより、製造した。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A =

10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 430.07, HPLC 保持時間 = 1.802分.

【0323】

【化239】



10

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

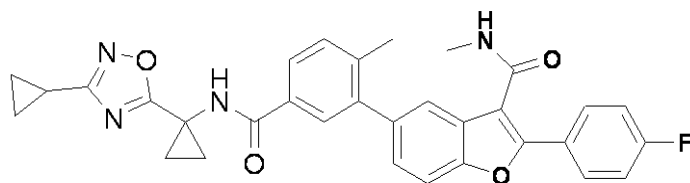
再利用可能な密閉チューブ中でN₂下において、トルエン(1 mL)中のメチル 1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート(25.3 mg, 0.051 mmol)、N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(11.23 mg, 0.152 mmol)およびK₂CO₃(41.9 mg, 0.303 mmol)の混合液を、150℃で2時間攪拌した。該混合液をエバポレートし、MeOHで希釈し、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.54 - 8.08分 (220 nmでUV検出)を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、該生成物を白色の固形物として得た(19.9 mg, 75%)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.82 (d, J = 2.14, 1H), 7.81 (重複しているm, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (d, J = 1.50, 1H), 7.44 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.28 (m, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 525.12, HPLC 保持時間 = 1.700分.

20

30

【0324】

【化240】



5-(5-(1-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

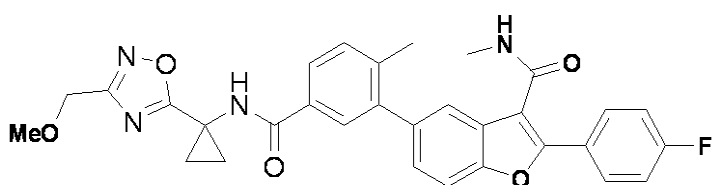
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.32 - 8.92分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.81 (d, J = 1.83, 1H), 7.80 (dと重複しているブロードのs, 1H), 7.66 (dと重複しているd, 1H), 7.64 (d, J = 1.53, 1H), 7.44 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (m, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商

50

標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 551.09, HPLC 保持時間 = 1.763分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.73分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.96分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.22分.

【0325】

【化241】

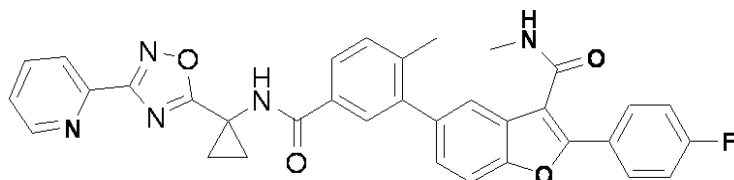


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.92 - 8.52分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.82 (d, J = 2.14, 1H), 7.81 (dと重複したt, 1H), 7.66 (dと重複したd, 1H), 7.65 (d, J = 1.83, 1H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 555.23, HPLC 保持時間 = 1.700分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.11分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.57分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.51分.

【0326】

【化242】



10

20

30

40

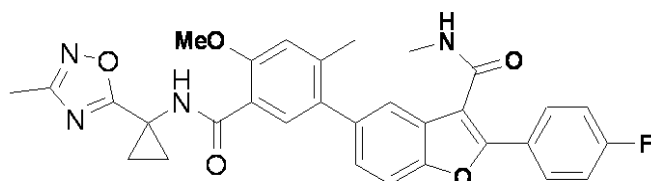
50

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(3-(ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.83 - 8.56分 (220 nmでUV検出)。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (d, J = 4.88, 1H), 8.19 (d, J = 7.93, 1H), 8.08 (td, J = 7.78, 1.53, 1H), 7.97(m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (sと重複しているm, 1H), 7.66 -7.63 (重複しているm, 3H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (m, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 588.07, HPLC 保持時間 = 1.728分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.96分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.83分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.15分.

【0 3 2 7】

【化 2 4 3】



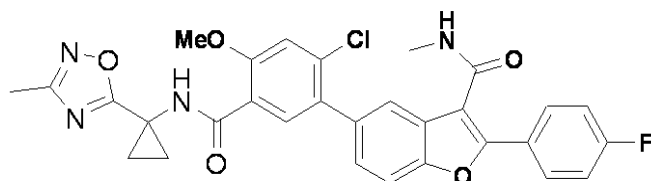
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.80 - 8.36分 (220 nmでUV検出)。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.55, 1H), 7.59 (d, J = 1.83, 1H), 7.33 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 555.10, HPLC 保持時間 = 1.723分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分,

流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.98分.
 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.98分.

【0328】

【化244】



10

5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

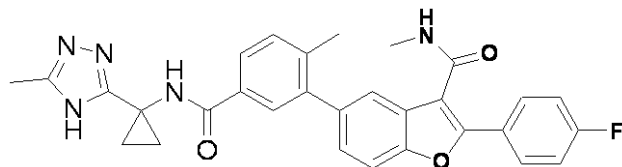
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.06 - 8.56分 (220 nmでUV検出)。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.99-7.96 (sと重複しているm, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.53, 1H), 7.64 (d, J = 8.55, 1H), 7.45 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 575.08, HPLC 保持時間 = 1.752分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.23分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.39分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.49分.

20

30

【0329】

【化245】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

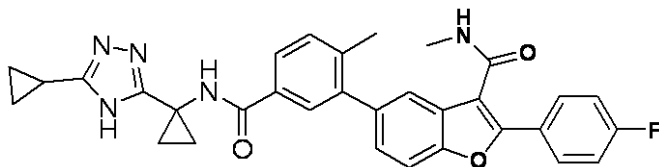
再利用可能な密閉チューブ中で N_2 下において、n-BuOH(1 mL)中の5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(33.8 mg, 0.072 mmol)、アセトヒドラジド(16.07 mg, 0.217 mmol)および K_2CO_3 (9.99 mg, 0.072 mmol)の混合液を、150℃で4時間攪拌した。該混合液をMeOHで希釈し、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 =

50

12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.93 - 6.53分 (220 nmでUV検出)を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、該生成物をTFA溶媒和物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (m, $J = 8.85$, 5.49, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.85 (sと重複したm, $J = 1.83$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.55$, 1H), 7.64 (d, $J = 1.22$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.63$, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.39$, 1.68, 1H), 7.29 (t, $J = 8.70$, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 524.23, HPLC 保持時間 = 1.545分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.80分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.13分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3, 保持時間 = 11.87分.

【0 3 3 0】

【化 2 4 6】

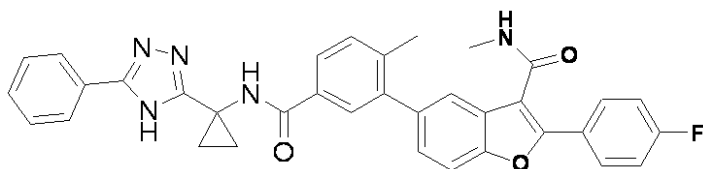


5-(5-(1-(5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.05 - 8.58分 (220 nmでUV検出)を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、該生成物をTFA溶媒和物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (m, $J = 8.85$, 5.19, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (sと重複しているdd, $J = 1.83$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.24$, 1H), 7.64 (d, $J = 1.53$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.63$, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.39$, 1.68, 1H), 7.29 (t, $J = 8.85$, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.11 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 500.00, HPLC 保持時間 = 1.598分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.45分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.81分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl, 保持時間 = 15.29分.

【0331】

【化247】

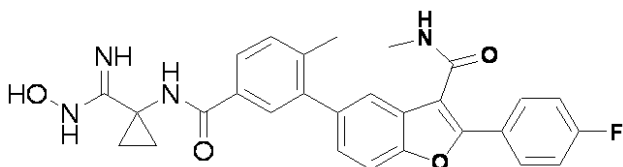


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(5-フェニル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.48 - 7.03分 (20 nmでUV検出)を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、該生成物をTFA溶媒和物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.99 - 7.95 (重複しているm, 4H), 7.88 - 7.85 (重複しているm, 2H), 7.67 - 7.65 (重複しているm, 2H), 7.49 - 7.45 (重複しているm, 3H), 7.44 (d, J = 7.93, 1H), 7.39 (dd, J = 8.55, 1.53, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 585.89, HPLC 保持時間 = 1.765分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.85分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.81分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl, 保持時間 = 13.04分.

【0332】

【化248】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

エタノール(1.5 mL)中の5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(43.5 mg, 0.093 mmol)の混合液に、室温で N_2 において、ヒドロキシルアミン塩酸塩(12.93 mg, 0.186 mmol)、続いて Et_3N (0.039 mL, 0.279 mmol)を加えた。該混合液を、還流(115 $^\circ\text{C}$)で約4時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、エバポレートした。残渣を、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 501.13, HPLC 保持時間 = 1.385分.

【0333】

10

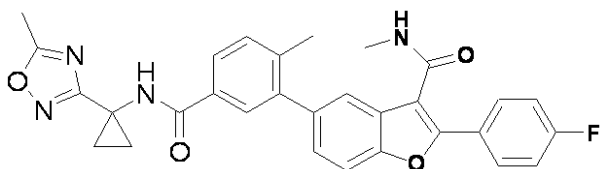
20

30

40

50

【化 2 4 9】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

ピリジン(0.5 mL, 6.18 mmol)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.5 mg, 0.093 mmol, クルード)の混合液に、室温でN₂において、塩化アセチル(0.020 mL, 0.279 mmol)を加えた。該混合液を、115℃で約2時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、MeOHで希釈し、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.64 - 7.95分 (220 nmでUV検出)。画分を合わせてエバポレートした後、残渣を得て、プレパラティブTLC、10% MeOH/CH₂Cl₂、2つの20 cm x 20 cm x 0.5 mmプレート、によりさらに精製した。R_f 約0.67 (10% MeOH/CH₂Cl₂)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.80 ((sと重複したm, J = 2.14, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (d, J = 1.22, 1H), 7.43 (d, J = 8.55, 1H), 7.36 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (m, J = 8.70, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 525.07, HPLC 保持時間 = 1.682分。島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.67分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.22分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HC

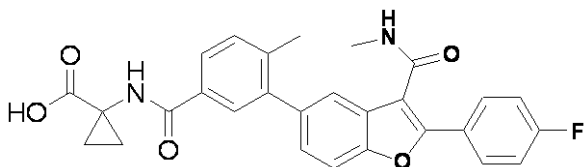
10

20

30

【0 3 3 4】

【化 2 5 0】



40

1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボン酸

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (sと重複しているm, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.64 (d, J = 1.22, 1H), 7.42 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B =

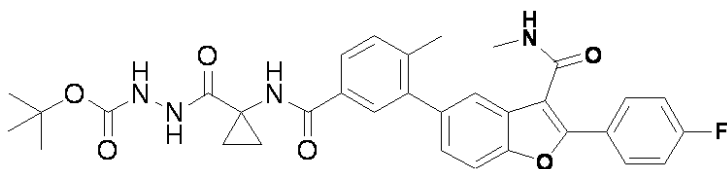
50

0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 487.27, HPLC 保持時間 = 1.625分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.38分; XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.43分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3, 保持時間 = 10.67分.

10

【0335】

【化251】



tert-ブチル 2-(1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボキシレート

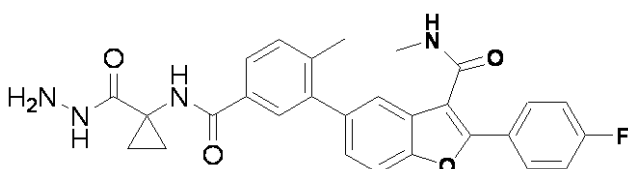
室温でN₂下において、DMF(1 mL)中の1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボン酸(41.6 mg, 0.086 mmol)、tert-ブチル ヒドラジンカルボキシレート(16.95 mg, 0.128 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(54.9 mg, 0.171 mmol)の混合液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.060 mL, 0.342 mmol)を加えた。該混合液を室温で19時間攪拌した。該混合液に5 mlのH₂Oを加えた。該白色の沈殿物を濾過し、3 x 2 mlのH₂Oで洗浄し、乾燥させ(33.1 mg)、さらなる精製は行わずに用いた。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; HPLC 保持時間 = 1.750分.

20

30

【0336】

【化252】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(ヒドラジンカルボニル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

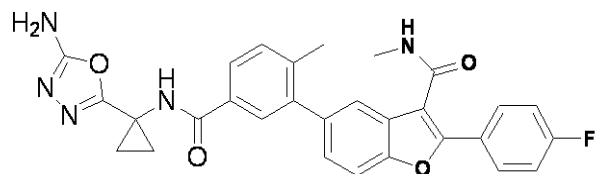
室温でN₂下において、丸底フラスコ中のtert-ブチル 2-(1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボキシレート(33.1 mg, 0.055 mmol)に、HCl(1 mL, 4.00 mmol, 4 M/1,4-ジオキサン)を加えた。該混合液を室温で4時間攪拌した。該混合液をエバポレートし、該クルードな塩酸塩をさらなる精製は行わずに用いた。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 501.06, HPLC 保持時間 = 1.483分.

40

【0337】

50

【化 2 5 3】

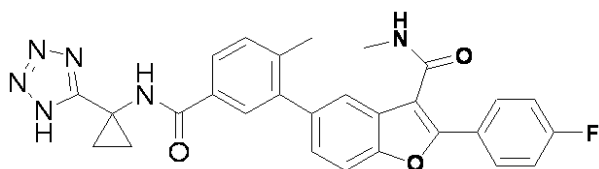


5-(5-(1-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

室温で、1,4-ジオキサン(1 ml)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(ヒドラジンカルボニル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド、塩酸塩(29.5 mg, 0.055 mmol, クルード)の混合液に、シアン酸ブロミド(cyanic bromide)(58.3 mg, 0.550 mmol)/アセトニトリル(0.5 mL)溶液を加え、次いで飽和NaHCO₃(0.1 ml)水溶液を加えた。該混合液を、室温で約5時間攪拌した。該混合液に0.3 mlの1N HClを加え、MeOHで希釈し、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.53 - 7.18分(220 nmでUV検出)を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して、該生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (dd, J = 8.55, 5.19, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.80 ((sと重複したm, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.55, 1H), 7.37 (dd, J = 8.24, 1.22, 1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 526.05, HPLC 保持時間 = 1.577分. 島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.23分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.39分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.04分.

【0 3 3 8】

【化 2 5 4】



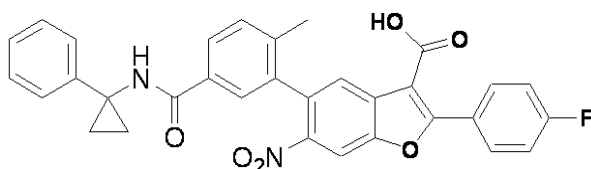
5-(5-(1-(1H-テトラゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

室温でN₂下において、DMF(1 mL)中の5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(25.1 mg, 0.054 mmol)の混合液に、塩化アンモニウム(8.62 mg, 0.161 mmol)、次いでアジ化ナトリウム(6.98 mg, 0.107 mmol)を加えた。該混合液を120℃で約4時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、別の18 mgのNH₄Cl、次いで14 mgのNaN₃を加えた。該混合液を120℃で14.5時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、別の26 mgのNH₄Cl、続いて21 mgのNaN₃

を加えた。該混合液を、120℃で24時間、再度攪拌した。該混合液を室温に冷却し、MeOHで希釈し、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.82 - 7.27分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.85 (d, J = 1.22, 1H), 7.84 (dd 重複している with d, J = 1.83, 1H), 7.67 (d, J = 8.24, 1H), 7.65 (d, J = 1.22, 1H), 7.45 (d, J = 7.63, 1H), 7.39 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 511.28, HPLC 保持時間 = 1.595分。島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.10分; XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.23分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3, 保持時間 = 10.58分。

【0339】

【化255】

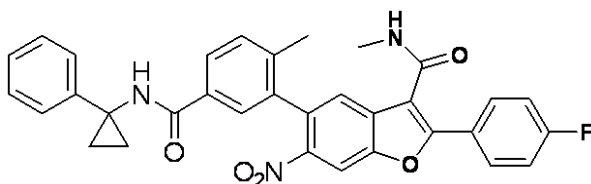


2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレートを加水分解することにより製造した。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 551.34, HPLC 保持時間 = 1.895分。

【0340】

【化256】



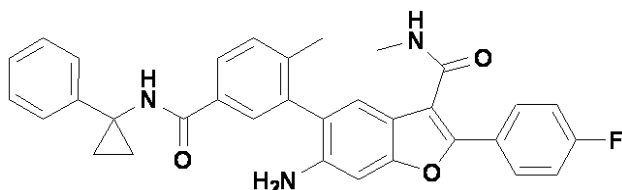
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド

記載の条件下において2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸とメチルアミン塩酸塩とをカップリングさせることにより製造した。島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWat

ers MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m，C18，3.0 x 50 mm；(ES+) m/z (M+H)⁺ = 564.36，HPLC 保持時間 = 1.768分。

【0341】

【化257】



10

6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：6.17 - 6.79分（220 nmでUV検出）を用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後、H₂および触媒として5% Pd/C(2:5 DMF/EtOAc，室温)を用いた2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドの還元から、TFA塩として得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (dd, J = 8.09, 1.98, 1H), 7.74 (d, J = 1.83, 1H), 7.50 (d, J = 7.93, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (重複しているm, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (m, 4H). 島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 4 ml/分，カラム：XTERRA（登録商標）MS 7 μ m，C18，3.0 x 50 mm；(ES+)

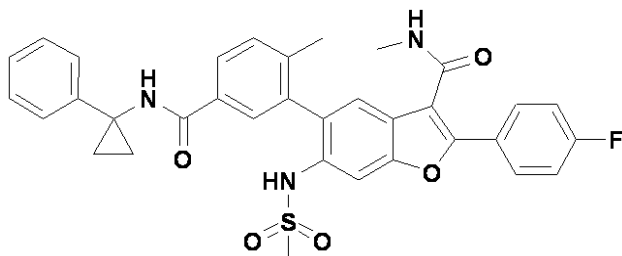
20

m/z (M+H)⁺ = 534.26，HPLC 保持時間 = 1.563分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18，3.5 μ m，4.6 x 150 mm，保持時間 = 11.58分；XBridge phenyl 3.5 μ m，4.6 x 150 mm，保持時間 = 4.96分（開始%B = 50）。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，開始%B = 10，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl，保持時間 = 15.09分。

30

【0342】

【化258】



40

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

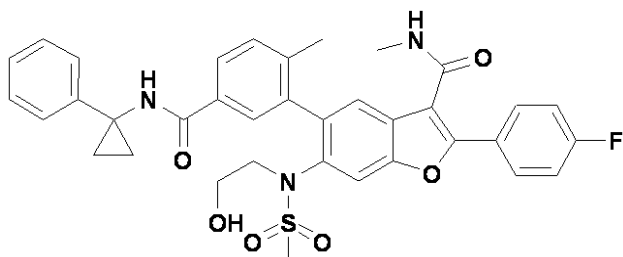
N₂下において室温で、ClCH₂CH₂Cl(1 ml)中の6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチ

50

ル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(53.3 mg, 0.100 mmol)(クルード)の混合液に、ピリジン(0.024 mL, 0.30 mmol)を加えた。次いで、該混合液にメタンスルホニクロリド(22.88 mg, 0.200 mmol)/ClCH₂CH₂Cl(0.3 ml)溶液を加え、約22時間撹拌した。該混合液をMeOHで希釈し、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した：溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.75 - 7.37分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.85 (dd, J = 8.09, 1.98, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.53, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.93, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (重複しているm, 5H), 7.29 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.35 (見かけ上のd, 4H)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA A(登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 612.34, HPLC 保持時間 = 1.583分。島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.48分; XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.24分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeOH-95% H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95% MeOH-5% H₂O-10 mM NH₄HC O₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl, 保持時間 = 11.46分。

【0343】

【化259】



2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

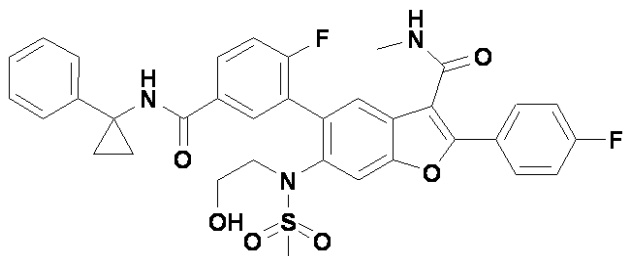
(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(K₂CO₃, DMF 55°C)を用いて2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミドをアルキル化した後、HCl/1,4-ジオキサンを用いて室温で脱保護して、2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを製造した。以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した：溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.32 - 6.81分 (220 nmでUV検出)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA(登録商標) MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)

⁺ = 656.06, HPLC 保持時間 = 1.563分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.05分; XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.38分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.42分.

【0344】

10

【化260】



5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

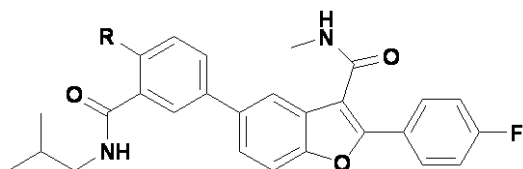
20

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 30, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.06 - 8.30分 (220 nmでUV検出). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより, LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: XTERRA (登録商標) MS 7 μm , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 660.50, HPLC 保持時間 = 1.530分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.68分; XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.18分.

30

【0345】

【化261】



40

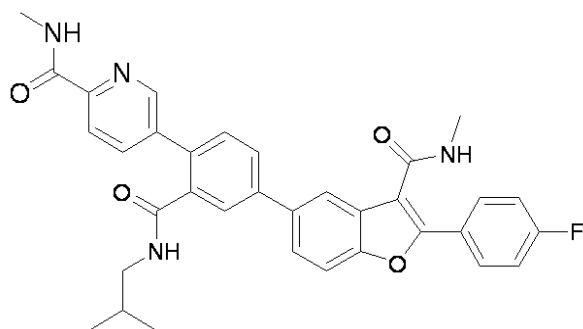
一般的な方法:BIOTAGE (登録商標) マイクロ波用バイアル(2-5 mL)に、乾燥1,4-ジオキサン(1 mL)中の5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.075 mmol, 1当量)かもしくは4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-(イソブチルカルバモイル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.075 mmol, 1当量)を加え、ならびに、所望のボロン酸(0.150 mmol, 2当量)、リン酸三カリウム(0.300 mmol, 52.3 mg)/水(0.2 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)ホスフィン(S-Phos)(6.16 mg, 0.015 mmol)、そして最後に酢酸パラジウム(II)(3.37 mg, 0.015 mmol)/1,4-ジ

50

オキサン(0.5 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュした後、蓋をし、BIOTAGE (登録商標) マイクロ波中に、150℃にて10分間、設置した。溶媒をThermo/Savant SPEEDVAC (登録商標) で除去し、粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いたプレパラティブHPLCにより、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30x100 mmカラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を有するチューブを、Thermo/Savant SPEEDVAC (登録商標) において終夜エバポレートした。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B (B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B (B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド) を用いて決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B (B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド) を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。Rtは、分でのLC 保持時間を表す。全てのNMRスペクトルは重NMR溶媒を用いて室温にて記録した。

【0 3 4 6】

【化 2 6 2】

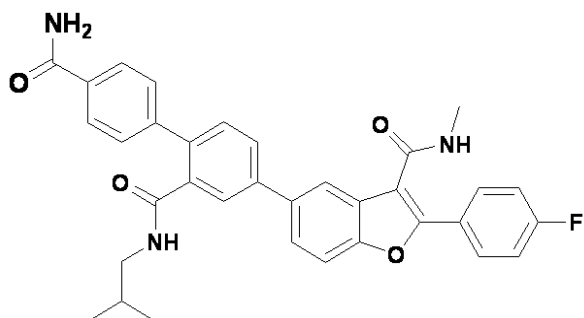


5-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルピコリンアミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.75 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.63 - 1.71 (m, 1 H), 2.93 (d, J=5 Hz, 6 H), 3.00 (t, J=6 Hz, 2 H), 7.23 (t, J=9 Hz, 2 H), 7.37 (t, J=6 Hz, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 7.98 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 3 H), 8.30 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=2 Hz, 1 H). LCMS 保持時間 2.125分, m/z 579.32 (M+H), HPLC 保持時間 8.594分(Sunfire C18), 98.7% 純度および11.276分(Gemini C18), 100% 純度.

【0 3 4 7】

【化 2 6 3】



10

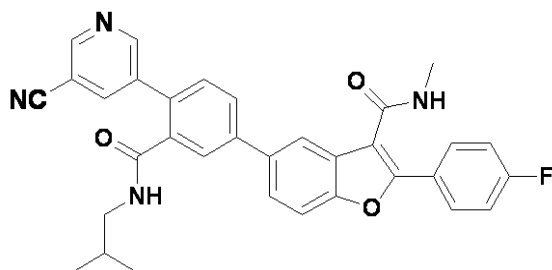
4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-イソブチルビフェニル-2,4'-ジカルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) δ ppm 0.81 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 3.00 (d, $J=4.77$ Hz, 3 H), 3.06 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.57 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.78 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 7.94 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 8.10 - 8.14 (m, 2 H), 8.20 (t, $J=5.77$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H). LCMS 保持時間 2.020分, m/z 564.25 ($M+H$). HPLC 保持時間 8.224分(Sunfire C18), 98.2% 純度および11.098分(Gemini C18), 98.3% 純度.

【 0 3 4 8】

20

【化 2 6 4】



5-(4-(5-シアノピリジン-3-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.82 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.74 - 1.80 (m, 1 H), 2.93 (d, $J=4.52$ Hz, 3 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.55 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.83 - 7.92 (m, 2 H), 8.04 - 8.15 (m, 3 H), 8.20 (t, $J=2.13$ Hz, 1 H), 8.85 (dd, $J=13.93, 2.13$ Hz, 2 H). LCMS 保持時間 2.278分, m/z 547.23 ($M+H$). HPLC 保持時間 9.246分(Sunfire C18), 96.0% 純度および11.343分(Gemini C18), 98.6% 純度.

【 0 3 4 9】

該カップリングに対する別のアプローチ。小さなサイズのマイクロ波用バイアルに、5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(47.9 mg, 0.1 mmol)、BuOH(2 mL)、ボロン酸/エステル(0.150 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(19.07 mg, 0.040 mmol)、リン酸三カリウム(85 mg, 0.400 mmol)、そして最後にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(18.31 mg, 0.020 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、12分間、マイクロ波加熱(130°C)で処理した。ブタノールを窒素気流下において除去し、該粗生成物を、DMF(1.8 mL)中に溶解させ、ELS(エバポレーティブ光散乱)検出器を備えたDIONEX(登録商標)プレパラティブHPLCシステムを用いたプレパラティブHPLCにより精製した。Waters XBridge 19x200mm 5 μ m C18カラムを、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは10mM酢酸アンモニウムを含有す

40

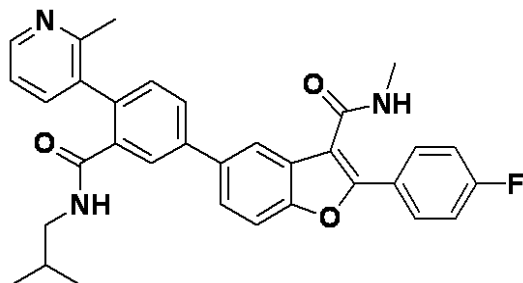
50

るHPLCグレードの水であって、溶媒Bは100%アセトニトリルであった)とともに、流速25 mL/分で30分での30-95%Bのグラジエントにて、用いた。LCMSは、Waters ZQ (ESCI使用) 質量分析器を用いて、SUPELCO (登録商標) Ascentis Express 3 μ m C18 4.5 x 50mmカラムで、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム (ここで溶媒Aは、5%アセトニトリル, 95%HPLCグレードの水 (10mM酢酸アンモニウムを含有) であって、溶媒Bは95%アセトニトリル, 5%HPLCグレードの水 (10mM酢酸アンモニウムを含有) であった)を用いて、2mL/分にて8分で0-100%Bのグラジエントおよび1分のホールドにて、行った。

【0350】

【化265】

10



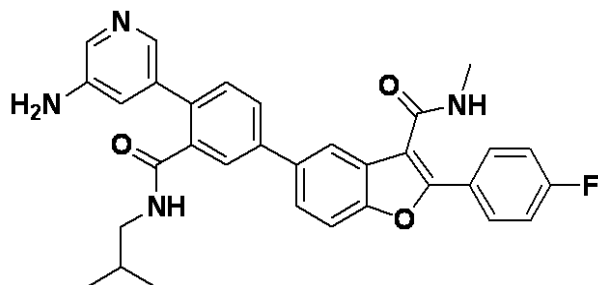
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

LCMS m/z 535.90 (M+H), 保持時間 4.89分, 100% 純度.

【0351】

【化266】



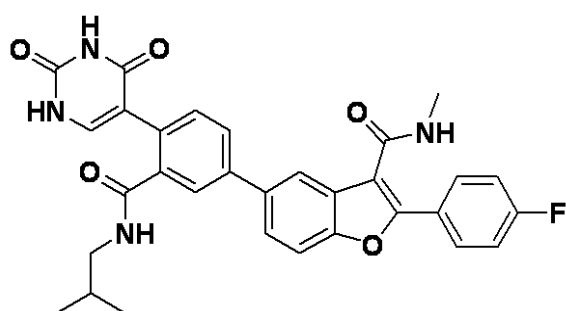
30

5-(4-(5-アミノピリジン-3-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 536.96 (M+H), 保持時間 4.37分, 100% 純度.

【0352】

【化267】



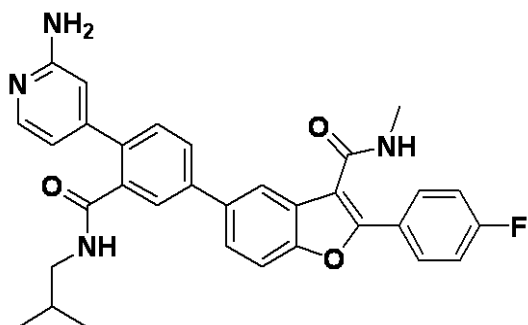
40

5-(4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 554.94 (M+H), 保持時間 3.88分, 100% 純度.

【0353】

【化 2 6 8】



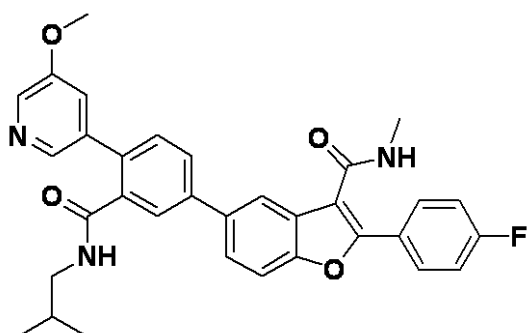
10

5-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 536.97 (M+H), 保持時間 4.55分, 100% 純度.

【0 3 5 4】

【化 2 6 9】



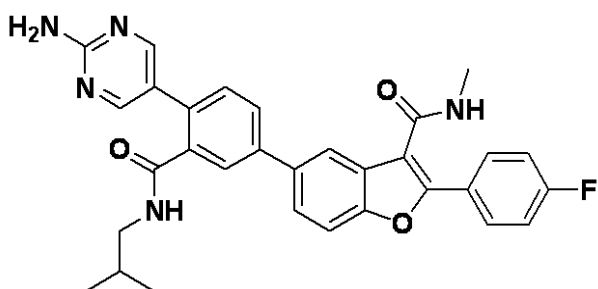
20

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 551.96 (M+H), 保持時間 4.97分, 89% 純度.

【0 3 5 5】

【化 2 7 0】



30

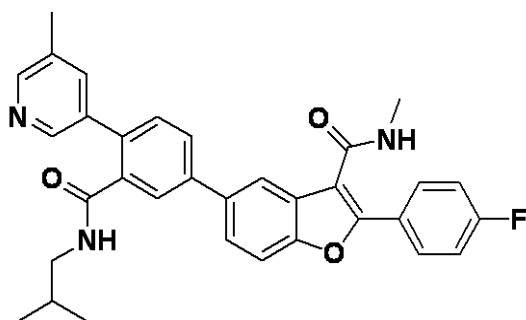
5-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 537.97 (M+H), 保持時間 4.23分, 96% 純度.

【0 3 5 6】

40

【化 2 7 1】



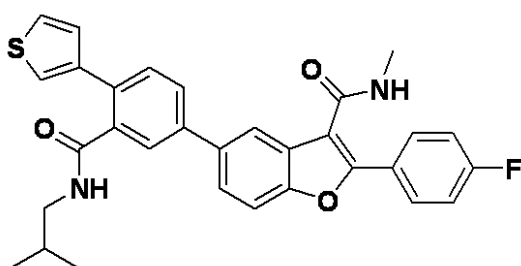
10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 535.95 (M+H), 保持時間 4.99分, 100% 純度.

【0 3 5 7】

【化 2 7 2】



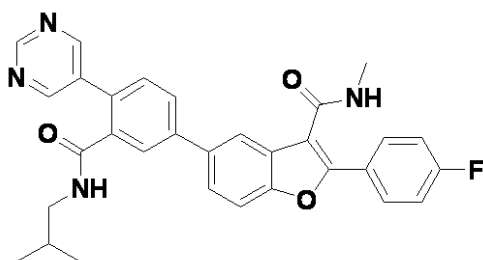
20

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(チオフェン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 526.96 (M+H), 保持時間 5.83分, 74% 純度.

【0 3 5 8】

【化 2 7 3】



30

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津プレパラティブHPLCを用いることにより、CH₃CN/水/TFA（ここで溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、Waters Sunfire 5u C18 30x100mmカラムで、10分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。精製後のLC/MSデータを、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)で、220nmにて、以下の一連の条件を用いて得た：Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (

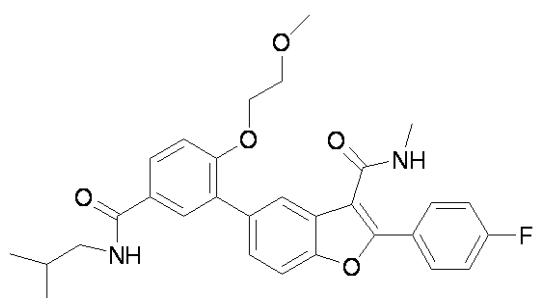
40

50

A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリルのグラジエントおよび10分のホールド)を用いて決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.76 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 2.87 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 2.96 (t, J=6.27 Hz, 2 H), 7.39 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.77 - 7.87 (m, 3 H), 7.91 - 8.07 (m, 4 H), 8.47 - 8.60 (m, 2 H), 8.81 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H). LCMS m/z 523.22 (M+H), 保持時間 2.052分. HPLC 保持時間 8.908分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および11.353分 (Gemini C18), 98.6% 純度.

【0359】

【化274】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

小さなマイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (33 mg, 0.072 mmol)、テトラヒドロフラン (2 mL)、トリフェニルホスフィン (37.6 mg, 0.143 mmol)、2-メトキシエタノール (0.011 mL, 0.139 mmol)、およびジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート (33.0 mg, 0.143 mmol)を加えた。該バイアルをクリンプさせ (crimp)、100°Cで10分間加熱した。室温に戻した後、テトラヒドロフランを、窒素気流下において除去した。該粗生成物を2mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 30 x 100mmカラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび40 mL/分の流速ならびに10分のホールドにて、精製した。所望の物質を乾固するまで濃縮した。得られた白色の固形物 (41%収率)を高真空下に設置した後、最終分析を行った。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50 mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグ

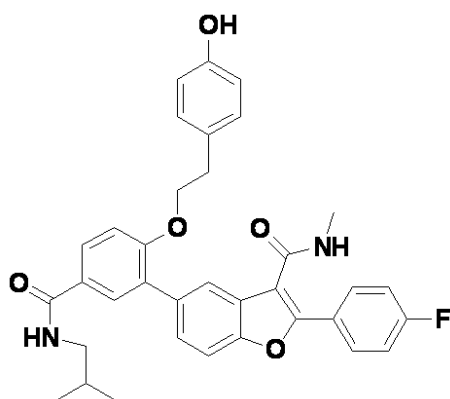
ラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた重溶媒に相対的なppmで報告した。結合定数はヘルツで報告した。ピーク多重度は以下の略語を用いて報告した: s (1重線)、d (2重線)、dd (2重の2重線)、t (3重線)、m (多重線)、br (ブロード)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (d, J = 6.53 Hz, 6 H), 1.35 - 1.40 (m, 3 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 2.97 - 3.10 (m, 3 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 2 H), 4.25 - 4.34 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.91 (dd, J = 8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 8.00 - 8.09 (m, 2 H), 8.48 (br. s., 1 H). LCMS m/z 519.25 (M+H), 保持時間 2.292分。HPLC (Sunfire C18) 保持時間 10.054分, 96 %純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 11.846分, 97% 純度.

【0360】

エーテル結合化合物のさらなる実施例を以下に示す。該化合物は、上記と同じ方法で合成した。溶媒(テトラヒドロフラン)を窒素気流下において除去し、該粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、ELS(エバポレーティブ光散乱)検出器を備えたDIONEX(登録商標)プレパラティブHPLCシステムを用いてプレパラティブHPLCにより精製した。SUPELCO(登録商標) Ascentis 5 μm C18 21.2 x 250mmカラムは、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは10mM酢酸アンモニウムを含有する99.9%HPLCグレードの水であって、溶媒Bは100%アセトニトリルであった)とともに、20mL/分にて20分で30-95%Bのグラジエントおよび2.5分のホールドにて用いた。LCMSは、Waters ZQ(ESCI使用)質量分析器を用いて、SUPELCO(登録商標) Ascentis Express 3 μm C18 4.5 x 50mmカラムで、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル, 95%HPLCグレードの水(10mM酢酸アンモニウム含有)であって、溶媒Bは95%アセトニトリル, 5%HPLCグレードの水(10mM酢酸アンモニウム含有)であった)を用いて、2mL/分にて8分で0-100%Bのグラジエントおよび1分ホールドにて行った。NMRスペクトルは、Varian 600MHzフローズペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた75%DMSO-d₆/25%-CDCl₃(v/v)溶媒に相対的なppmで報告した。

【0361】

【化275】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(4-ヒドロキシフェネトキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆/-CDCl₃) δ ppm 0.88 (d, J=7.03 Hz, 6 H), 1.85 (ddd, J=13.33, 6.59, 6.44 Hz, 1 H), 2.77 - 2.94 (m, 5 H), 3.08 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 4.20 (t, J=6.44 Hz, 2 H), 6.59 - 6.68 (m, 2 H), 6.98 (d, J=8.20 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=8.79 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.81 - 7.91 (m, 2 H), 8.00 (dd, J=8.20, 5.27 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=4.10 Hz, 1 H). LCMS m/z 581.48 (M+H), 保持時間 5.30分, 90% 純度.

【0362】

10

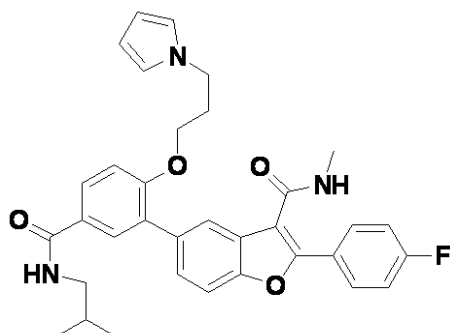
20

30

40

50

【化 2 7 6】



10

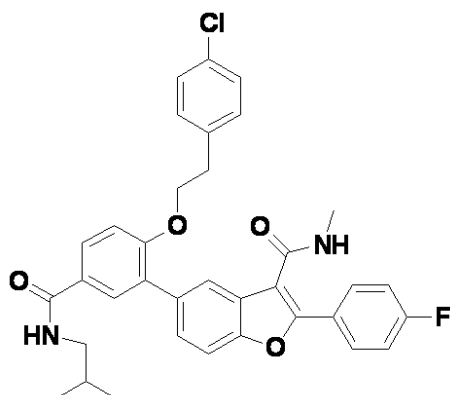
5-(2-(3-(1H-ピロール-1-イル)プロポキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 2.79 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.09 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 3.90 - 4.01 (m, 4 H), 5.94 (s, 2 H), 6.61 (s, 2 H), 7.08 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.97 (dd, $J=8.50, 5.57$ Hz, 2 H), 8.32 - 8.42 (m, 2 H). LCMS m/z 568.47 (M+H), 保持時間 5.98分, 100% 純度.

【0 3 6 3】

【化 2 7 7】

20



30

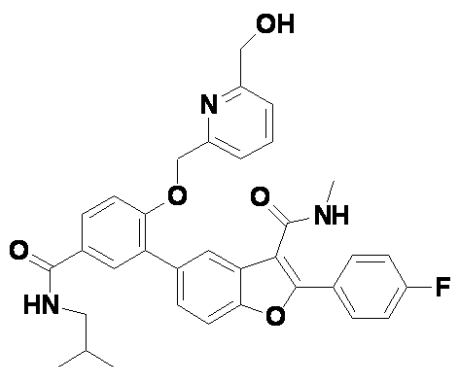
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(4-クロロフェネトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.88 (d, $J=7.03$ Hz, 6 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 2.84 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 2.96 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 3.08 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 4.26 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 3 H), 7.58 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.00 (dd, $J=8.50, 5.57$ Hz, 2 H), 8.33 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H). LCMS m/z 599.47 (M+H), 保持時間 6.52分, 92% 純度.

40

【0 3 6 4】

【化 2 7 8】



10

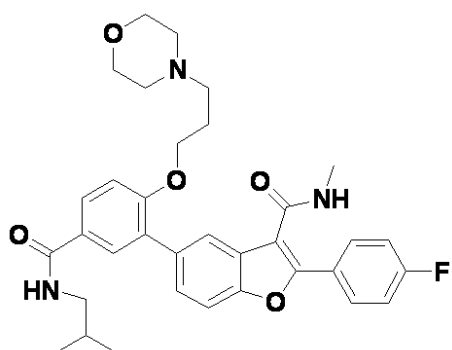
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-((6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.82 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.09 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.24 (t, $J=9.37$ Hz, 2 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 7.75 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.36 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 8.40 (d, 1 H). LCMS m/z 582.48 (M+H), 保持時間 4.57分, 93% 純度.

【 0 3 6 5】

20

【化 2 7 9】



30

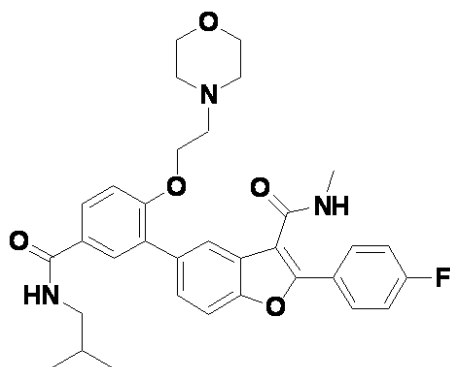
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=7.03$ Hz, 6 H), 1.77 - 1.91 (m, 3 H), 2.23 - 2.43 (m, 6 H), 2.84 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.08 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 3.53 (br. s., 4 H), 4.09 (t, $J=5.86$ Hz, 2 H), 7.14 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J=9.37$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.98 (dd, $J=7.91, 5.57$ Hz, 2 H), 8.31 - 8.43 (m, 2 H). LCMS m/z 588.40 (M+H), 保持時間 4.05分, 98.7% 純度.

【 0 3 6 6】

40

【化 2 8 0】



10

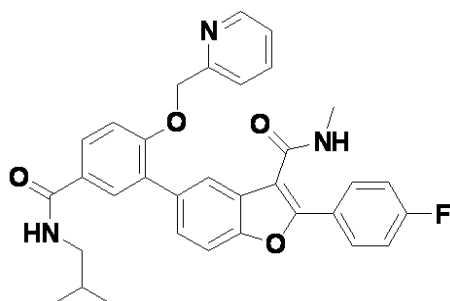
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 4 H), 2.64 (t, $J=5.57$ Hz, 2 H), 2.84 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.08 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 3.52 (t, $J=4.39$ Hz, 4 H), 4.17 (t, $J=5.57$ Hz, 2 H), 7.16 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 7.98 (dd, $J=8.20, 5.86$ Hz, 2 H), 8.35 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H), 8.38 (d, 1 H). LCMS m/z 574.35 (M+H), 保持時間 3.95分, 100% 純度.

20

【 0 3 6 7】

【化 2 8 1】



30

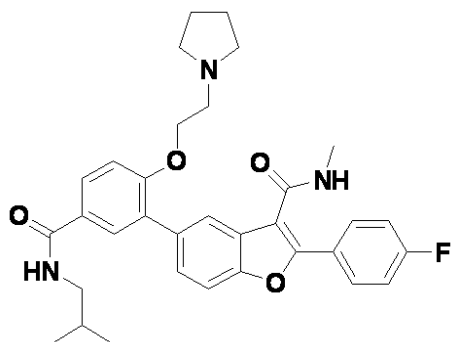
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=7.03$ Hz, 6 H), 1.82 - 1.91 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 3 H), 3.09 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.33 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.76 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.99 (dd, $J=8.50, 5.57$ Hz, 2 H), 8.35 - 8.44 (m, 2 H), 8.53 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H). LCMS m/z 552.29 (M+H), 保持時間 4.29分, 100% 純度.

【 0 3 6 8】

40

【化 2 8 2】



10

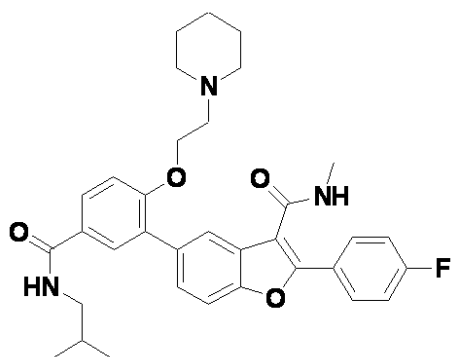
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.64 (br. s., 4 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.47 (br. s., 4 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 2.84 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.08 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 4.16 (t, $J=5.27$ Hz, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.98 (dd, $J=8.20, 5.27$ Hz, 2 H), 8.31 - 8.43 (m, 2 H). LCMS m/z 558.37 (M+H), 保持時間 3.52分, 100% 純度.

【 0 3 6 9】

20

【化 2 8 3】



30

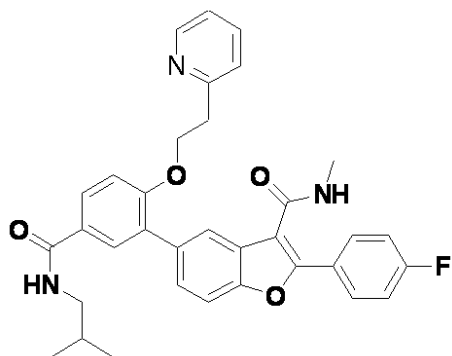
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.32 - 1.38 (m, 2 H), 1.38 - 1.43 (m, 2 H), 1.44 - 1.52 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 2.32 - 2.45 (m, 4 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.84 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.08 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 4.10 - 4.20 (m, 2 H), 7.16 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.61 (q, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.98 (dd, $J=8.20, 5.86$ Hz, 2 H), 8.31 - 8.44 (m, 2 H). LCMS m/z 572.37 (M+H), 保持時間 3.89分, 95.4% 純度.

【 0 3 7 0】

40

【化 2 8 4】



10

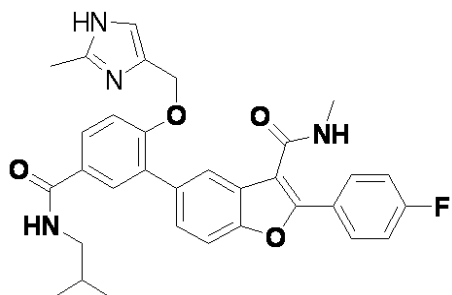
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.88 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.84 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 3.08 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 3.21 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 4.47 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 7.20 (dd, $J=19.92$, 8.20 Hz, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 4 H), 7.50 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 3 H), 8.00 (d, $J=8.50$, 5.57 Hz, 2 H), 8.34 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H), 8.51 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H). LCMS m/z 566.34 (M+H), 保持時間 4.32分, 100% 純度.

【0 3 7 1】

20

【化 2 8 5】



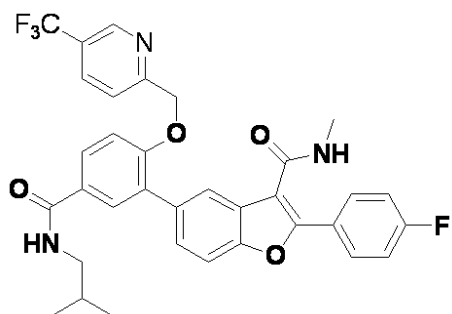
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.85 (dd, $J=12.01$, 6.74 Hz, 1 H), 2.14 - 2.38 (m, 3 H), 2.81 - 2.88 (m, 3 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 5.00 (s, 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 7.32 (t, $J=9.08$ Hz, 2 H), 7.50 - 7.68 (m, 2 H), 7.70 (d, $J=6.44$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=4.10$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J=11.7$ 2 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 1 H), 8.34 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H). LCMS m/z 555.34 (M+H), 保持時間 3.57分, 93.3% 純度.

【0 3 7 2】

30

【化 2 8 6】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

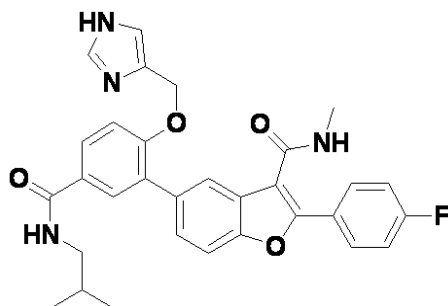
40

50

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.90 (d, $J=7.03$ Hz, 6 H), 1.82 - 1.92 (m, 1 H), 2.79 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 3.09 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.27 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.34 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 7.62 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 7.71 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 3 H), 8.16 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.39 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 8.44 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H). LCMS m/z 620.32 (M+H), 保持時間 5.09分, 97.9% 純度.

【0373】

【化287】



10

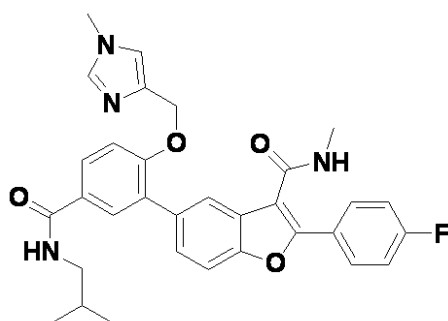
5-(2-((1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 541.29 (M+H), 保持時間 3.51分, 100% 純度.

20

【0374】

【化288】



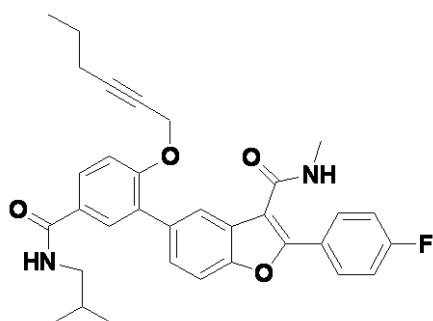
30

2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.88 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.83 (dt, $J=13.48, 6.74$ Hz, 1 H), 2.84 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 3.06 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.74 (d, $J=14.65$ Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.99 (dd, $J=8.20, 5.27$ Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.39 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H). LCMS m/z 555.35 (M+H), 保持時間 4.11分, 100% 純度.

【0375】

【化289】



50

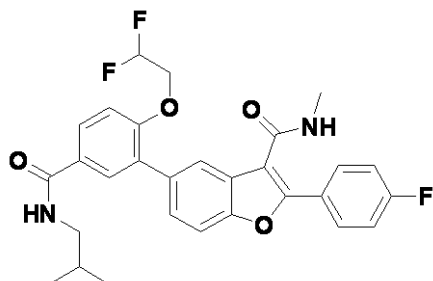
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(ヘキサ-2-イニルオキシ (ynyloxy))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.83 - 0.97 (m, 9 H), 1.36 - 1.48 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 2.16 (t, $J=6.74$ Hz, 2 H), 2.84 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 3.09 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 4.82 (br. s., 2 H), 7.23 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.51 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.99 (dd, $J=8.20, 5.27$ Hz, 2 H), 8.36 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=4.10$ Hz, 1 H). LCMS m/z 541.35 (M+H), 保持時間 5.20分, 95.3% 純度.

【0376】

【化290】

10



5-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

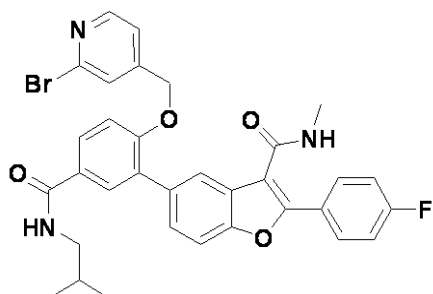
20

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.86 (dt, $J=13.48, 6.74$ Hz, 1 H), 2.84 (d, $J=4.10$ Hz, 3 H), 3.09 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H), 4.39 (td, $J=14.35, 2.93$ Hz, 2 H), 6.15 - 6.40 (m, 1 H), 7.23 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.99 (dd, $J=8.20, 5.27$ Hz, 2 H), 8.35 - 8.44 (m, 2 H). LCMS m/z 525.27 (M+H), 保持時間 4.44分, 97.4% 純度.

【0377】

【化291】

30



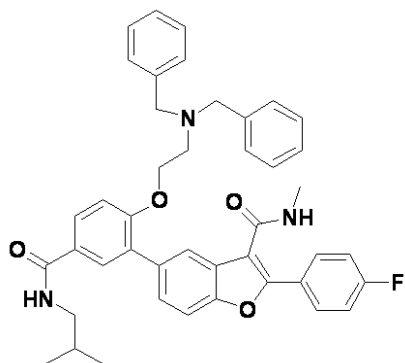
5-(2-((2-ブロモピリジン-4-イル)メトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-d}_6/-\text{CDCl}_3$) δ ppm 0.89 (d, $J=6.44$ Hz, 6 H), 1.81 - 1.91 (m, 1 H), 2.82 (d, $J=4.69$ Hz, 3 H), 3.09 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.21 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.33 (t, $J=8.50$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J=4.69$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.61 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.89 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.99 (dd, $J=8.20, 5.27$ Hz, 2 H), 8.32 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=4.69$ Hz, 2 H). LCMS m/z 630.26 (M+H), 保持時間 4.71分, 98.4% 純度.

【0378】

【化 2 9 2】



10

5-(2-(2-(ジベンジルアミノ)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

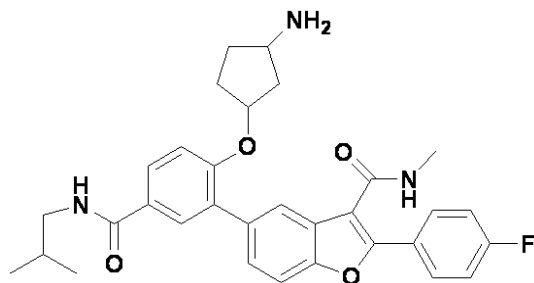
精製後のLC/MSデータを、220nmにて島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において、以下の一連の条件を用いて得た： Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50 mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters XBridge p
henyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (wi
th a 1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸
水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アン
モニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド) を用い
て決定した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録し
た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.96 (d, J = 6.53 Hz, 6 H), 1.83 - 2.07 (m,
1 H), 2.81 (t, J = 5.40 Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.19 (d, J = 7.03 Hz, 2 H), 3.5
3 (s, 4 H), 4.10 (t, J = 5.40 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J
= 5.52, 3.01 Hz, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 8 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.41 - 7.47 (
m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 2.26 Hz, 1 H),
7.92 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H). LCMS m/z 684.40 (M+H), 保持時間 = 1.897min.
HPLC 保持時間 14.159分. (XBridge phenyl C18), 100% 純度.

20

30

【 0 3 7 9】

【化 2 9 3】



40

5-(2-(3-アミノシクロペンチルオキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

精製後のLC/MSデータを、220nmにて島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+/-)において、以下の一連の条件を用いて得た： Luna 10 μ m C18, 3.0 x 50mmカラム、ならびに、5 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM酢酸アンモニウム/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-1

50

00%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて決定した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.93 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.77 - 1.97 (m, 3 H), 2.04 - 2.19 (m, 2 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.90 (d, J = 4.52 Hz, 3 H), 3.17 (t, J = 6.40 Hz, 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.60 - 7.72 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 8.66, 2.13 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.25 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.99 - 8.10 (m, 2 H), 8.42 (br. s., 2 H). LCMS 保持時間 1.937分, m/z 542.34 (M-H)およびm/z 544.29 (M+H). HPLC 保持時間 6.870分(Sunfire C18), 99.1% 純度および11.133分(Gemini C18), 98.9% 純度.

10

【0380】

これらのエーテル結合アナログに対する別の合成を、DMF中においてフェノール鋳型 (phenol template) をアルキルプロミドおよびDBUとともに用いて実施した。2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.0 mg, 0.1 mmol)、DMF(2 mL)、4.0当量のDBU、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.4mmol)および3.0当量の(0.3mmol)アルキルプロミドを加えた。該バイアルを密閉し、ドライバス中において75℃で振盪させた。反応の完了後、該粗生成物を濃縮し、2mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 4.6 x 100mmカラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を、Savant SPEEDVAC(登録商標)において終夜、乾固するまでエバポレートし、25-60%収率の目的のエーテルを粉末として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。

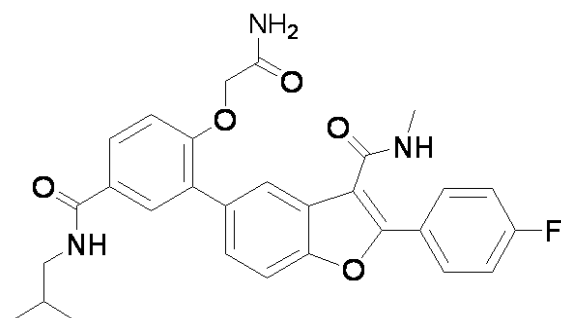
20

30

40

【0381】

【化 2 9 4】



10

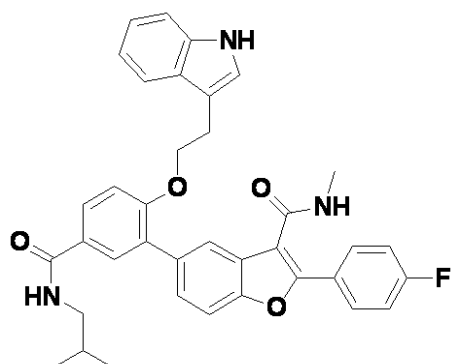
5-(2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.86 - 1.02 (m, 6 H), 1.81 - 1.99 (m, 1 H), 2.91 (d, J = 4.77 Hz, 3 H), 3.06 - 3.29 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.43 (br. s., 1 H), 6.69 (br. s., 1 H), 7.08 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.86 (dd, J = 8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 518.36 (M+H), 保持時間 1.880分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 8.209分, 100% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 11.254分, 99.8% 純度.

20

【0 3 8 2】

【化 2 9 5】



30

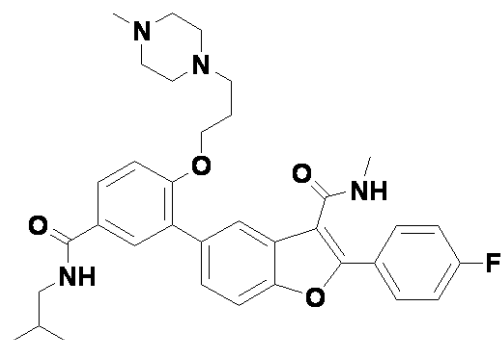
5-(2-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.92 - 1.04 (m, 6 H), 1.87 - 2.03 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.15 - 3.24 (m, 4 H), 4.37 (t, J = 6.71 Hz, 2 H), 6.94 (t, J = 7.48 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 (t, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 3 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.84 (td, J = 4.27, 2.44 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H). LCMS m/z 604.31 (M+H), 保持時間 2.621分. HPLC 保持時間 11.054分 (Sunfire C18), 98.1% 純度および12.561分 (XBridge phenyl C18), 97.8% 純度.

40

【0 3 8 3】

【化 2 9 6】



10

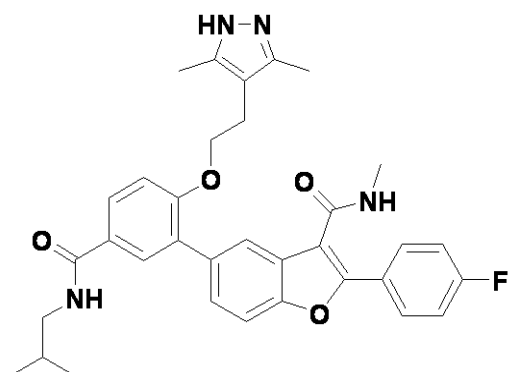
5-(2-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.87 - 1.03 (m, 6 H), 1.83 - 2.00 (m, 1 H), 2.17 (dd, $J = 9.77, 5.49$ Hz, 2 H), 2.81 - 2.90 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (s, 3 H), 3.12 - 3.25 (m, 4 H), 3.42 (br. s., 8 H), 4.21 (t, $J = 5.65$ Hz, 2 H), 7.17 (d, $J = 8.85$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.53 (dd, $J = 8.55, 1.83$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.24$ Hz, 1 H), 7.86 (td, $J = 8.47, 2.29$ Hz, 3 H), 7.89 - 7.96 (m, 2 H). LCMS m/z 601.36 (M+H), 保持時間 1.375分. HPLC 保持時間 6.010分 (Sunfire C18), 99.3% 純度および11.793分 (XBridge phenyl C18), 98.4% 純度.

20

【 0 3 8 4】

【化 2 9 7】



30

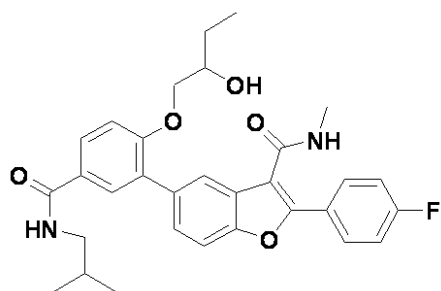
5-(2-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.89 - 1.01 (m, 6 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 2.02 (s, 6 H), 2.90 (t, $J=5.95$ Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 4.24 (t, $J=5.95$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.37 (dd, $J=8.39, 1.68$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H), 7.85 (dd, $J=8.70, 2.29$ Hz, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 2 H). LCMS m/z 583.32 (M+H), 保持時間 1.698分. HPLC 保持時間 7.270分 (Sunfire C18), 92.6% 純度および11.994分 (XBridge phenyl C18), 92.0% 純度.

40

【 0 3 8 5】

【化 2 9 8】



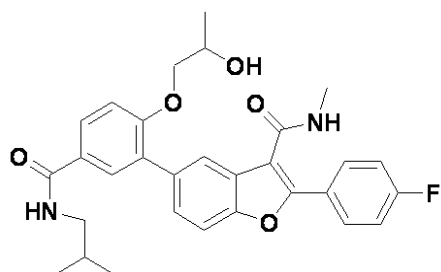
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.93 - 1.15 (m, 9 H), 1.45 - 1.61 (m, 1 H), 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 2.01 (dt, $J=13.55, 6.78$ Hz, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.27 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 1 H), 4.10 (d, $J=5.02$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.91 (dd, $J=8.53, 2.26$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=2.01$ Hz, 2 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H). LCMS m/z 533.30 (M+H), 保持時間 2.238分. HPLC 保持時間 11.383分 (Sunfire C18), 95.4% 純度および11.896分 (XBridge phenyl C18), 98.5% 純度.

【0 3 8 6】

【化 2 9 9】

20



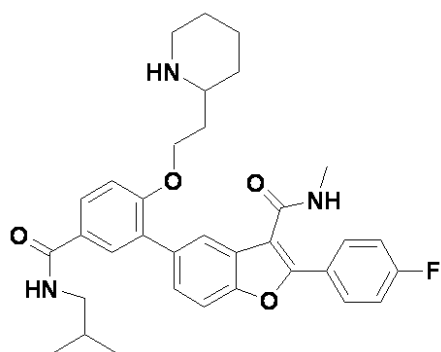
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.27 (d, $J=6.27$ Hz, 3 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.27 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 3.97 - 4.15 (m, 3 H), 7.23 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.32 (t, $J=8.91$ Hz, 2 H), 7.67 (d, $J=1.00$ Hz, 2 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.96 (d, $J=2.26$ Hz, 2 H), 8.03 (dd, $J=9.04, 5.27$ Hz, 2 H). LCMS m/z 519.28 (M+H), 保持時間 2.100分. HPLC 保持時間 9.279分 (Sunfire C18), 98.4% 純度および11.674分 (XBridge phenyl C18), 98.8% 純度.

【0 3 8 7】

【化 3 0 0】

40



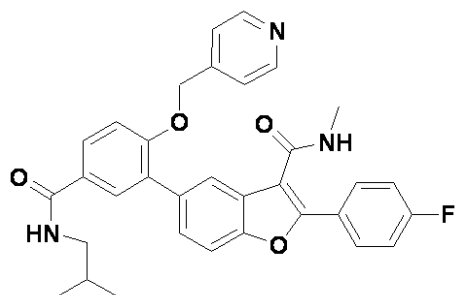
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピペリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 50

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.92 - 1.04 (m, 6 H), 1.32 - 1.48 (m, 2 H), 1.59 (d, $J=14.34$ Hz, 1 H), 1.78 (br. s., 2 H), 1.88 - 2.06 (m, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.11 - 3.27 (m, 4 H), 4.17 - 4.37 (m, 2 H), 7.23 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 2 H), 7.55 (dd, $J=8.55, 1.83$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H), 7.83 - 8.01 (m, 5 H). LCMS m/z 572.33 (M+H), 保持時間 1.663分. HPLC 保持時間 7.638分 (Sunfire C18), 98.8% 純度および12.003分 (XBridge phenyl C18), 97.3% 純度.

【0388】

【化301】

10



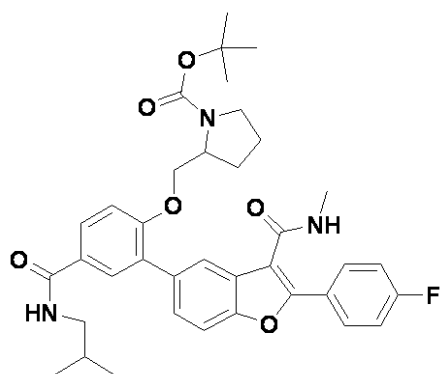
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H), 1.83 - 2.07 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.22 (d, $J=7.02$ Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.19 - 7.39 (m, 3 H), 7.62 (dd, $J=8.55, 1.53$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.88 - 7.99 (m, 5 H), 8.01 (d, $J=6.41$ Hz, 2 H), 8.79 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H). LCMS m/z 552.28 (M+H), 保持時間 1.600分. HPLC 保持時間 6.831分 (Sunfire C18), 99.5% 純度および11.871分 (XBridge phenyl C18), 99.3% 純度.

【0389】

【化302】

20



30

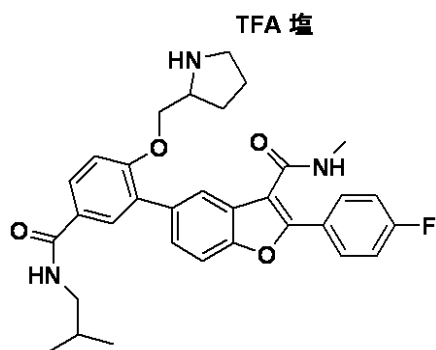
tert-ブチル 2-((2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-(イソブチルカルバモイル)フェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.48 (s, 9 H), 1.65 - 1.84 (m, 2 H), 1.91 - 2.12 (m, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 3.27 (d, $J=7.28$ Hz, 2 H), 3.29 - 3.34 (m, 1 H), 4.09 (br. s., 1 H), 4.18 - 4.30 (m, 2 H), 7.26 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.68 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.82 - 7.96 (m, 3 H), 7.99 - 8.08 (m, 2 H). LCMS m/z 666.32 (M+Na), 保持時間 2.716分. HPLC 保持時間 11.711分 (Sunfire C18), 98.4% 純度および12.663分 (XBridge phenyl C18), 98.8% 純度.

【0390】

40

【化 3 0 3】



10

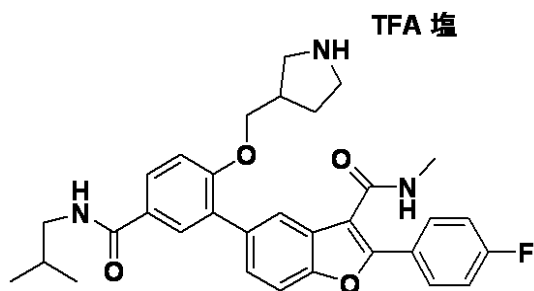
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

10mL RBFに、ジクロロエタン(1 mL)、tert-ブチル 2-((2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-(イソブチルカルバモイル)フェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(10.2 mg, 15.8 μ mol)およびTFA, トリフルオロ酢酸(800 μ L)を加えた。該溶液を室温で30分間攪拌した後、ロータリーエバポレーターでエバポレートした。該生成物をジクロロエタンで希釈し、もう一度エバポレートして白色の固形物を得た(99%収率)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.04 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.93 - 2.12 (m, 4 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 4.10 (dd, $J=7.15, 2.89$ Hz, 1 H), 4.29 (dd, $J=10.67, 7.15$ Hz, 1 H), 4.51 (dd, $J=10.54, 3.26$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.60 (dd, $J=8.53, 1.51$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.92 - 8.08 (m, 5 H). LCMS m/z 544.22 (M+H), 保持時間 1.577 分. HPLC 保持時間 6.775分 (Sunfire C18), 99.7% 純度および11.724分 (XBridge phenyl C18), 100% 純度.

20

【 0 3 9 1】

【化 3 0 4】



30

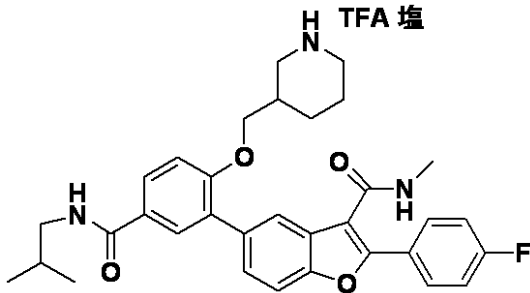
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピロリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

^1H NMR (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0.93 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.77 - 1.98 (m, 2 H), 2.10 (dd, $J=13.05, 6.78$ Hz, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.88 - 2.98 (m, 3 H), 3.18 (t, $J=6.40$ Hz, 5 H), 3.55 (br. s., 1 H), 4.02 - 4.26 (m, 2 H), 7.08 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.23 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.48 (dd, $J=8.53, 1.76$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.70 (t, $J=5.77$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 2 H), 7.94 (dd, $J=9.79, 1.76$ Hz, 2 H), 7.99 (dd, $J=8.91, 5.40$ Hz, 2 H). HPLC 保持時間 6.130分 (Sunfire C18), 98.9% 純度および10.184分 (XBridge phenyl C18), 98.6% 純度. LCMS m/z 544.18 (M+H), 保持時間 1.557分.

40

【 0 3 9 2】

【化 3 0 5】



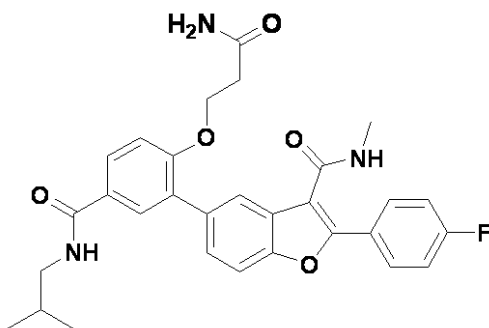
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA 10

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.93 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.40 - 1.57 (m, 1 H), 1.75 - 2.00 (m, 4 H), 2.33 (br. s., 1 H), 2.80 - 3.00 (m, 5 H), 3.18 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H), 3.32 (d, $J=12.05$ Hz, 1 H), 3.45 (d, $J=10.79$ Hz, 1 H), 3.90 - 4.12 (m, 2 H), 7.03 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.22 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.47 (dd, $J=8.53$, 1.51 Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J=5.65$ Hz, 1 H), 7.75 - 7.86 (m, 2 H), 7.92 (s, 2 H), 8.01 (dd, $J=8.78$, 5.52 Hz, 2 H). LCMS m/z 558.20 (M+H), 保持時間 1.595分. HPLC 保持時間 6.443分 (Sunfire C18), 99.2% 純度および10.418分 (XBridge phenyl C18), 99.2% 純度.

【 0 3 9 3】

20

【化 3 0 6】



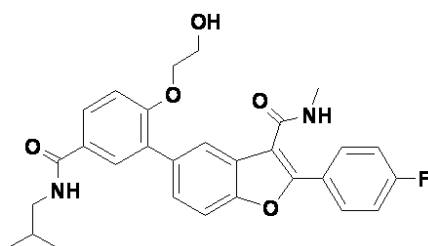
5-(2-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 6 H), 1.77 (dt, $J=6.71$, 3.29 Hz, 1 H), 1.89 (dt, $J=13.36$, 6.74 Hz, 1 H), 2.65 (br. s., 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.10 - 3.21 (m, 3 H), 3.60 - 3.65 (m, 1 H), 6.90 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.73 - 7.80 (m, 2 H), 7.84 (t, $J=5.40$ Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.92 - 8.03 (m, 3 H). LCMS 保持時間 1.835分, m/z 532.26 (M+H). HPLC 保持時間 7.465分 (Sunfire C18), 100% 純度および10.929分 (XBridge phenyl C18), 92.9% 純度.

【 0 3 9 4】

40

【化 3 0 7】

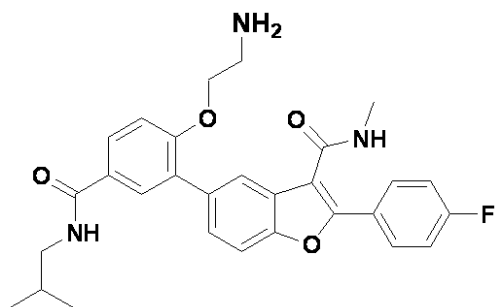


2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 50

小さなスクリュウキャップバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (92 mg, 0.2 mmol) / DMF (4 mL)、(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (0.129 mL, 0.600 mmol)、および DBU (0.121 mL, 0.800 mmol) を加えた。該バイアルの蓋をし、80℃で終夜振盪させた。DMFを窒素気流下において除去し、黄褐色の油状物を得て、それを6 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/10mM酢酸アンモニウム（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10mM酢酸アンモニウムであった）を用いて、PHENOMENEX（登録商標）Luna 10 μ m C18 30x100mmカラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速30 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、44 mgの TBS保護アルコールを澄明な無色の油状物として得た。LCMS m/z 619.47 (M+H), 保持時間 3.123分, 96% 純度。次いで、該TBS保護アルコールに、2当量の1 M HCl溶液 (0.14mmol, 140 μ L) とともに2.5mLのテトラヒドロフランを加えた。該混合液を室温で1時間攪拌した。該反応混合液を分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄し、および硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機溶媒をエバポレートし、生成物を減圧下においた。該粗生成物を2mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H_2O /10mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H_2O /95%アセトニトリル/10mM酢酸アンモニウムであった）を用いて、XBridge C18 5 μ m OBD 19 x 100mmカラムで、7分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速20 mL/分ならびに13分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートした後、18.3 mgの白色の固形物 (17%収率, 2工程) を得た。 1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.93 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.80 - 1.98 (m, 1 H), 2.91 (d, J = 4.77 Hz, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 2 H), 3.79 (t, J = 4.89 Hz, 2 H), 4.10 (t, J = 4.89 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.52 - 7.54 (m, 2 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.84 (dd, J = 8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 2 H). LCMS m/z 505.36 (M+H), 保持時間 2.013分. HPLC 保持時間 8.901分 (Sunfire C18), 92.5% 純度および11.479分 (XBridge phenyl C18), 92.0% 純度。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標）Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび10分のホールド) を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール) のグラジエントおよび10分のホールド) を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。

【0395】

【化 3 0 8】



5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(92.0 mg, 0.20 mmol)/3 mL DMF中を、2-(2-プロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(152 mg, 0.600 mmol)およびDBU(0.120 mL, 0.800 mmol)とともに加えた。該バイアルに蓋をし、75℃で終夜振盪させた。次いで、該粗反応混合液をほぼ乾固するまでエバキュエートし、6 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 30x100mmカラムで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに10分のホールドにて精製し、5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た(30 mg, 23%収率)。¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 0.93 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.86 - 1.99 (m, 1 H), 2.97 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.14 - 3.26 (m, 2 H), 4.06 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 4.47 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.36 - 7.49 (m, 4 H), 7.74 - 7.86 (m, 5 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H), 8.11 - 8.17 (m, 2 H), 8.20 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H). LCMS m/z 634.25 (M+H), 保持時間 2.408分. HPLC 保持時間 9.339分 (Sunfire C18), 100% 純度および11.696分 (Gemini C18), 98.9% 純度. LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10 mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。還流コンデンサーが取り付けられた100mL RBFに、5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(26.4 mg, 0.042 mmol)/メタノールおよび無水ヒドラジン(1.308 μ L, 0.042 mmol)溶液(Aldrich, 215155-50G)を加えた。該フラスコを、予め平衡化した油浴中に設置し、2時間還流した。該粗生成物をロータリーエバポレーターで濃縮してメタノールを除去し、ジクロロメタンで希釈し、0.5M 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、抽出した。溶媒を除去し、粗生

20

30

40

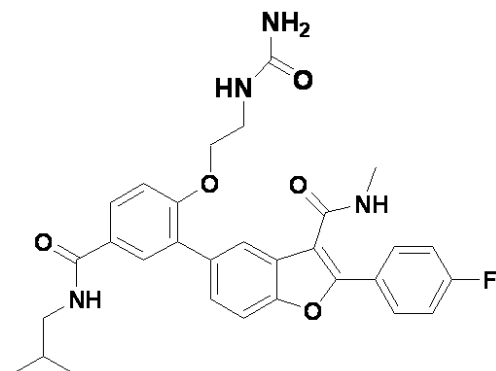
50

成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、上記のアセトニトリル/水/0.1%TFA (20-100 %Bのグラジエント) を用いて精製して、(13 mg, 58%)の白色の固形物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.94 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.91 (dt, $J=13.55, 6.78$ Hz, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.18 (d, $J=7.28$ Hz, 2 H), 3.33 (t, $J=5.02$ Hz, 2 H), 4.30 (t, $J=5.14$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H), 7.26 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.81 - 8.00 (m, 5 H). LCMS m/z 504.31 (M+H), 保持時間 1.538分. HPLC 保持時間 6.435分 (Sunfire C18), 97.1% 純度および11.376分 (XBridge phenyl C18), 100% 純度.

【0396】

【化309】

10



20

2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-ウレイドエトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2ドラムのバイアルに、5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (22.7 mg, 0.045 mmol) / エタノール (2 mL) を、水 (0.667 mL) およびシアン酸カリウム (5.34 μL , 0.135 mmol) とともに加えた。該バイアルを密閉し、該混合液を、振盪させながら24時間、80℃まで加熱した。該反応混合液に、さらなる3当量のシアン酸カリウムを加え、該バイアルに再び蓋をし、3日間加熱した。該粗反応混合液をエバポレートし、アセトニトリルで希釈し、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30x100mmカラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに6分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、10 mg (40%)の白色の固形物を得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%TFA/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{THF}-d_8$) δ ppm 0.94 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.82 - 1.98 (m, 1 H), 2.88 (d, $J=4.77$ Hz, 3 H), 3.14 - 3.23 (m, 2 H), 3.47 (q, $J=4.94$ Hz, 2 H), 4.03 (t, $J=4.52$ Hz, 2 H), 5.55

30

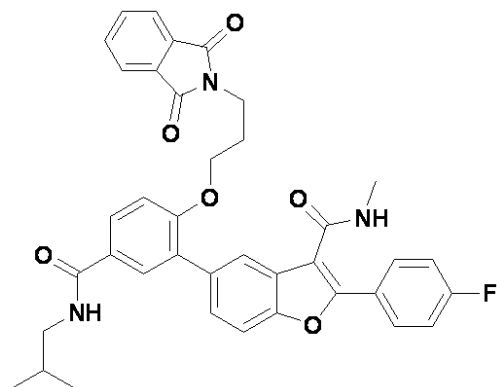
40

50

(br. s., 1 H), 6.18 (br. s., 1 H), 7.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.80 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 3 H), 8.22 (d, J=1.25 Hz, 1 H). LCMS 保持時間 1.988分, m/z 547.24 (M+H). HPLC 保持時間 8.126分 (Sunfire C18), 99.7% 純度および11.214分 (Gemini C18), 99.5% 純度.

【0397】

【化310】



10

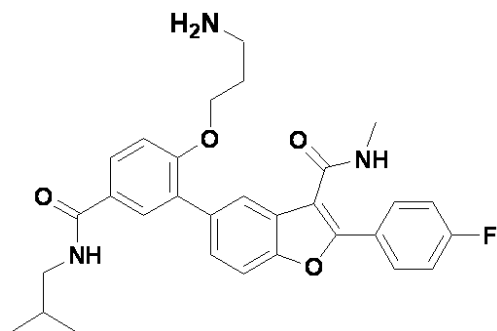
5-(2-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.93 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 2.09 (m, 2 H), 2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.12 - 3.26 (m, 2 H), 3.79 (t, J=6.65 Hz, 2 H), 4.11 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 7.03 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.45 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.48 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.59 (dd, J=8.78, 1.76 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 4 H), 7.79 - 7.90 (m, 3 H), 8.08 - 8.24 (m, 2 H). LCMS m/z 648.19 (M+H), 保持時間 2.458分. HPLC 保持時間 10.158分 (Sunfire C18), 99.4% 純度および12.111分 (Gemini C18), 99.7% 純度.

【0398】

【化311】



30

5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.93 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 2.15 (m, 2 H), 2.91 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.08 - 3.24 (m, 4 H), 4.17 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 7.06 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 2 H), 7.82 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 2 H), 7.90 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 8.28 (br. s., 2 H).

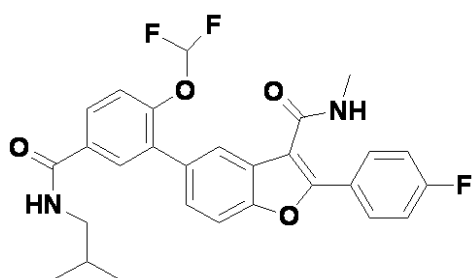
LCMS 保持時間 1.537分, m/z 518.16 (M+H). HPLC 保持時間 10.734分 (Sunfire C18), 99.2% 純度および10.881分 (Gemini C18), 99.3% 純度. LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% H

50

PLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOM ENEX (登録商標) Gemini C18 3 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。

【0399】

【化312】



5-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

小さなマイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (23.02 mg, 0.05 mmol)、アセトニトリル (400 μ L)、水 (400 μ L)、および2-クロロ-2,2-ジフルオロ-1-フェニルエタノン (47.6 mg, 0.250 mmol)を加えた。該バイアルを密閉し、該反応混合液を、110℃で8分間、マイクロ波加熱(BIOTAGE (登録商標) Initiator)処理した。該粗反応混合液をアセトニトリルでさらに希釈し、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 30x100mmカラムで、10分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、生成物(35%)を白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.86 - 1.01 (m, 6 H), 1.89 (dt, J = 13.50, 6.83 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 4.58 Hz, 3 H), 3.12 - 3.28 (m, 2 H), 6.61 - 7.04 (m, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 8.54 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 4.27 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.78 (t, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H). LCMS m/z 511.21 (M+H), 保持時間 2.393分. HPLC 保持時間 12.213分 (Sunfire C18), 99.3% 純度および15.427分 (XBridge C18), 99.8% 純度. LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で30-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HP

LCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters phenyl XBridge C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。

【0400】

3-プロモ-N-イソブチル-5-イソプロポキシベンズアミド

大きなスクリュートップバイアルに、3-プロモ-5-ヒドロキシ安息香酸(1 g, 4.61 mmol)、ピリジン(10 mL)、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、HCl(0.972 g, 5.07 mmol)(EDAC)を、2-メチルプロパン-1-アミン(0.504 mL, 5.07 mmol)とともに加えた。該バイアルの蓋をし、該混合液を終夜振盪させた。該反応混合液を、10 mLの氷冷1 M HCl溶液で酸性化した。該混合液をジクロロメタンで希釈し、抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。該反応混合液を濾過した後、240g Thomson シリカゲルカートリッジの中程度の大きさの。該生成物を、0-12%(3000mL)メタノール/ジクロロメタンで溶出し、3-プロモ-5-ヒドロキシ-N-イソブチルベンズアミド(95%)を黄色の固形物として得た。LCMS 保持時間 1.632分, m/z 273.99 (M+H), 93% 純度。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。密閉チューブに、3-プロモ-5-ヒドロキシ-N-イソブチルベンズアミド(380.4 mg, 1.398 mmol)、DMF(15 mL)、2-ヨードプロパン(0.210 mL, 2.097 mmol)、および炭酸カリウム(290 mg, 2.097 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、終夜90℃まで加熱した。該反応混合液を冷却し、分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈して、抽出した。有機溶液を、1M HCl、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートした。得られたオレンジ色の油状物をジクロロメタンに溶解させ、BIOTAGE (登録商標) Horizonを用いて、110g Thomson シリカゲルカラムで、0-5%メタノールおよび2000mLの溶媒を用いて精製して、ほぼ定量的収率の3-プロモ-N-イソブチル-5-イソプロポキシベンズアミドを薄黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。¹H NMR (400 MHz, -CDCl₃) δ ppm 0.87 - 1.04 (m, 6 H), 1.23 - 1.37 (m, 6 H), 1.79 - 2.00 (m, 1 H), 3.25 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.57 (dt, J=12.05, 6.02 Hz, 1 H), 6.29 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H)。LCMS 保持時間 2.413分, m/z 315.01 (M+H), 95% 純度。

10

20

30

40

50

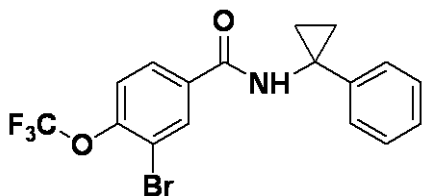
【0401】

3-プロモ-N-イソブチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

大きなスクリュートップバイアルに、予め合成した3-プロモ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(100 mg, 0.351 mmol)、ピリジン(5 mL)、2-メチルプロパン-1-アミン(0.038 mL, 0.386 mmol)、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン、HCl(EDAC)(74.0 mg, 0.386 mmol)およびHATU、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(400 mg, 1.053 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、室温で終夜振盪させた。該粗反応混合液をメタノールで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10 μ m C18 30x100mmカラムで、9分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに11分のホールドにて精製して、75 mg(62%)の黄色の固形物を得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX(登録商標) Gemini C18 3 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.98 - 1.11 (m, 6 H), 1.91 - 2.09 (m, 1 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 7.57 (d, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.68 (br. s., 1 H). HPLC 保持時間 17.141分 (Sunfire C18), 99.5% 純度および15.912分 (Gemini C18), 100% 純度. LCMS 保持時間 2.367分, m/z 341.99 (M+H).

【0402】

【化313】



3-プロモ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.40 (d, J = 4.52 Hz, 4 H), 7.16 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 4 H), 7.58 (dd, J = 8.66, 1.38 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.66, 2.13 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 9.42 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 2.56分, m/z 401.97 (M+H). HPLC 保持時間 15.171分 (Sunfire C18), 98.8% 純度および16.066分 (Gemini C18), 100% 純度.

【0403】

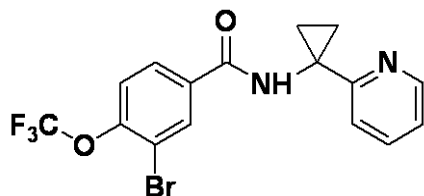
10

20

30

40

【化 3 1 4】

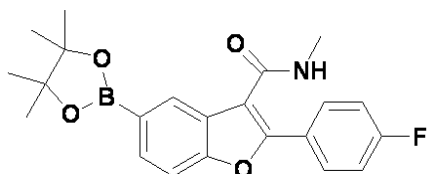


3-ブromo-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 7.57 (dd, $J=8.78, 1.25$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 8.03 (dd, $J=8.53, 2.26$ Hz, 1 H), 8.33 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 8.43 (t, $J=8.03$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=5.52$ Hz, 1 H). LCMS 保持時間 1.420分, m/z 402.95 (M+H). HPLC 保持時間 5.611分 (Sunfire C18), 93.8% 純度および11.206分 (Gemini C18), 98.4% 純度.

【0 4 0 4】

【化 3 1 5】

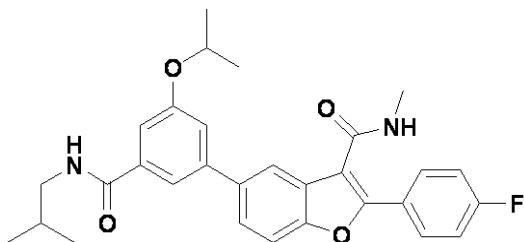


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.000 g, 4.79 mmol)、ジオキササン (20 mL)、トリエチルアミン (1.993 mL, 14.38 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (4.87 g, 19.17 mmol)、そして最後に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.235 g, 0.144 mmol) を加えた。該バイアルを N_2 でフラッシュし、密閉し、油浴中において 80°C で終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、0.1M HCl 溶液、次いで食塩水で洗浄した。該茶色の混合液を、1:1 硫酸マグネシウム/セライト (登録商標) のプラグに通し、溶媒をエバポレートした後、暗褐色の固形物を得た。該粗生成物を 50mL のジクロロメタンに溶解させ、予め平衡化した 240g Thomson シリカゲルカートリッジの中程度の大きさの。該生成物を 0-2% メタノール/ジクロロメタンで溶出し、80% 収率の 2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを黄褐色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1.34 (s, 12 H), 2.92 - 2.95 (m, 3 H), 7.20 (t, $J=8.91$ Hz, 2 H), 7.50 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H), 7.74 (dd, $J=8.28, 1.00$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H). LCMS m/z 396.18 (M+H), 保持時間 2.455分, 90% 純度.

【0 4 0 5】

【化 3 1 6】



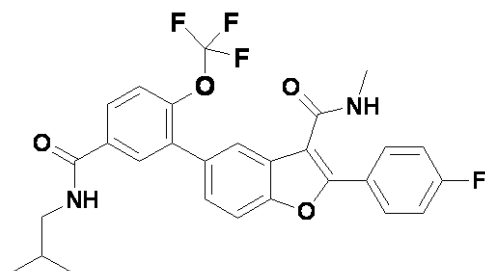
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-イソプロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

中程度の大きさのマイクロ波用バイアルに、1 (465 mg, 1.0 mmol)、ジオキササン (15 mL

)、水(1.500 mL)、3-ブromo-N-イソブチル-5-イソプロポキシベンズアミド(377 mg, 1.20 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(82 mg, 0.200 mmol)、リン酸三カリウム(849 mg, 4.00 mmol)そして最後に酢酸パラジウム(II)(44.9 mg, 0.200 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、BIOTAGE (登録商標) Initiatorにおいて13分間、マイクロ波加熱(150℃)処理した。該反応混合液を、150mLのジクロロメタンで希釈し、1M HCl溶液、次いで水、最後に食塩水で洗浄した。該溶液を1:1 セライト (登録商標) / 硫酸マグネシウムのパッドを通して濾過した後、エバポレートして茶色の油状物を得た。該粗生成物をジクロロメタンに溶解させ、予め平衡化した100g BIOTAGE (登録商標) シリカゲルカートリッジの先端に添加した。該生成物を、0-3% メタノール/ジクロロメタン溶媒混合液で溶出し、生成物を薄い黄褐色の固形物として得た(51%)。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.95 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.35 (d, J=6.02 Hz, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 3 H), 3.14 - 3.29 (m, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 7.96 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H). LCMS 保持時間 2.588分, m/z 503.25 (M+H), 98% 純度.

【0406】

【化317】

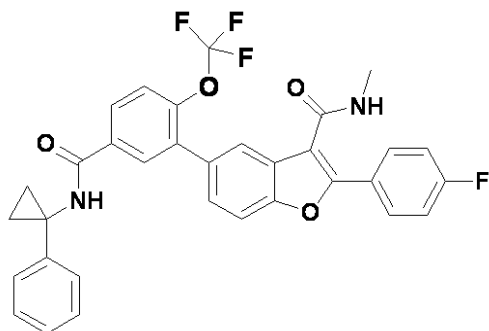


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5mm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOM ENEX (登録商標) phenyl XBridge C18 3.5mm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.94 (dd, J=6.78, 2.26 Hz, 6 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 7.83 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 2 H). LCMS 保持時間 2.565分, m/z 529.13 (M+H). HPLC 保持時間 11.166分 (Sunfire C18), 99.5% 純度および11.813分 (phenyl XBridge C18), 86.7% 純度.

【0407】

【化 3 1 8】



10

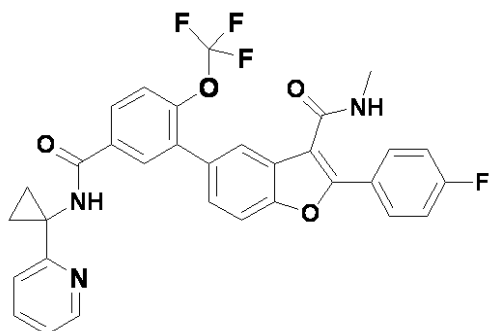
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 1.20 - 1.39 (m, 4 H), 2.89 (d, $J=4.52$ Hz, 3 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 4 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.61 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 7.98 (dd, $J=8.66$, 2.38 Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 8.50 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 2.796分, m/z 589.23 (M+H). HPLC 保持時間 11.419分 (Sunfire C18), 98.9% 純度および12.424分 (phenyl XBridge C18), 100% 純度.

【0 4 0 8】

【化 3 1 9】

20



30

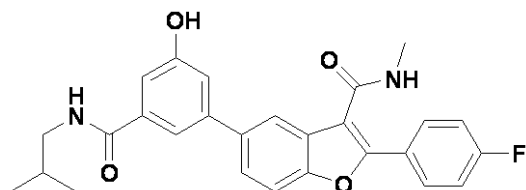
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 1.21 - 1.33 (m, 2 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 2.89 (d, $J=4.77$ Hz, 3 H), 7.01 (m, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.40 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 3 H), 7.62 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H), 8.04 (dd, $J=8.66$, 2.38 Hz, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 3 H), 8.36 - 8.42 (m, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 1.768分, m/z 590.13 (M+H). HPLC 保持時間 7.645分 (Sunfire C18), 99.0% 純度および12.041分 (phenyl XBridge C18), 99.9% 純度.

【0 4 0 9】

【化 3 2 0】

40



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

250mL RBFに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-イソプロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.3409 g, 2.67 mmol)／ジクロ

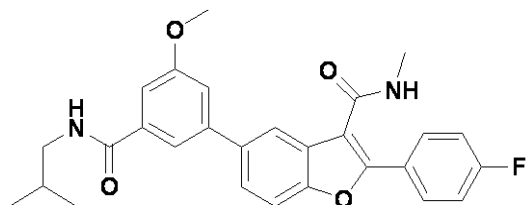
50

ロメタン(20 mL)を加えた。該フラスコをセプタム(septa)で密閉し、N₂下に設置し、5分間攪拌した。次いで、この混合液に、(冷たい)1M トリクロロボラン(8.00 mL, 8.00 mmol)/ジクロロメタンを加えた。該溶液を室温で6時間攪拌した。該反応混合液を、0℃に冷却し、メタノールを加えて該反応液をクエンチした。該フラスコを室温に昇温させ、揮発性物質を除去して、定量的収率の黄褐色の固形物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.97 - 2.12 (m, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 3 H), 3.29 (t, J = 6.53 Hz, 2 H), 7.27 - 7.40 (m, 4 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H), 8.56 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 2.157分, m/z 461.03 (M+H), 97.6% 純度.

【0 4 1 0】

【化 3 2 1】

10



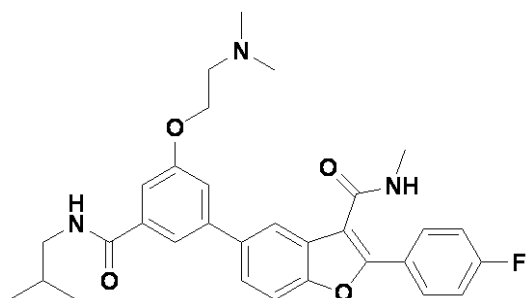
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters phenyl XBridge C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HP LCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HP LCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.87 - 1.03 (m, 6 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 2.93 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=2.38, 1.38 Hz, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.97 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H). LCMS m/z 475.22 (M+H), 保持時間 2.373分. HPLC 保持時間 10.268分 (Sunfire C18), 96.7% 純度および12.104分 (XBridge phenyl C18), 99.2% 純度.

【0 4 1 1】

【化 3 2 2】

40



50

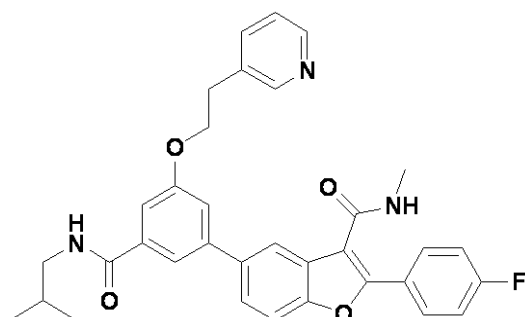
5-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.95 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.89 (s, 6 H), 2.93 (d, J = 4.52 Hz, 3 H), 3.21 (t, J = 6.40 Hz, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 4.54 - 4.64 (m, 2 H), 7.22 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.58 (d, J = 5.27 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.12 (dd, J = 8.91, 5.40 Hz, 2 H). LCMS 保持時間 1.543分, m/z 532.28 (M+H). HPLC 保持時間 6.816分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および12.073分 (phenyl XBridge C18), 98.2% 純度.

【0 4 1 2】

【化 3 2 3】

10



20

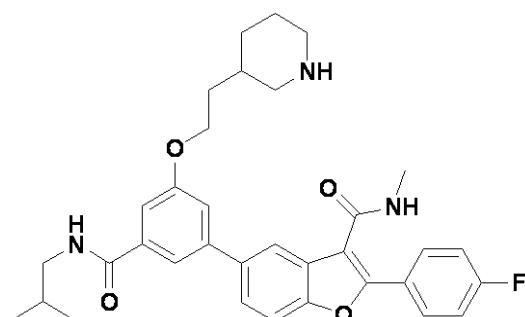
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.94 (d, J = 6.53 Hz, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.92 (d, J = 4.27 Hz, 3 H), 3.13 - 3.30 (m, 4 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 7.22 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 3 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 8.11 (dd, J = 8.03, 5.52 Hz, 2 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.72 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 1.632分, m/z 566.26 (M+H). HPLC 保持時間 7.216分 (Sunfire C18), 98.1% 純度および12.073分 (phenyl XBridge C18), 99.0% 純度.

【0 4 1 3】

【化 3 2 4】

30



40

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(ピペリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

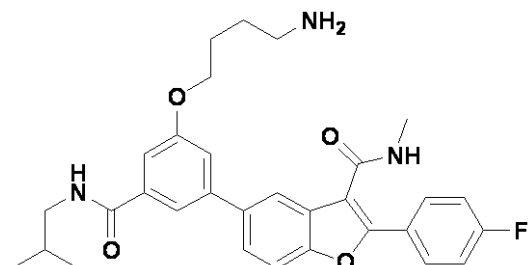
LC/MSデータは、Waters Acquity SDS 分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において、220nmで、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50mmカラム、ならびに0.8 mL/分の速度にて2.2分で2-98%B(B = 100%HPLCグレードのアセトニトリル/0.05%TFA), (A = 100%HPLCグレードの水/0.05%TFA)のグラジエント。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの

50

アセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.36 (dd, J=12.30, 3.01 Hz, 1 H), 1.69 - 1.89 (m, 3 H), 1.91 - 2.16 (m, 4 H), 2.77 (t, J=12.17 Hz, 1 H), 2.87 - 2.95 (m, 1 H), 3.23 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 3.29 - 3.40 (m, 4 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 4.19 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 7.24 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J=10.54, 1.5 1 Hz, 2 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 3 H). LCMS m/z 572.16 (M+H). HPLC 保持時間 6.518分 (Sunfire C18), 98% 純度.

【0 4 1 4】

【化 3 2 5】



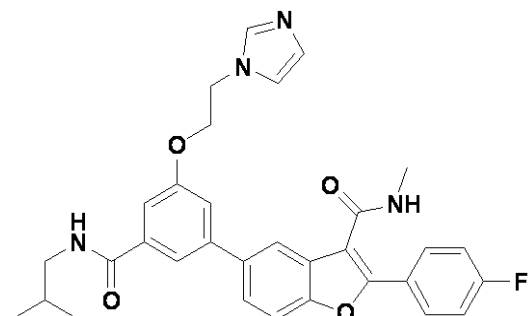
10

5-(3-(4-アミノブトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.86 - 2.04 (m, 5 H), 2.95 - 3.00 (m, 3 H), 3.06 (t, J=7.15 Hz, 2 H), 3.21 - 3.27 (m, 2 H), 4.19 (t, J=5.40 Hz, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=3.76, 1.25 Hz, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 3 H), 8.60 (br. s., 1 H). LCMS m/z 532.00 (M+H). HPLC 保持時間 6.386分 (Sunfire C18), 100% 純度.

【0 4 1 5】

【化 3 2 6】



30

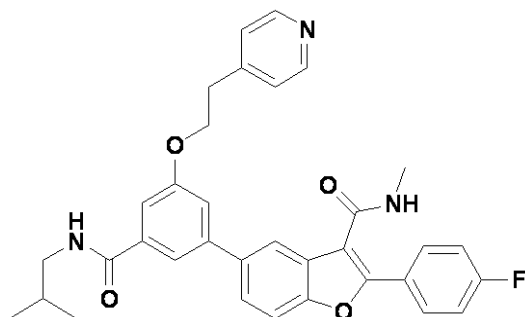
5-(3-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 2.03 (d, J=6.78 Hz, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.31 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 4.62 (t, J=4.77 Hz, 2 H), 4.79 (br. s., 2 H), 7.35 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=2.76 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 3 H), 9.17 (s, 1 H). LCMS m/z 555.00 (M+H). HPLC 保持時間 6.295分 (Sunfire C18), 95.2% 純度.

【0 4 1 6】

40

【化 3 2 7】



10

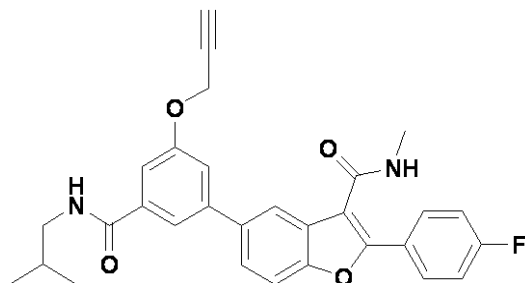
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.05 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H), 3.54 (t, $J=5.90$ Hz, 2 H), 4.60 (t, $J=5.77$ Hz, 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 2 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.71 - 7.75 (m, 2 H), 7.78 (t, $J=1.51$ Hz, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 3 H), 8.12 (d, $J=6.53$ Hz, 2 H), 8.80 (d, $J=6.78$ Hz, 2 H). LCMS m/z 566.00 (M+H). HPLC 保持時間 6.4921分 (Sunfire C18), 98.6% 純度.

【0 4 1 7】

【化 3 2 8】

20



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(プロパ-2-イニルオキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

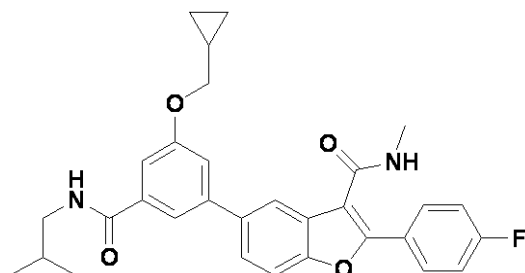
30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.07 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.94 - 2.18 (m, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 4 H), 3.30 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.94 - 4.98 (m, 2 H), 7.27 - 7.42 (m, 2 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 7.68 - 7.79 (m, 2 H), 7.82 (t, $J=1.51$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 3 H). LCMS m/z 499.00 (M+H). HPLC 保持時間 9.984分 (Sunfire C18), 99.4% 純度.

【0 4 1 8】

【化 3 2 9】

40



5-(3-(シクロプロピルメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

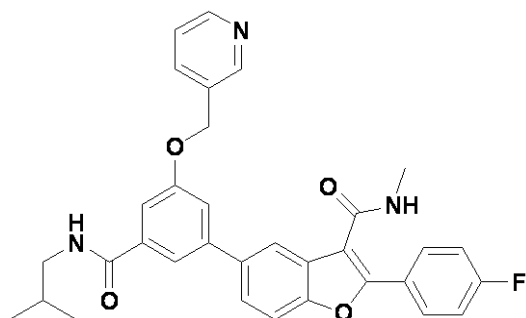
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.48 (d, $J=14.81$ Hz, 2 H), 0.72 (d, $J=7.78$ Hz, 2 H), 1.06 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.30 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.04 (d, $J=6.78$ Hz, 2 H), 7.33 (t, $J=8.66$ H

50

z, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J=9.04 Hz, 3 H), 7.97 - 8.09 (m, 3 H). LCMS m/z 515.17 (M+H). HPLC 保持時間 10.878分 (Sunfire C18), 91.4% 純度.

【0 4 1 9】

【化 3 3 0】



10

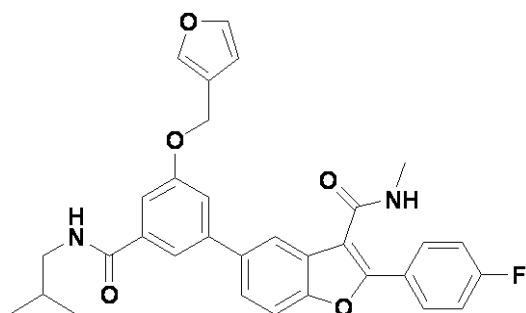
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 2.03 (dt, J=13.55, 6.78 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.30 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.33 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J=6.40, 1.38 Hz, 2 H), 7.69 - 7.80 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.96 - 8.09 (m, 4 H), 8.64 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H). LCMS m/z 552.05 (M+H). HPLC 保持時間 6.401分 (Sunfire C18), 100% 純度.

20

【0 4 2 0】

【化 3 3 1】



30

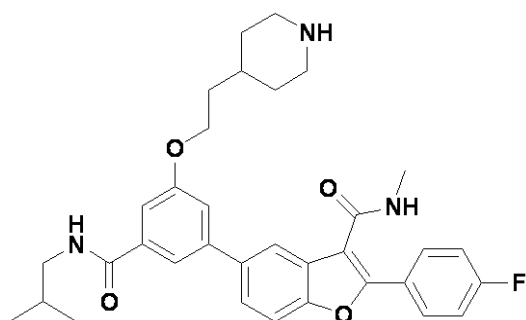
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(フラン-3-イルメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.30 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.33 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 4 H), 8.01 (d, J=11.54 Hz, 3 H). LCMS m/z 541.00 (M+H). HPLC 保持時間 10.426分 (Sunfire C18), 90.0% 純度.

40

【0 4 2 1】

【化 3 3 2】



10

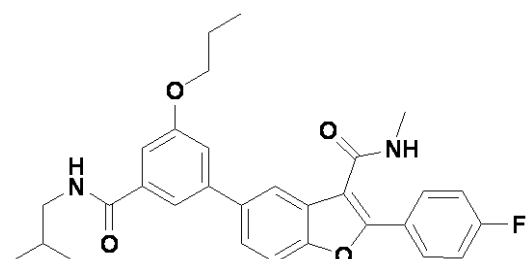
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(ピペリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.30 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.33 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 4 H), 8.01 (d, $J=11.54$ Hz, 3 H). LCMS m/z 572.17 (M+H). HPLC 保持時間 6.571分 (Sunfire C18), 95.8% 純度.

【0 4 2 2】

【化 3 3 3】

20



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-プロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

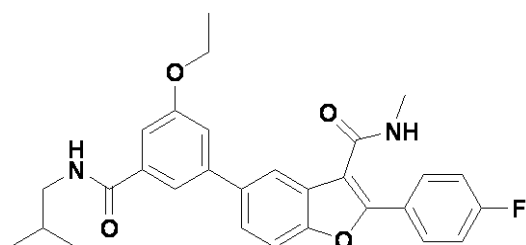
^1H NMR (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0.87 - 0.98 (m, 6 H), 1.07 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 2.93 (d, $J=4.52$ Hz, 3 H), 3.21 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H), 4.05 (t, $J=6.53$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J=8.66$ Hz, 2 H), 7.30 (br. s., 1 H), 7.39 - 7.56 (m, 2 H), 7.56 - 7.79 (m, 4 H), 7.97 (s, 1 H), 8.12 (dd, $J=8.53, 5.52$ Hz, 2 H). LCMS m/z 503.15 (M+H). HPLC 保持時間 11.141分 (Sunfire C18), 98.9% 純度.

30

【0 4 2 3】

【化 3 3 4】

40



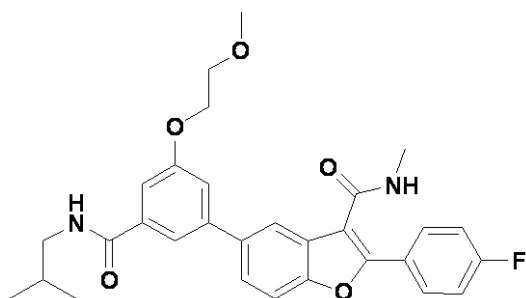
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.47 - 1.62 (m, 3 H), 1.92 - 2.15 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.30 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.26 (q, $J=6.94$ Hz, 2 H), 7.33 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.70 - 7.83 (m, 3 H), 7.97 - 8.09 (m, 3 H). LCMS m/z 489.00 (M+H). HPLC 保持時間 10.464分 (Sunfire C18), 93.7% 純度.

【0 4 2 4】

50

【化 3 3 5】

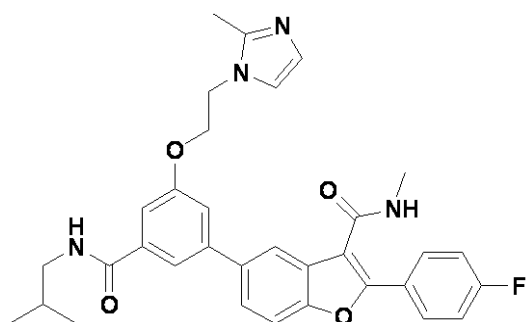


2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.86 - 1.05 (m, 6 H), 1.82 - 2.02 (m, 1 H), 2.86 - 3.04 (m, 3 H), 3.21 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 3 H), 3.72 (t, $J=4.77$ Hz, 2 H), 4.21 (t, $J=4.77$ Hz, 2 H), 7.22 (t, $J=8.78$ Hz, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.55 - 7.83 (m, 4 H), 7.97 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=8.78$, 5.52 Hz, 2 H). LCMS m/z 519.10 (M+H). HPLC 保持時間 9.676分 (Sunfire C18), 100% 純度.

【0 4 2 5】

【化 3 3 6】

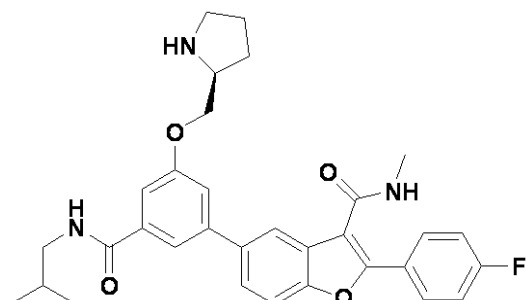


2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.99 (d, $J=6.53$ Hz, 6 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.94 - 3.02 (m, 3 H), 3.23 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.53 (t, $J=4.89$ Hz, 2 H), 4.65 (t, $J=4.89$ Hz, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.38 (d, $J=1.51$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 3 H), 7.75 (t, $J=1.51$ Hz, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 3 H). LCMS m/z 569.12 (M+H). HPLC 保持時間 6.340分 (Sunfire C18), 100% 純度.

【0 4 2 6】

【化 3 3 7】



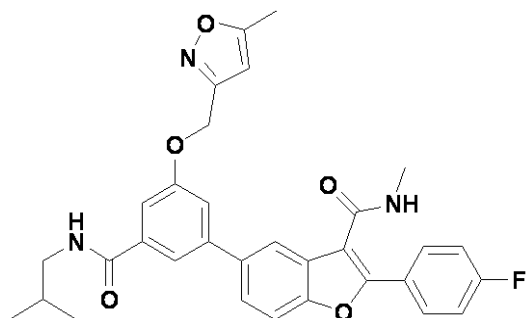
(S)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.06 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H), 1.98 - 2.12 (m, 2 H), 2.16 - 2.32 (m, 2 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.31 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.53 (t, $J=4.89$ Hz, 2 H), 4.65 (t, $J=4.89$ Hz, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.38 (d, $J=1.51$ Hz, 2 H), 7.46 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 3 H), 7.75 (t, $J=1.51$ Hz, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 3 H). LCMS m/z 569.12 (M+H). HPLC 保持時間 6.340分 (Sunfire C18), 100% 純度. 40

2 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 4.34 (dd, J=10.54, 8.28 Hz, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 7.27 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.71 - 7.82 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.97 - 8.10 (m, 3 H). LCMS m/z 544.12 (M+H). HPLC 保持時間 6.326分 (Sunfire C18), 95.8% 純度.

【0427】

【化338】



10

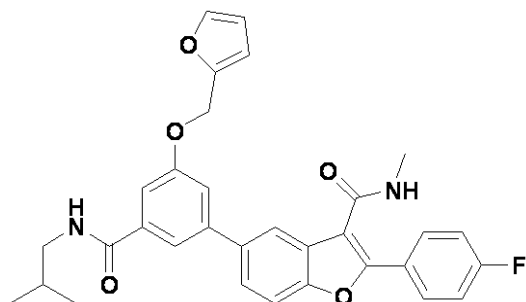
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.92 - 0.99 (m, 6 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.90 - 2.98 (m, 3 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 5.18 - 5.25 (m, 1 H), 6.17 - 6.25 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.57 - 7.68 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.76 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.07 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 556.00 (M+H). HPLC 保持時間 10.106分 (Sunfire C18), 90.0% 純度.

20

【0428】

【化339】



30

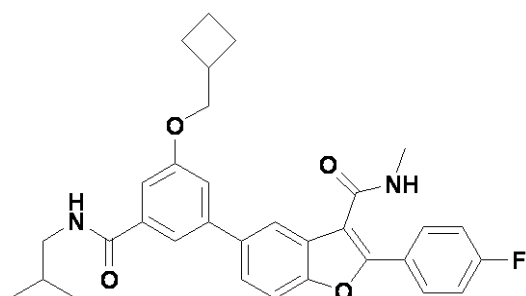
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(furan-2-ylmethoxy)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.98 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H), 2.92 - 3.00 (m, 3 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.42 (dd, J=3.05, 1.83 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=3.36 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H), 7.43 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=12.51 Hz, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 3 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 2 H). LCMS m/z 541.17 (M+H). HPLC 保持時間 10.401分 (Sunfire C18), 90.0% 純度.

40

【0429】

【化 3 4 0】

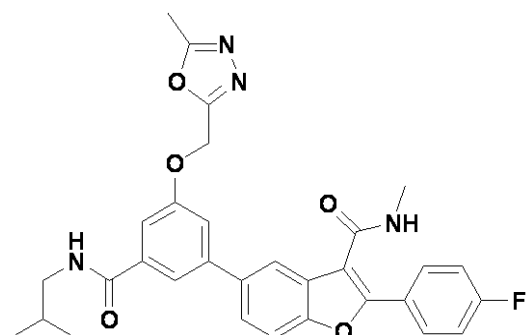


5-(3-(シクロブチルメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

^1H NMR (500 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.95 (d, $J=6.71$ Hz, 6 H), 1.86 - 2.02 (m, 6 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 3 H), 3.20 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H), 4.07 (d, $J=6.71$ Hz, 2 H), 7.23 (t, $J=8.85$ Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H). LCMS m/z 529.00 (M+H). HPLC 保持時間 11.771分 (Sunfire C18), 94.2% 純度.

【0 4 3 0】

【化 3 4 1】

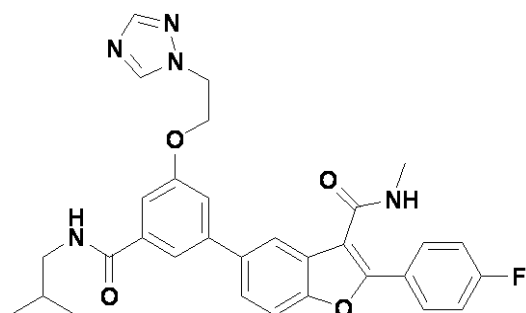


2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.90 - 1.02 (m, 6 H), 1.84 - 2.00 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.94 (d, $J=4.77$ Hz, 3 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.00 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.21 (m, 2 H). LCMS m/z 557.11 (M+H). HPLC 保持時間 8.964分 (Sunfire C18), 92.0% 純度.

【0 4 3 1】

【化 3 4 2】



5-(3-(2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.87 - 1.01 (m, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.93 (d, $J=4.52$ Hz, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 4.49 (t, $J=5.14$ Hz, 2 H), 4.61 (t, 50

20

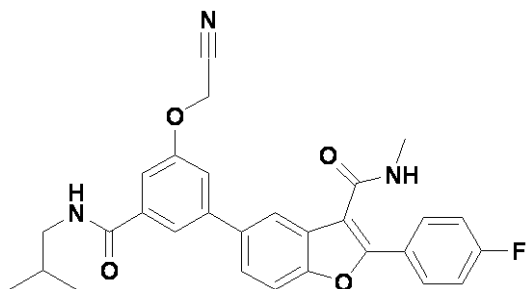
30

40

J=5.02 Hz, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.96 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 8.06 - 8.17 (m, 3 H), 8.30 (s, 1 H). LCMS m/z 556.11 (M+H). HPLC 保持時間 7.969分 (Sunfire C18), 92.0% 純度.

【0 4 3 2】

【化 3 4 3】



10

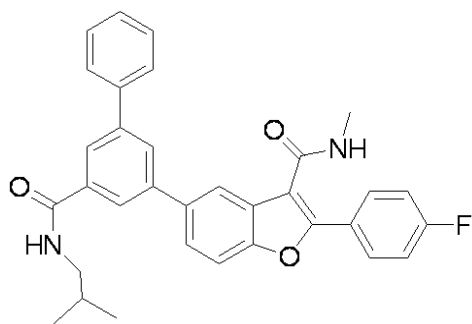
5-(3-(シアノメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

¹H NMR (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.96 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.85 - 2.98 (m, 3 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 8.08 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 500.00 (M+H). HPLC 保持時間 9.584分 (Sunfire C18), 95.9% 純度.

20

【0 4 3 3】

【化 3 4 4】



30

2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-3-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

BIOTAGE (登録商標) マイクロ波用バイアルに、1,4-ジオキサン(2.0 mL)、水(200 μL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(16.42 mg, 0.040 mmol)、5-(3-クロロ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(96 mg, 0.2 mmol)、リン酸三カリウム(170 mg, 0.800 mmol)、酢酸パラジウム(II)(8.98 mg, 0.040 mmol)、およびフェニルボロン酸(73.2 mg, 0.600 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、N₂でフラッシュし、マイクロ波において150℃で15分間加熱した。溶媒を、Thermo/Savant SPEEDVAC (登録商標)において除去し、該粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いたプレパラティブHPLCにより、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30x100mmカラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を有する該チューブを、Savant/Thermo SPEEDVAC (登録商標)において終夜エバポレートした。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%H

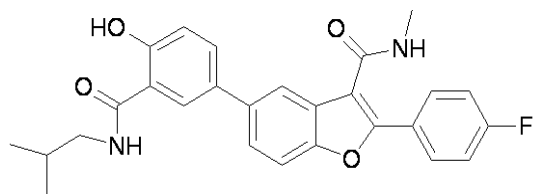
40

50

PLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド)。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で20-100%B(B = 95%HP LCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HP LCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.99 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 3 H), 3.21 - 3.27 (m, 2 H), 7.25 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.49 (t, J=7.53 Hz, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.75 (d, J=8.28 Hz, 3 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H), 8.00 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.03 - 8.10 (m, 3 H). LCMS m/z 521.33 (M+H), 保持時間 2.715分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 11.531分, 95% 純度および(X Bridge phenyl C18) 保持時間 12.868分, 92% 純度.

【0 4 3 4】

【化 3 4 5】



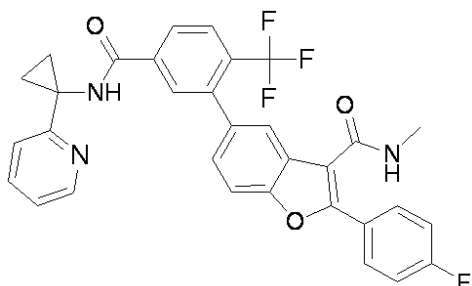
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

350mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.14 g, 2.4 mmol)、ジクロロエタン(250 mL)および三臭化ホウ素-硫化メチル複合体(6.0 g, 19.2 mmol)を加えた。該容器を密閉し、該混合液を攪拌しながら90℃で終夜加熱した。該反応混合液を0℃に冷却し、100mLの冷メタノールを加え、該混合液を30分間攪拌した後、ほぼ乾固するまでエバポレートした。メタノールを加えた後、エバポレートを繰り返して黄褐色の固形物を得た(78%)。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICRO MASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて10分で40-100%B(B = 95%HP LCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HP LCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Gemini C18 3 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で50-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10 mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.97 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.83 - 2.07 (m, 1 H), 2.92 (d, J=4.88 Hz, 3 H), 3.24 (t, J=6.41

Hz, 2 H), 6.96 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 2 H), 7.67 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.99 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2 H), 8.35 (br. s., 1 H). LCMS m/z 461.18 (M+H), 保持時間 2.613分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 10.033分, 100% 純度および (Gemini C18) 保持時間 9.748分, 100% 純度.

【0 4 3 5】

【化 3 4 6】



10

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

BIOTAGE (登録商標) マイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド (39.5 mg, 0.1 mmol)、ジオキサン (2 mL)、水 (0.200 mL)、3-クロロ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (37.5 mg, 0.110 mmol) (室温で、DMF中において、HATUおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを用いて、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸と1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩をカップリングさせることによって製造した)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 8.21 mg, 0.020 mmol)、リン酸三カリウム (85 mg, 0.400 mmol)、そして最後に酢酸パラジウム(II) (4.49 mg, 0.020 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、10分間、マイクロ波加熱 (100°C) 処理した。該反応混合液を冷却した後、溶媒を除去し、該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒を除去し、11.2 mg (20%収率)の目的のピリジルカルボキサミドを黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.22 - 1.33 (m, 2 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 2.87 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 7.03 (dd, J=7.40, 4.89 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.66 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=7.53 Hz

20

30

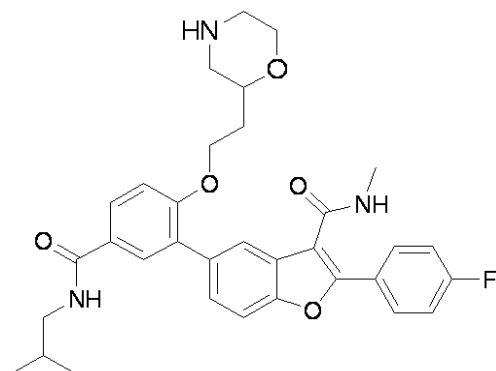
40

50

, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.73 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 3 H), 8.40 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.193分, m/z 574.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 7.435分 (Sunfire C18), 97.5% 純度および11.823分 (Gemini C18), 100% 純度.

【0436】

【化347】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(モルホリン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.0 mg, 0.1 mmol)、DMF (2 mL)、4.0当量(60 μ L, 0.400mmol)のDBU, 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.4mmol)および4.0当量のtert-ブチル 2-(2-ブromoエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(236 mg, 0.400 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、該反応混合液を85°Cで18時間加熱した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 19 x 150 mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。該溶媒混合物をロータリーエバポレーターで除去し、得られた白色の固形物(19.2 mg)を、200 μ Lのトリフルオロ酢酸を含有する2mLのジクロロエタンに溶解させた。該酸混合液を60分間攪拌した。その後、揮発性物質を除去し、該プロセスを再度繰り返して、20 mg(29%収率, 2工程)の2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(モルホリン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFAを白色の固形物として得た。NM Rスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX(登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150 mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 0.93 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.87 (m, 3 H), 2.

20

30

40

50

90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.08 - 3.12 (m, 2 H), 3.16 - 3.20 (m, 2 H), 3.31 (d, J=9.54 Hz, 2 H), 3.95 - 4.11 (m, 3 H), 4.23 - 4.31 (m, 1 H), 4.35 (br. s., 1 H), 7.08 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.25 (t, J=8.66 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 3 H). LCMS m/z 574.5 (M+H), 保持時間 = 2.390分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.870分, 99.3% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 10.973分, 99.2% 純度.

【0437】

tert-ブチル 2-(2-プロモエチル)モルホリン-4-カルボキシレート

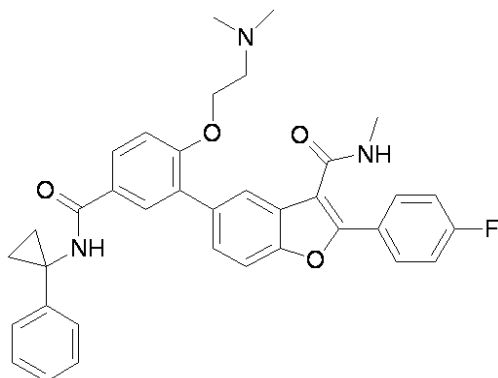
25mL 丸底フラスコに、2-(モルホリン-2-イル)エタノール(100 mg, 0.762 mmol)、DCM(1 mL)、およびトリエチルアミン(0.106 mL, 0.762 mmol)を加えた。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.177 mL, 0.762 mmol)/DCM(1 mL)をシリンジを介して滴下した。該混合液を窒素下において室温で3時間攪拌した。揮発性物質を除去し、無色の油状物(176 mg, 100% 収率, 96% 純度)についてのNMRを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H), 1.47 - 1.61 (m, 2 H), 2.83 (br. s., 1 H), 3.28 - 3.42 (m, 3 H), 3.46 (q, J=6.10 Hz, 2 H), 3.68 (d, J=11.29 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 4.45 (t, J=5.04 Hz, 1 H).

【0438】

0°Cにて、25mL 丸底フラスコに、tert-ブチル 2-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.176 g, 0.762 mmol)、DCM(4 mL)、1H-イミダゾール(0.104 g, 1.524 mmol)、ペルブロモメタン(perbromomethane)(0.379 g, 1.143 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(0.190 g, 0.723 mmol)を加えた。該混合液を、徐々に室温に到達させながら終夜攪拌した。黄色の溶液を50 mLのDCMでさらに希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。その後、該粗生成物をシリカゲルのプラグに押し通し、溶媒を除去して、213 mgの薄黄色の油状物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 (s, 9 H), 1.94 (q, J=6.86 Hz, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 4 H), 3.50 - 3.61 (m, 1 H), 3.68 (br. s., 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H).

【0439】

【化348】



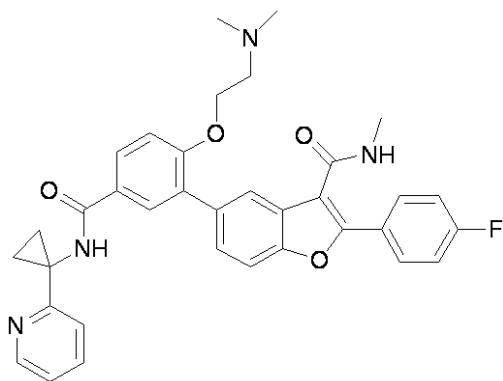
5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

小さなマイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(11.3 mg, 0.022 mmol)(三臭化ホウ素-硫化メチル複合体を用いたメトキシ前駆体の脱メチル化により得た(1,2-ジクロロエタン、90°C))、ジオキサラン(2 mL)、トリフェニルホスフィン(105 mg, 0.400 mmol)、2-(ジメチルアミノ)エタノール(0.025 mL, 0.250 mmol)、およびジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(69.1 mg, 0.300 mmol)を加えた。該バイアルをクリンプさせ、該反応混合液を、BIOTAGE (登録商標) Initiatorにおいて20分間、マイクロ波加熱(140°C)処理した。溶媒を窒素気流下において除去し

、該粗生成物を2mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、Sunfire 5 μ m C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速20 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、14.5 mg(90%収率)の5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド、TFA塩を白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た：Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10 mM炭酸水素アンモニウム（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた重溶媒に相対的なppmで報告した。結合定数はヘルツで報告した。ピークの多重度は以下の略語を用いて報告した：s（1重線），d（2重線），dd（2重の2重線），t（3重線），m（多重線），br（ブロード）。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.22 - 1.27 (m, 2 H), 1.28 - 1.33 (m, 2 H), 2.70 (s, 6 H), 2.90 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.41 - 3.46 (m, 2 H), 4.47 - 4.53 (m, 2 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.14 - 7.27 (m, 5 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.89 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=4.02, 2.01 Hz, 2 H), 8.03 - 8.10 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H). LCMS m/z 592.4 (M+H), 保持時間 = 2.065分. HPLC 保持時間 = 7.025分 (Sunfire C18), 95.2% 純度および11.979分 (Gemini C18), 95.7% 純度.

【0440】

【化349】



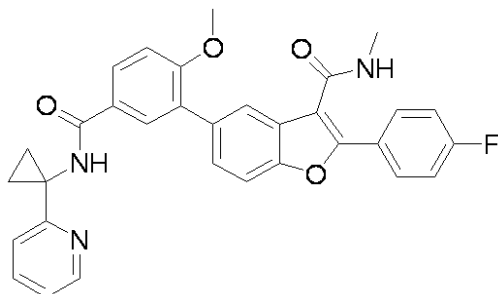
5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド，TFA

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た：Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ

酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ ppm 1.32 - 1.37 (m, 2 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 4.48 - 4.55 (m, 2 H), 7.17 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=6.90, 5.65 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 7.86 (td, J=7.78, 1.51 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 7.99 - 8.09 (m, 3 H), 8.54 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.412分, m/z 593.4 (M+H). HPLC 保持時間 = 5.185分 (Sunfire C18), 96.4% 純度および11.558分 (Gemini C18), 98.2% 純度.

【 0 4 4 1 】

【 化 3 5 0 】



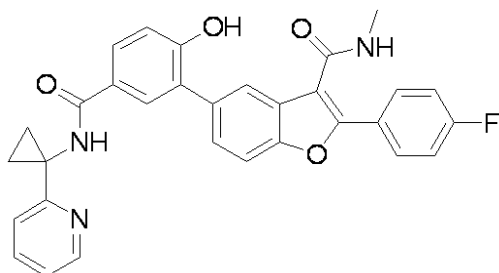
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 μ M C18, 3.0 x 50mmカラム、ならびに、5 mL/分の速度にて4分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 2 H), 2.82 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.24 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=6.78, 5.52 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.

93 - 8.02 (m, 4 H), 8.45 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.557分, m/z 536.10 (M+H). HPLC 保持時間 = 6.683分 (Sunfire C18), 96.3% 純度および11.493分 (Gemini C18), 99.5% 純度.

【0 4 4 2】

【化 3 5 1】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

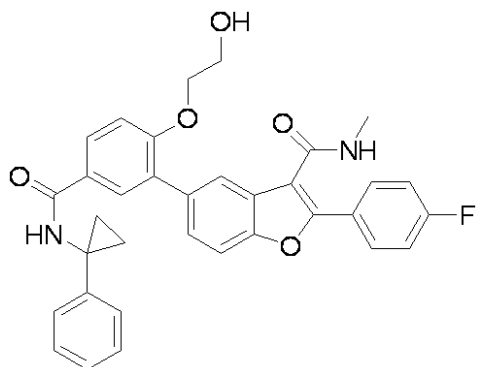
還流コンデンサーを備えた100mL 丸底フラスコに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(400 mg, 0.747 mmol)、DCE(42 mL)および三臭化ホウ素-硫化メチル複合体(1868 mg, 5.97 mmol)を加えた。該溶液を、窒素下に置き、90℃で終夜攪拌した。該反応混合液を室温に冷却し、メタノールでクエンチし、ほぼ乾固するまでエバポレートした。該混合液を10 mLのメタノールに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/0.1% トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10 μm C18 30x100mmカラムで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、234 mg(60%収率)の2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.25 - 1.31 (m, 2 H), 1.59 - 1.66 (m, 2 H), 2.90 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 6.91 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=6.90, 5.40 Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.45 - 7.65 (m, 5 H), 7.79 (dd, J=8.41, 2.13 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.08 - 8.17 (m, 2 H), 8.39 - 8.45 (m, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 = 1.495分, m/z 522.33 (M+H), 94% 純度.

20

30

【0 4 4 3】

【化 3 5 2】



40

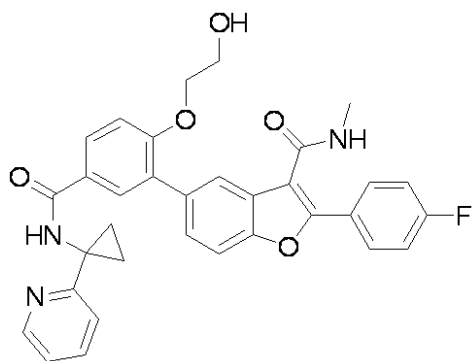
50

2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

小さなスクリュウキャップバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (19.5 mg, 0.037 mmol) / DMF (1.3 mL)、(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (0.024 mL, 0.112 mmol)、および DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン, 0.023 mL, 0.150 mmol) を加えた。該バイアルの蓋をし、80℃で18時間振盪させた。DMF を窒素気流下において除去して、5-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、黄褐色の油状物として得た。次いで該混合液に、1.3 mL のテトラヒドロフランを、2当量の1 M HCl (0.075 mL, 0.075 mmol) とともに加えた。該溶液を、室温で1時間攪拌した。該反応混合液を分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム、食塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。該生成混合液 (product mixture) を濾過し、溶媒をエバポレートした。粗生成物を、1.8 mL のアセトニトリルおよび200 μ L のDMF に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Sunfire C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速20 mL/分ならびに5分のホールドにて、生成した。溶媒をエバポレートして、15.2 mgの2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (70%収率, 2工程) を得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析 LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール) のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび10分のホールド) を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール) のグラジエントおよび10分のホールド) を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.20 - 1.27 (m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 2 H), 2.87 - 2.96 (m, 3 H), 3.75 - 3.83 (m, 3 H), 4.10 (t, J=4.89 Hz, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 4 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.43 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.87 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.671分, m/z 565.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 9.454分 (Sunfire C18), 95.0% 純度および11.611分 (Gemini C18), 99.7% 純度.

【0444】

【化 3 5 3】



10

2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

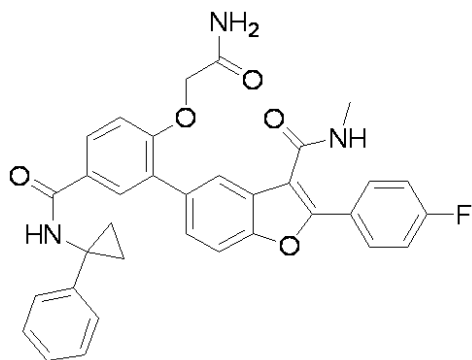
LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た： PHENOMENEX（登録商標） Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5mm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いて、決定した。次いで該HPLC純度は、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.23 - 1.29 (m, 2 H), 1.62 - 1.68 (m, 2 H), 2.91 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.80 (t, J=4.77 Hz, 2 H), 4.13 (t, J=4.89 Hz, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 7.14 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 - 7.61 (m, 3 H), 7.93 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.03 - 8.06 (m, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.35 - 8.41 (m, 1 H). LCMS m/z 566.4 (M+H), 保持時間 = 2.038分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.916分, 100% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 10.474分, 100% 純度.

20

30

【0 4 4 5】

【化 3 5 4】



40

5-(2-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

50

小さなスクリュウキャップバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(15.6 mg, 0.030 mmol)/DMF(2 mL)、2-ブロモアセトアミド(41.4 mg, 0.300 mmol)、およびDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン, 0.060 mL, 0.400 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、75℃で終夜振盪させた。該粗反応混合液を冷却し、エバポレートし、2 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフル

10

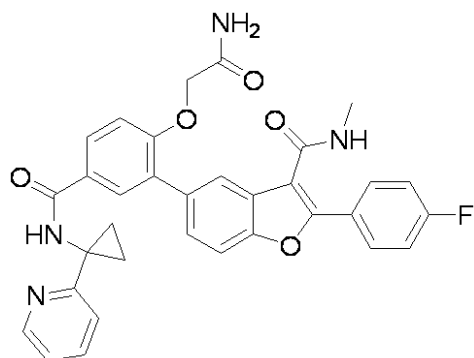
オロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、XTERRA(登録商標) C18 19 x 100mmカラムで、12分にわたる25-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに8分のホールドにて、生成した。溶媒を終夜エバポレートして、9.9 mg(54.9%収率)のカルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフル

オロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm

20

【0 4 4 6】
【化 3 5 5】

30



40

5-(2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX(登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの

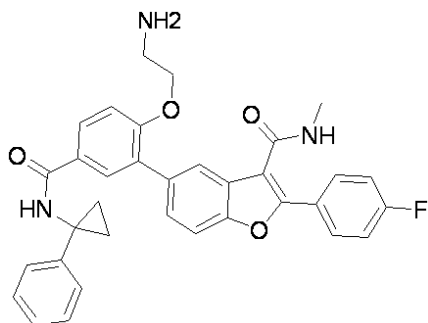
50

水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HP 10 LCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 6.51 (br. s., 1 H), 6.79 (br. s., 1 H), 7.10 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 3 H), 7.52 - 7.66 (m, 4 H), 7.72 - 7.82 (m, 1 H), 7.94 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.03 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 2 H), 8.50 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 8.91 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 = 2.578分, m/z 580.3 (M + 2H). HPLC 保持時間 = 9.368分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および10.756分 (Gemini C18), 97.9% 純度.

【0447】

【化356】

20



5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

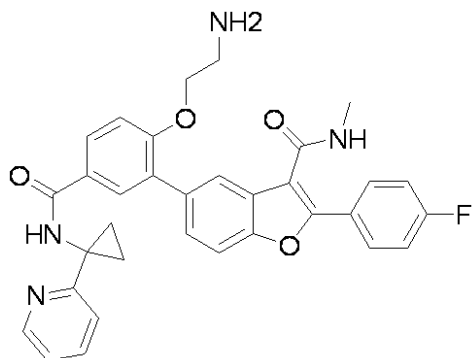
30

2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (40.2 mg, 0.078 mmol) / 3 mLのDMFを、3当量の2-(2-ブロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオン (58.8 mg, 0.232 mmol) および4当量のDBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン, 0.046 mL, 0.308 mmol) とともに、加えた。該バイアルの蓋をし、75°Cで終夜振盪させた。該粗反応混合液をエバポレートし、2 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いて、XTERRA (登録商標) C18 19 x 100mmカラム 40 で、12分にわたる25-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに8分のホールドにて、生成した。溶媒をエバポレートして、10.7 mgのフタルイミド中間体を白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICRO MASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。 LC MS m/z 694.4 (M+H), 保持時間 = 3.128分, 93.7% 純度. 小さなスクリュキャップバイアルに、該フタルイミド中間体, 5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)-5-(1-フェニルシクロ-プロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)- 50

N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(10.7 mg, 0.015 mmol)/2mLのメタノール、および無水ヒドラジン(0.780 μ L, 0.025 mmol)を加えた。該バイアルを予め平衡化した油浴(75℃に設定)中に設置し、該溶液を90分間還流した。生成物を室温に冷却し、溶媒をエバポレートした。得られた油状物を10mLのDCMで希釈し、1mLの0.5M NaOHで洗浄し、抽出した。溶媒をエバポレートし、粗生成物を1.8 mLのアセトニトリルおよび200 μ LのDMF中に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Sunfire C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速20 mL/分ならびに5分のホールドを用いて、生成した。溶媒をエバポレートして、7.0 mg(14%収率, 2工程)の5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFAを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.21 - 1.27 (m, 2 H), 1.28 - 1.35 (m, 2 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.39 (t, J=4.77 Hz, 2 H), 4.38 (t, J=5.02 Hz, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 5 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.87 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 3 H), 8.07 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.023分, m/z 564.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 6.931分 (Sunfire C18), 100% 純度および11.423分 (Gemini C18), 98.9% 純度。

【0448】

【化357】



5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, 2TFA

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのア

セトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 1.23 - 1.33 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.41 (t, J=5.14 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=5.14 Hz, 2 H), 6.58 (br. s., 2 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.46 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.52 - 7.70 (m, 4 H), 7.93 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.41 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H). LCMS m/z 565.4 (M+H), 保持時間 = 1.628分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.048分, 99.9% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 10.531分, 100% 純度.

【0449】

5-ブromo-2,4-ジメトキシ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド

250mL 丸底フラスコに、クロロホルム(60 mL)を、2,4-ジメトキシ安息香酸(2.0 g, 10.98 mmol)とともに、加えた。該溶液を0°Cに冷却し、臭素(0.566 mL, 10.98 mmol)を、5分かけて滴下した。該溶液を室温に昇温させ、終夜攪拌した。得られた固形物を濾過し、冷クロロホルムで洗浄し、減圧下において乾燥させて、2.49g(8.6mmol, 78%収率)の5-ブromo-2,4-ジメトキシ安息香酸を黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 30mmカラム、ならびに、1.0 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.88 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.453分, m/z 262.99 (M+H), 93% 純度.

【0450】

2ドラムのバイアルに、5-ブromo-2,4-ジメトキシ安息香酸(1.044 g, 4mmol)、DMF(48.2 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.79 mL, 16.00 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン, 2HCl(0.911 g, 4.40 mmol)、そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-тетраметилйсуоропиумхексафуроосфует(V), 6.08 g, 16.00 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、室温で16時間振盪させた。該粗反応混合液を10mLのDCMで希釈し、5mLの1M HClで洗浄し、抽出し、20mLの食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。該溶液をシリカゲルのプラグに押し通し、乾固するまでエバポレートした。20mLのジエチルエーテルでトリチュレートして、1.6 gの5-ブromo-2,4-ジメトキシ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミドを黄褐色の固形物として得た(76%収率)。 ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 1.22 - 1.32 (m, 2 H), 1.59 - 1.67 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.47 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.62 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.39 - 8.52 (m, 2 H). LCMS 保持時間 = 2.162分, m/z 379.2 (M+2H), 96% 純度.

【0451】

5-ブromo-2-メトキシ-4-メチル安息香酸

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た： Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。黄色の固形物、63.5%収率。LCMS 保持時間 = 1.545分, m/z 246.99 (M+H), 90% 純度. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.21 - 2.44 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 12.72 (br. s., 1 H).

【0452】

5-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド

10

LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た： PHENOMENEX（登録商標） Luna 3 μ m C18, 2.0 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。黄褐色の固形物、68%収率、100%純度。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 - 1.42 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 7.40 (dd, J=6.90, 5.90 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.97 (td, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.60 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 3.525分, m/z 362.88 (M+H), 98% 純度.

20

【0453】

メチル 4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾエート

250mL エルレンマイヤーフラスコに、メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゾエート(7.5 g, 41.4 mmol)および硫酸の25%溶液(40 mL, 188 mmol)を加えた。該溶液を0°Cに冷却し、亜硝酸ナトリウムの飽和溶液(4.29 g, 62.2 mmol)を滴下した。該オレンジ色の混合液を15分間攪拌した。その後、得られたジアゾニウム溶液を、500mLの3%硫酸を含有する1Lのフラスコに、非常にゆっくりと注ぎ入れた。該溶液を5分間攪拌した後、分液漏斗に移した。該反応混合液を、150mLのDCMで希釈し、抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、赤色の固形物を得た。得られた固形物をヘキサンでトリチュレートして、5.71 gの目的のフェノールを赤色の粉末として得た(73%収率)。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た： Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.67 - 3.72 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.39 (dd, J=8.66, 2.13 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.66 Hz, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.070分, m/z 183.09 (M+H), 96% 純度.

30

【0454】

メチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-ブロモ-2-メトキシベンゾエート

40

密閉チューブに、2-ブロモアセトアミド(2.272 g, 16.47 mmol)、DMF(50 mL)、炭酸セシウム(7.15 g, 21.96 mmol)およびメチル 4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾエート(1.00 g, 5.49 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、85°Cで16時間加熱した。該反応混合液をDCMで希釈し、10mLの1M HCl、水、および食塩水で連続的に洗浄した。該溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、1.2 gのメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-2-メトキシベンゾエート(78%収率)を黄色の粉末として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た： Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレ

50

ードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 3.71 - 3.76 (m, 3 H), 3.80 - 3.84 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.56 (dd, J=8.66, 2.38 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 6.77 (br. s., 1 H), 6.92 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J=8.78 Hz, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.385分, m/z 240.2 (M+H), 92% 純度

【0455】

250mL 丸底フラスコに、メチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-2-メトキシベンゾエート(1.2 g, 5.14 mmol)およびクロロホルム(40 mL)を加えた。該混合液を窒素雰囲気下に設置し、0℃に冷却した。臭素(0.263 mL, 5.14 mmol)を滴下し(3mLのクロロホルム中)、該溶液を、終夜、室温に昇温させた。該オレンジ色の固形物を氷浴で冷却し、濾過し、冷クロロホルム、次いでジエチルエーテルで連続的に洗浄した。該生成物を減圧下において乾燥させ、1.7 g(91%収率)のメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-ブロモ-2-メトキシベンゾエートをオレンジ色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 3.76 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.10 (br. s., 2 H), 7.96 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.793分, m/z 319.1 (M+H), 90% 純度.

【0456】

5-(2,4-ジメトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

マイクロ波用バイアルに、5-ブロモ-2,4-ジメトキシ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド(41.5 mg, 0.110 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(39.5 mg, 0.1 mmol)、ジオキササン(2.00 mL)、水(0.200 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 8.21 mg, 0.020 mmol)、リン酸三カリウム(85 mg, 0.400 mmol)および酢酸パラジウム(II)(4.49 mg, 0.020 mmol)を加えた。溶媒を除去し、該粗反応混合液を2 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 3.5 μm C18 4.6x150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートし、18.1 mg(30.4%収率)の目的のピリジルカルボキサミドを黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 μm C18, 3.0 x 50mmカラム、ならびに、5 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX (登録商標) Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)

を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 2.89 (d, $J=4.77$ Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 7.10 - 7.23 (m, 3 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.57 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.68 (td, $J=7.72$, 1.63 Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 2 H), 8.47 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H). LCMS m/z 566.2 (M+H), 保持時間 = 2.608分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.816分, 93.9% 純度および(Gemini C18) 保持時間 = 11.676分, 95.8% 純度.

【0457】

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

別の合成

密閉チューブに、5-ブロモ-2-メトキシ-4-メチル-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド(1.9024 g, 5.27 mmol)、ジオキサン(70 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(2.529 g, 6.40 mmol)、炭酸セシウム(2.57 g, 7.90 mmol)、水(14.00 mL)そして最後にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.304 g, 0.263 mmol)を加えた。該容器を密閉し、油浴中において85°Cで16時間加熱した。該混合液を室温に冷却し、20 mlのDCMで希釈し、セライト(登録商標)のプラグを押し通した。得られた暗色の溶液(dark solution)を濃縮して、グレー色の油状物を得た。この残渣に、20 mlの0.5N HCl、続いて20 mlの水を加えた。該フラスコを、氷浴中において30分間冷却し、得られた固形物を濾過により集め、10 mlの水で洗浄し、減圧下において乾燥させた。該粗生成物を、1:1 酢酸エチル/ヘキサンの溶解させ、シリカゲルのプラグに押し通した。溶媒を除去して、1.65 gの生成物を薄い黄褐色の固形物として得た。

20

【0458】

メチル 4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンゾエート

密閉チューブに、メチル 4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-ブロモ-2-メトキシベンゾエート(318 mg, 1.0 mmol)、ジオキサン(30 mL)、水(6.00 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(593 mg, 1.500 mmol)、炭酸セシウム(489 mg, 1.500 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23.11 mg, 0.020 mmol)を加えた。該容器を密閉し、該混合液を85°Cで終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、200mLのDCMで希釈し、50mLの1M HCl、次いで食塩水で連続的に洗浄した。生成物を抽出し、得られた黄色の溶液を乾固するまでエバポレートした。水層を合わせて、氷浴中で5分間冷却し、生じた固形物濾過し、減圧下において乾燥させた。その後、該固形物を合わせて、ジエチルエーテル、次いで氷冷アセトニトリル(各々10mL)で連続的にトリチュレートし、171.6 mg(30%収率)のメチル 4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンゾエートを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX(登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters phenyl XBridge C18 3.5 μm

30

40

50

4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.04 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.33 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H). LCMS m/z 507.3 (M+H), 保持時間 = 2.635分. HPLC 保持時間 = 8.193分 (Sunfire C18), 100% 純度および保持時間 = 10.678分 (phenyl XBridge C18), 100% 純度.

【0459】

10

4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸

50mL 丸底フラスコに、メタノール(7mL)およびTHF(7 mL)の1:1 混合液中のメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンゾエート(171.6 mg, 0.295 mmol)を加えた。次いで、この溶液に、4当量の1M 水酸化ナトリウム水溶液(1.2 mL, 1.2 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜撹拌した。溶媒を除去し、該粗生成物を50mLの1:1 DCM/酢酸エチルで希釈し、10mLの1M HCl次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートした。水層を合わせて、氷浴中で冷却し、フラスコの両側に生じた生成物を濾過し、減圧下において乾燥させた。該固形物を合わせて、10mLのDMFに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHENOMENEX(登録商標) Luna 10 μm C18 30x100mmカラムで、12分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、87 mg(60%収率)の4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸を、白色の粉末として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 30mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて2分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 2.97 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.79 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.31 (br. s., 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H). LCM S m/z 493.00 (M+H), 保持時間 = 1.618分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.108分, 100% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 6.383分, 99.3% 純度.

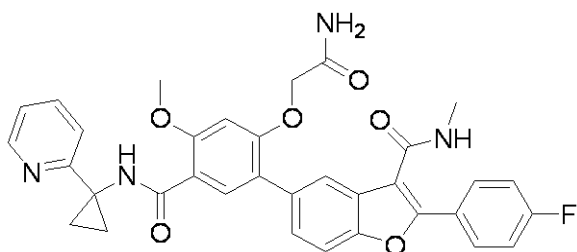
20

30

40

【0460】

【化 3 5 8】



5-(2-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

25mL フラスコに、4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(48.8 mg, 0.099 mmol)、DMF(2 mL)、N-エチル-N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン(0.069 mL, 0.396 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(19.94 mg, 0.149 mmol)そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V), 151 mg, 0.396 mmol)を加えた。該フラスコをセブタムで密閉し、N₂下に設置し、室温で終夜攪拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフル

20

20

30

40

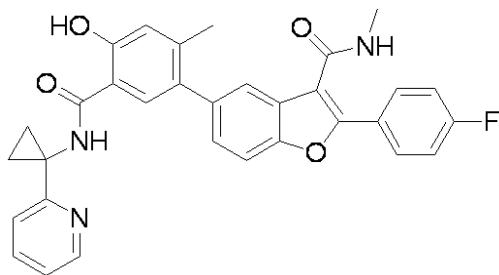
を、黄色の粉末として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX(登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹

¹

H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 1.46 - 1.53 (m, 2 H), 1.69 - 1.76 (m, 2 H), 2.96 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.16 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 3 H), 7.92 - 8.01 (m, 2 H), 8.03 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.36 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 8.94 (s, 1 H). LCMS m/z 609.5 (M+H), 保持時間 = 2.030分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.800分, 99.4% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 9.546分, 99.7% 純度.

【0 4 6 1】

【化 3 5 9】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロ
ピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

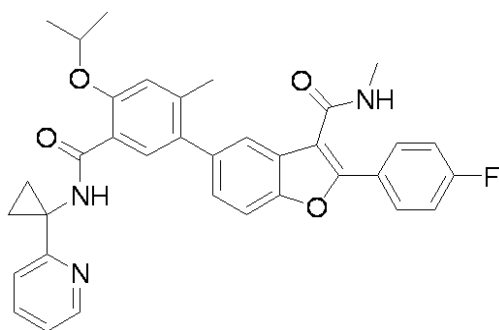
250mL 丸底フラスコに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリ
ジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキ
キサミド(1.0008 g, 1.821 mmol)、およびDCM(18 mL)を加えた。該溶液を窒素雰囲気下に設
置し、0℃に冷却した。該黄褐色の混合液に、1M トリクロロボラン(9.10 mL, 9.10 mmol)
を滴下した。該混合液を終夜、ゆっくりと室温に昇温させた。該反応混合液を0℃に冷却
し、100mLの冷メタノールを加え、該混合液を30分間攪拌した後、ほぼ乾固するまでエバ
ポレートした。メタノールを加えた後、エバポレートを繰り返して、黄褐色の固形物を得
た(82%収率)。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MIC
ROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3
μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 95%HPLC
グレードのアセトニトリル/10mM酢酸アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLC
グレードの水/10mM酢酸アンモニウム/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント
および1分のホールド。 ¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 1.5
7 - 1.66 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.02 (d, J=4.02 Hz, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.18
(t, J=8.78 Hz, 3 H), 7.32 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.69 -
7.79 (m, 1 H), 7.83 - 7.97 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 - 8.39 (m, 4 H), 8.66 (br. s., 1 H). LCMS m/z 536.5 (M+H), 534.4 (M - H), 保持時間 = 3.446分, 90% 純度

20

【 0 4 6 2】

30

【化 3 6 0】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロ
プロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

マイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-(
ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カル
ボキサミド(16.6 mg, 0.031 mmol)、ジオキサン(2 mL)、トリフェニルホスフィン(32.5 m
g, 0.124 mmol)、(E)-ジ-tert-ブチル ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(21.41 mg, 0.0
93 mmol)およびプロパン-2-オール(5.92 μL, 0.077 mmol)を加えた。該バイアルを密閉
し、20分間、マイクロ波加熱(140℃)処理した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLC
を用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/
90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリ

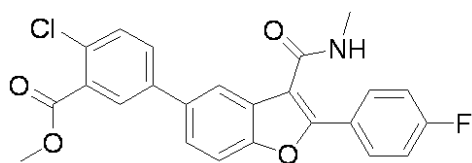
40

50

フルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、6 mg(25%収率)の2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを無色の粉末として得たLC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 1.24 - 1.31 (m, 2 H), 1.46 (d, J=6.02 Hz, 6 H), 1.64 - 1.69 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.89 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 4.83 - 4.95 (m, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.62 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 2 H), 8.36 - 8.43 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H). LCMS m/z 578.4 (M+H), 保持時間 = 2.746分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.695分, 98.38% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 12.003分, 95.9% 純度.

【0463】

【化361】



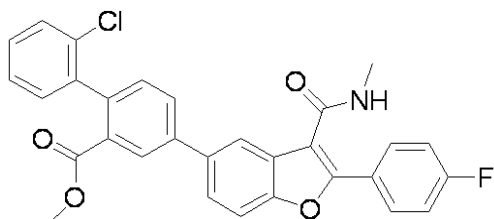
メチル 2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

150mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.5 g, 1.198 mmol)、ジオキサン(7.18 mL)、水(1.437 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.028 g, 0.024 mmol)、4-クロロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル硼酸(0.385 g, 1.797 mmol)、および炭酸セシウム(0.586 g, 1.797 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴中において85°Cで終夜加熱した。該反応混合液を冷却し;該粗生成物を100mLの酢酸エチルで希釈し、50mLの水、次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒をエバポレートして、クルードな黄色の固形物を得た。該固形物をジエチルエーテル(30mL x2)およびヘキサン(30mL x1)でトリチュレートした後、減圧下において乾燥させて、394 mgのアイボリー色の固形物を得た(53%収率)。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ

酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 2.92 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H), 7.57 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.25 Hz, 2 H), 7.82 (dd, J=8.41, 2.38 Hz, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 3 H). LCMS m/z 438.3 (M+H), 保持時間 = 3.518分, 90 % 純度.

【0 4 6 4】

【化 3 6 2】



10

メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレート

マイクロ波用バイアルに、ジオキササン(6 mL)、水(0.600 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 16.42 mg, 0.040 mmol)、メチル 2'-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(87.6 mg, 0.2 mmol)、リン酸三カリウム(0.170 g, 0.800 mmol)、酢酸パラジウム(II)(8.98 mg, 0.040 mmol)、および2-クロロフェニルボロン酸(0.094 g, 0.600 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、N₂でフラッシュし、マイクロ波において130℃で10分間加熱した。溶媒を除去し、該粗反応混合液を4 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 19 x150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、43.8 mg(80%収率)のメチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレートを黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS(登録商標) Platform LC (ESI+)において得た:

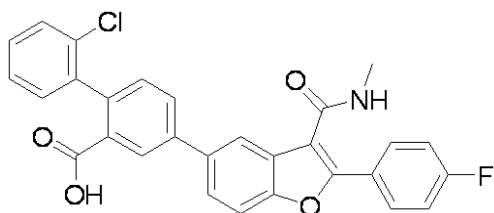
PHENOMENEX(登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。¹H NMR (400 MHz, THF-d₈) δ ppm 2.92 - 2.97 (m, 3 H), 3.60 - 3.62 (m, 3 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 3 H), 7.37 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.92 (dd, J=7.91, 2.13 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.12 - 8.19 (m, 2 H), 8.29 (d, J=2.01 Hz, 1 H). LC MS m/z 514.2 (M+H), 保持時間 = 3.908分, 93% 純度.

20

30

【0 4 6 5】

【化 3 6 3】



2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボン酸

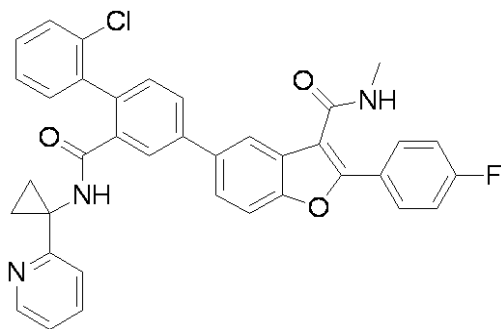
25mL 丸底フラスコに、メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカル

50

バモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレート(43.8 mg, 0.079 mmol)、メタノール(1 mL)、THF(1 mL)および8当量の水酸化ナトリウムの1M溶液(0.63 mL, 0.63 mmol)を加えた。該混合液を室温で48時間攪拌した。該粗生成物を、20mLの酢酸エチルで希釈し、0.5M HClで酸性にし、抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートして、47.2 mg(96%収率)の2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボン酸を、黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENE X (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 LCMS m/z 500.2 (M+H), 保持時間 = 3.426分, 90% 純度.

【0466】

【化364】



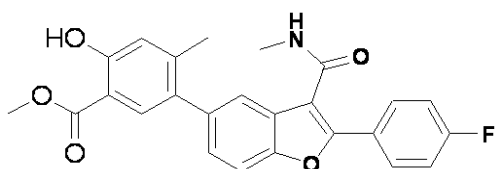
5-(2'-クロロ-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

25mL フラスコに、2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボン酸(39.6 mg, 0.079 mmol)、DMF(2 mL)、N-エチル-N,N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.055 mL, 0.317 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(15.94 mg, 0.119 mmol)、そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V), (120 mg, 0.317 mmol)を加えた。該フラスコを密閉し、該混合液を室温で終夜攪拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、40.7 mg(70%収率)の5-(2'-クロロ-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBr

idge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.90 - 1.10 (m, 2 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H), 2.94 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 7.11 (dd, J=6.90, 5.40 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.30 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=7.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 2 H), 8.06 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 8.41 (d, J=4.02 Hz, 1 H). LCMS m/z 617.3 (M+H), 保持時間 = 2.765分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.823分, 100% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 11.871分, 99.8% 純度.

【0467】

【化365】



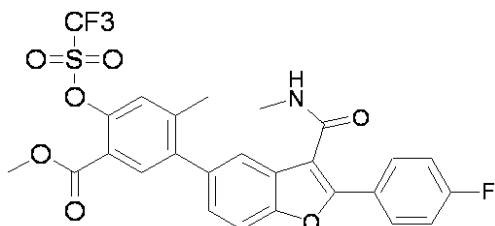
メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート

100mL 丸底フラスコに、メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(350.5 mg, 0.783 mmol)/DCM(8 mL)を加えた。次いでこの溶液に、窒素下において、三塩化ホウ素の1M溶液(3.92 mL, 3.92 mmol)を加え、該混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を氷浴中で冷却し、10mLのメタノールをゆっくりと加えた。溶媒を減圧下において除去した。該フラスコを再び冷却し、25mLの氷冷メタノールを加え、得られた固形物を濾過して、264.5 mg(78%収率)のメチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエートを、アイボリー色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。

^1H NMR (400 MHz, DMF- d_7) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 2.95 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.76 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 8.33 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 = 3.636, m/z 434.3 (M+H), 100% 純度.

【0468】

【化366】



メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート

25mL 丸底フラスコに、メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベ

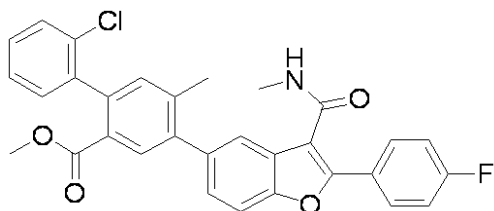
ンゾフラン-5-イル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(260 mg, 0.600 mmol)、DCM(6 mL)、トリエチルアミン(0.166 mL, 1.200 mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(321 mg, 0.900 mmol)を加えた。該溶液を室温で終夜攪拌した。次いで、該反応混合液に、DMF(6mL)を、トリエチルアミン(0.166 mL, 1.200 mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(321 mg, 0.900 mmol)とともに加えた。該混合液を、65℃まで48時間加熱した。該粗生成混合液を室温に戻し、100mLのDCMで希釈し、50mLの冷たい0.1M HCl、水および食塩水で連続的に洗浄した。溶媒をエバポレートし、得られた粗生成物を10mLのジエチルエーテル(x2)でトリチュレートして、180.7 mg(44.7%収率)のアイボリー色の固形物を得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100 %B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.37 (s, 3 H), 2.82 (d, J=4.58 Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.36 - 7.47 (m, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H). LCMS m/z 566.3 (M+H), 保持時間 = 3.913分, 90% 純度.

10

【0 4 6 9】

【化 3 6 7】

20



メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボキシレート

小さな密閉チューブに、メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(67.3 mg, 0.1 mmol)、ジオキサソ(3 mL)、水(0.600 mL)、2-クロロフェニル硼酸(18.76 mg, 0.120 mmol)、炭酸セシウム(32.6 mg, 0.100 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.311 mg, 2.000 μmol)を加えた。該チューブを密閉し、80℃で終夜加熱した。該反応液を室温に冷却し、セライト (登録商標) のプラグを通して濾過し、ほぼ乾固するまで窒素気流下において濃縮した。該粗反応混合物を、6 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aを10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 3.5 μm C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、48 mg(89 %収率)のメチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボキシレートを、白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 ¹H NMR (500 MHz, THF-d₈) δ ppm 2.35 (s, 3 H), 2.91 (d, J=4.58 Hz, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 7.21 - 7.26 (m, 3 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44 (m, 1 H), 7.50 (d, J=4.27 Hz

30

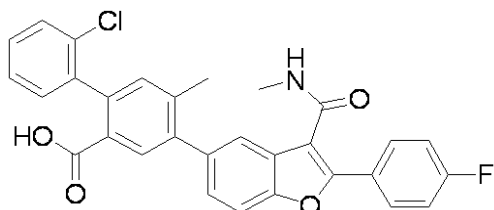
40

50

, 1 H), 7.63 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 528.4 (M+H), 保持時間 = 4.036分, 98.3% 純度.

【0470】

【化368】



10

2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボン酸

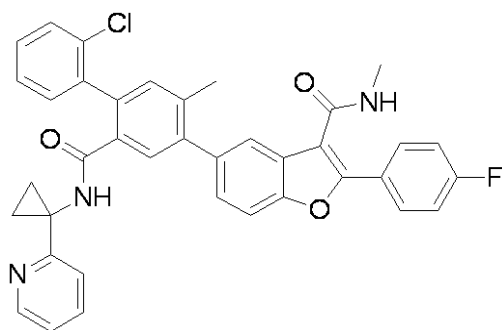
25mL 丸底フラスコに、メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボキシレート (48 mg, 0.091 mmol)、THF (2.2 mL)、メタノール (2.2 mL)、および 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.728 mL, 0.728 mmol) を加えた。該フラスコを密閉し、室温で 48 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、該粗生成物を 30mL の酢酸エチルで希釈し、10mL の 1M HCl、食塩水で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートした。得られた生成物を 10mL のジエチルエーテルでトリチュレートして、47.2 mg (96% 収率) の 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボン酸を黄色の固形物として得た。LC/MS データは、220nm にて以下の一連の条件を用いて、島津分析 LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+) において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μm C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて 4 分で 0-100% B (B = 90% HPLC グレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLC グレードの水), (A = 90% HPLC グレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLC グレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび 1 分のホールド。¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 2.42 (s, 3 H), 2.97 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 5 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.78 - 7.85 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 2 H), 8.35 - 8.43 (m, 1 H). LCMS m/z 514.3 (M+H), 保持時間 = 3.950 分, 95.4% 純度.

20

30

【0471】

【化369】



40

5-(2'-クロロ-5-メチル-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

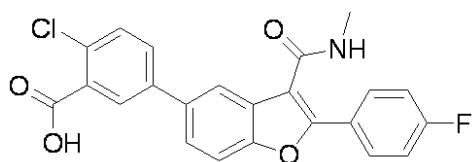
25mL フラスコに、2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボン酸 (47.2 mg, 0.087 mmol)、DMF (2 mL)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン (0.061 mL, 0.349 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン (17.56 mg, 0.131 mmol) そして最後に、HATU (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V), 133 mg, 0.349 mmol) を加えた。該フラスコをセプタムで密閉し、N₂ 下に設置し、室温で 5 時間攪拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブ HPLC を用

50

いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 19 x 150mmカラムで、20分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、66.1 mg(92%収率)の5-(2'-クロロ-5-メチル-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、白色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た：PHENOMENEX（登録商標） Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 1 H), 0.99 - 1.09 (m, 1 H), 1.38 - 1.53 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.90 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 3 H), 7.77 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 2 H), 8.37 - 8.42 (m, 1 H). LCMS m/z 631.39 (M+H), 保持時間 = 2.925分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.118分, 99.9% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 11.519分, 100% 純度.

【0472】

【化370】



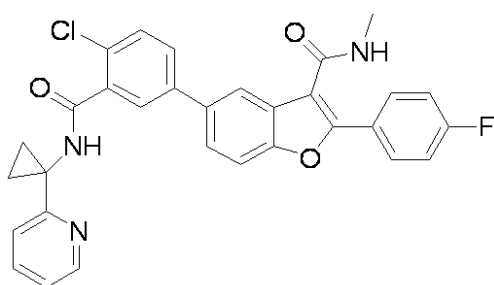
2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

別の合成:150mL 密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.0 g, 2.4 mmol)、ジオキサン(14.4 mL)、水(2.9 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.055 g, 0.048 mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸(0.720 g, 3.59 mmol)、および炭酸セシウム(1.171 g, 3.59 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴中において85℃で終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、150mLの酢酸エチルで希釈し、20mLの0.5M HCl、次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成溶液を、セライト（登録商標）のプラグを通して濾過した後、乾固するまでエバポレートした。得られた固形物を、10mLの1:1 DMFおよびアセトニトリル中に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、Waters Sunfire 3.5 μ m C18 4.6x150mmカラムで、20分にわたる50-100%Bのグラジエントおよび流速4

0 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、319.5 mg(32 %収率)の2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を、白色の粉末として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 μ m C18, 3.0 x 50mmカラム、ならびに、5 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.83 - 2.91 (m, 3 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.65 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.98 - 8.05 (m, 2 H), 8.08 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 8.43 - 8.53 (m, 1 H), 13.50 (br. s., 1 H). LCMS m/z 424.0 (M+H), 保持時間 = 3.105分, 100% 純度.

【0 4 7 3】

【化 3 7 1】



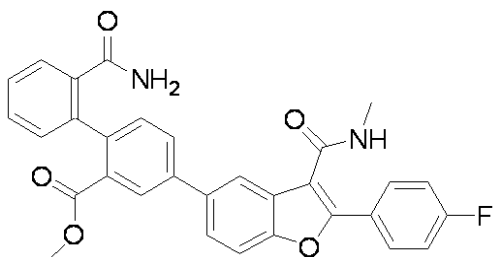
5-(4-クロロ-3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

250mL 丸底フラスコに、2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(0.299 g, 0.705 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.142 g, 1.058 mmol)、DMF(8.50 mL)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン(0.493 mL, 2.82 mmol)、およびHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V), 1.073 g, 2.82 mmol)を加えた。該フラスコを密閉し、 N_2 下に設置し、室温で終夜攪拌した。該反応混合液を50mLの酢酸エチルで希釈し、5mLの1M HClで洗浄し、抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートして、赤色の油状物を得た。次いで、該粗反応混合液をほぼ乾固するまでエバキュエートし、8 mLの1:1 メタノールおよびDMF中に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、PHENOMENEX (登録商標) Luna 10 μ m C18 30x100mmカラムで、8分にわたる50-100%Bのグラジエントおよび流速40 mL/分ならびに7分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、261.3 mg(66.4%収率)の5-(4-クロロ-3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、薄黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+)において得た: Waters Sunfire 5 μ m C18, 4.6 x 50mmカラム、ならびに、4 mL/分の速度にて3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。

次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、PHENOMENEX（登録商標） Gemini C18 3.0 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム（1 mL/分の速度にて10分で20-100%B（B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水）、（A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール）のグラジエントおよび10分のホールド）を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 - 1.40 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 2.83 - 2.91 (m, 3 H), 7.27 (dd, $J=6.78, 5.27$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.63 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.96 (m, 7 H), 7.97 - 8.06 (m, 2 H), 8.50 (d, $J=4.52$ Hz, 2 H), 9.34 (s, 1 H). LCMS m/z 540.39 (M+H), 保持時間 = 1.643分, 94.2% 純度. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.388分, 94% 純度および(Gemini C18) 保持時間 = 11.238分, 99.6% 純度.

【0 4 7 4】

【化 3 7 2】



20

メチル 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレート

マイクロ波用バイアルに、ジオキササン(9 mL)、水(0.900 mL)、2-カルバモイルフェニルボロン酸(148 mg, 0.900 mmol)、メチル 2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(131 mg, 0.3 mmol)、リン酸三カリウム(255 mg, 1.200 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 24.63 mg, 0.060 mmol)、および酢酸パラジウム(II)(13.47 mg, 0.060 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、 N_2 でフラッシュし、マイクロ波において130°Cで13分間加熱した。該反応混合液を濾過し、溶媒を窒素気流下において除去した。

30

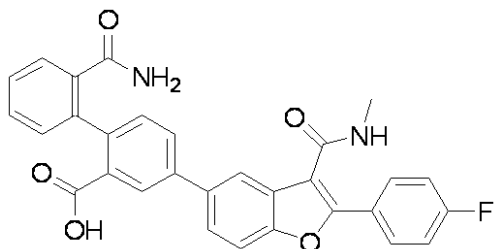
次いで、該粗生成物を4 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 19x150mmカラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。

溶媒を除去して、58.3 mg(36%収率)のメチル 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレートを、黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、220nmにて以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た：PHENOMENEX（登録商標） Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B（B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水）、（A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル）のグラジエントおよび1分のホールド。 ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 2.93 (d, $J=4.52$ Hz, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 6.35 (br. s., 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 (t, $J=8.91$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 7.52 (d, $J=4.27$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.71 (m, 3 H), 7.81 (dd, $J=8.03, 2.01$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 3 H). LCMS m/z 523.3 (M+H), 保持時間 = 3.051分, 96% 純度.

40

【0 4 7 5】

【化 3 7 3】

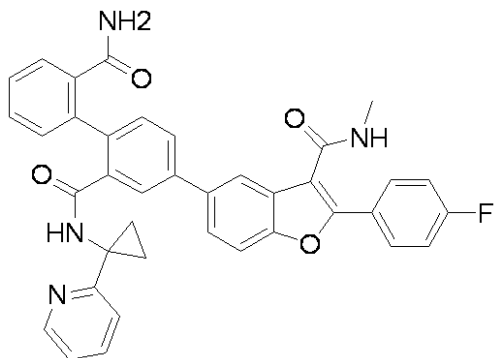


2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボン酸

25mL 丸底フラスコに、メチル 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレート (58.3 mg, 0.107 mmol)、メタノール (1 mL)、THF (1 mL) および 8 当量の水酸化ナトリウムの 1M 溶液 (0.856 mL, 0.856 mmol) を加えた。該混合液を 20mL の酢酸エチルで希釈し、0.5M HCl で酸性にし、該粗生成物を抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。該生成溶液を濾過し、乾固するまでエバポレートして、52 mg (98% 収率) の 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボン酸を、黄色の固形物として得た。LC/MS データは、220nm にて以下の一連の条件を用いて、島津分析 LC / MICROMASS (登録商標) Platform LC (ESI+) において得た：PHENOMENEX (登録商標) Luna 3 μ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて 4 分で 0-100 %B (B = 90% HPLC グレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLC グレードの水), (A = 90% HPLC グレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLC グレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび 1 分のホールド。LCMS m/z 509.3 (M+H), 保持時間 = 2.6 95 分, 90% 純度。

【0 4 7 6】

【化 3 7 4】



4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド, TFA

25mL 丸底フラスコに、2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボン酸 (52mg, 0.104 mmol)、DMF (2 mL)、N-エチル-N,N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.075 mL, 0.429 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン (21.57 mg, 0.161 mmol)、そして最後に HATU (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V), 163 mg, 0.429 mmol) を加えた。該フラスコを密閉し、該混合液を、室温で終夜攪拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブ HPLC を用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル/90% 水/0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒 B は 10% 水/90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Waters Sunfire 5 μ m C18 19 x 150mm カラムで、20 分にわたる 20-100%B のグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに 10 分のホールドにて、生成した。溶媒をエバポレートして、上記で示される 2 つの回転異性体 (rotomer) を得た。LC/MS データは、220nm に

て以下の一連の条件を用いて、島津分析LC / MICROMASS（登録商標） Platform LC (ESI+)において得た： PHENOMENEX（登録商標） Luna 3 μ m C18, 2 x 50mmカラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析LCを用いて、254nmおよび256nmにて、Waters Sunfire C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いて、決定した。次いで該HPLC純度を、島津分析LCを用いて、Waters XBridge phenyl C18 3.5 μ m 4.6 x 150mmカラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム（1 mL/分の速度にて10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド）を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。

【0477】

異性体A: ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.53 - 0.79 (m, 2 H), 1.36 (d, J=4.2 Hz, 2 H), 2.95 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 6.79 (br. s., 1 H), 6.88 - 7.00 (m, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 4 H), 7.39 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 3 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.69 (ddd, J=10.23, 8.22, 1.88 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 2 H), 8.25 - 8.31 (m, 1 H), 9.01 (s, 1 H). LCMS m/z 625.4 (M+H), 保持時間 = 2.310分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.796分, 100% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 10.793分, 100% 純度.

【0478】

異性体B: ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8) δ ppm 0.64 - 0.92 (m, 2 H), 1.39 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 2.93 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 6.76 (br. s., 1 H), 6.88 (dd, J=6.90, 5.14 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 3 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.59 (dd, J=7.15, 1.88 Hz, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 2 H), 7.82 (dd, J=7.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 8.26 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H). LCMS m/z 625.4 (M+H), 保持時間 = 2.275分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.688分, 100% 純度および(XBridge phenyl C18) 保持時間 = 10.821分, 100% 純度.

【0479】

エチル 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート (500 mg, 1.665 mmol) / アセトニトリル (10 mL) 混合液に、 N_2 下において室温で、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンテトラフルオロボレート (708 mg, 1.998 mmol) を加えた。該混合液を室温で20時間攪拌した(該混合液は明るい黄色に変化した)。該混合液をエバポレートした。残渣に10 mLの H_2O を加えた。水性部分 (aqueous) をデカントし、残渣を2 x 5 mLの H_2O でさらに洗浄した。該混合物をMeOH(約10 mL)に溶解させ、不溶性部分を濾過した。濾液を、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した： 溶媒A = 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA, 開始%B = 60, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.44 - 7.24分 (220 nmでUV検出)。目的の画分を合わせて、エバポレートし、黄色の固形物を得た。該黄色の固形物を、BIOTAGE（登録商標） Horizonフラッシュクロマトグラフィ (0~70% EtOAc/ヘキサン, 3 x 80 g シリカゲルカラム)によりさらに精製して、薄黄

色の固形物を得た(108.9 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (m, 2H), 7.26 (ddと重複しているt, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.03 (t, $J = 8.39$, 1H), 4.39 (q, $J = 7.17$, 2H), 1.36 (t, $J = 7.17$, 3H). ^{19}F NMR (470.45 MHz, CD_3OD) δ 112.36, 142.29. C4におけるF原子の位置を、H6とH7間の ^1H - ^1H スループOND相関、 ^1H - ^{13}C HMBC、および ^{13}C NMRにおけるF-C4カップリングにより確認した(125.75 MHz, CD_3OD) (δ 144.8 ppm, d, $J = 247$, C4)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 319.14, HPLC 保持時間 = 1.718分. 約7.69 - 8.20分にて集めた少量の画分を、 ^1H - ^1H スループOND相関、 ^1H - ^{13}C HMBC、および ^{13}C NMRにおけるF-C6カップリング(125.75 MHz, CD_3OD) (δ 152.5 ppm, d, $J = 242$ Hz, C6)により、C6でのF-原子の異性体であることを確認した(プレパラティブHPLC UVトレースの%領域に基づいて、C4:C6は約3:1); ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (dd, $J = 8.55$, 5.49, 2H), 7.59 (d, $J = 8.85$, 1H), 7.38 (d, $J = 10.07$, 1H), 7.25 (t, $J = 8.70$, 2H), 4.40 (q, $J = 7.17$, 2H), 1.41 (t, $J = 7.17$, 3H). ^{19}F NMR (470.45 MHz, CD_3OD) δ 112.29, 138.52. 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 319.14, HPLC 保持時間 = 1.798分.

【0480】

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸

MeOH(2 mL)/THF(2 mL)混合液中のエチル 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート(108.9 mg, 0.342 mmol)の混合液に、 N_2 下において室温で、水酸化ナトリウム(1.0 mL, 1.0 mmol)(1 M水溶液)を加えた。該混合液を100℃で1.5時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、1.5 ml 1N HClを加えた後、10 ml H_2O を加えた。白色の沈殿物を濾過し、3 x 2 mlの H_2O で洗浄し、乾燥させた(73 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (m, 2H), 7.25 (ddと重複しているt, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.02 (t, $J = 8.39$, 1H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 291.01, HPLC 保持時間 = 1.478分.

【0481】

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸(73 mg, 0.252 mmol)、メチルアミン、HCl(25.5 mg, 0.377 mmol)、HOBT水和物(65.5 mg, 0.428 mmol)およびEDC塩酸塩(87 mg, 0.453 mmol)の混合液に、 N_2 下において室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.220 mL, 1.258 mmol)を加えた。該混合液を室温で16時間攪拌した。濃縮した後、該混合液に、5 ml 1N HCl、次いで14 ml H_2O を加えた。白色の固形物を濾過し、3 x 5 ml H_2O で洗浄して、乾燥させた(64 mg)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (dd, $J = 8.09$, 5.34, 2H), 7.25 (ddと重複しているt, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (t, $J = 8.55$, 1H), 2.96 (s, 3H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$ = 304.06, HPLC 保持時間 = 1.262分.

【0482】

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル トリフルオロメタンスルホネート

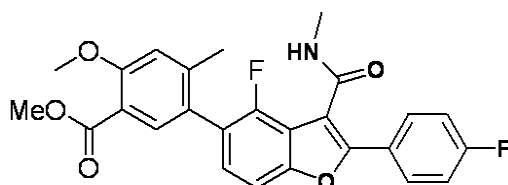
4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(64 mg, 0.211 mmol)/CH₂Cl₂(2 mL)の白色の懸濁液に、N₂下において室温で、トリエチルアミン(0.059 mL, 0.422 mmol)を加えた。該混合液を0℃に冷却した後、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(113 mg, 0.317 mmol)を加えた。次いで、該混合液を室温で2時間35分攪拌した(該白色の懸濁液は、約10分間攪拌した後、薄黄色の溶液に変化した)。該混合液を室温で終夜静置した後、エバポレートした。残渣を氷-水浴中で冷却し、2 mL H₂Oを加えた。固形物を濾過し、3 x 2 mL H₂Oで洗浄し、乾燥させた(94 mg)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 9.00, 1.00, 1H), 7.50 (dd, J = 9.00, 7.50, 1H), 7.30 (t, J = 8.55, 2H), 2.99 (s, 3H)。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 mL/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 436.04, HPLC 保持時間 = 1.678分。

10

【0483】

【化375】

20



メチル 5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート

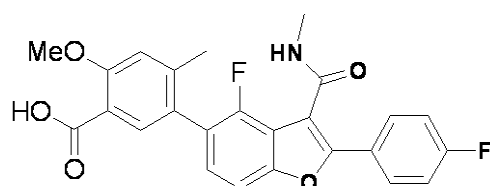
H₂O(0.2 mL)/1,4-ジオキサラン(1 mL)混合液中の、上記で製造した4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(推定0.211 mmol)、メチル 2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(0.078 g, 0.253 mmol)、(Ph₃P)₄Pd(0.024 g, 0.021 mmol)および炭酸セシウム(0.103 g, 0.317 mmol)の混合液を、95℃で2時間30分攪拌した。該混合液を室温で終夜静置した。該混合液を3.5 mL 1,4-ジオキサランで希釈し、Whatman PVDF 0.45 μm ディスク(および3 x 1 mLの洗浄)により濾過した。該濾液を濃縮した。該混合液に3.5 mL 1N HClを加え、次いで6 mL H₂Oを加えた(黄色の固形物がフラスコの壁に析出した)。水性部分をデカントし、残渣を3 x 2 mL H₂Oで洗浄し、乾燥させた。島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 mL/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 466.27, HPLC 保持時間 = 1.708分。

30

40

【0484】

【化376】



5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸

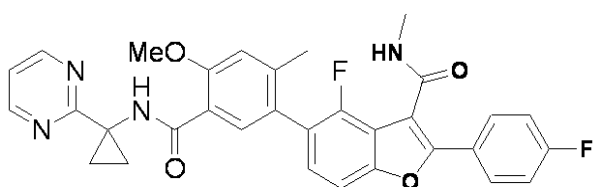
MeOH(2 mL)/THF(2 mL)混合液中の上記で製造したメチル 5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロ

50

フェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(推定0.211 mmol)に、N₂下において室温で、水酸化ナトリウム(0.84 mL, 0.84 mmol)を加えた。該混合液を室温で24時間攪拌した。該混合液に2 mL 1N HClを加え、オフホワイト色の固形物が形成されるまで濃縮した。該混合液に5 mL H₂Oを加え、固形物を濾過し、3 x 2 mL H₂Oで洗浄し、乾燥させた(75.1 mg)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.24, 1H), 7.30-7.25 (mと重複しているt, 3H), 7.13 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 mL/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 452.23, HPLC 保持時間 = 1.582.

【0485】

【化377】



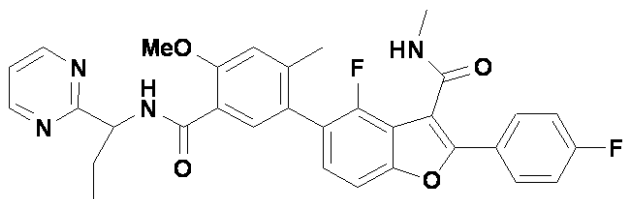
4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

DMF(1 mL)中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(30 mg, 0.066 mmol)、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン, TFA(33.1 mg, 約75%純粋, 推定0.133 mmol,)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(64.0 mg, 0.199 mmol)の混合液に、N₂下において室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.058 mL, 0.332 mmol)を加えた。該混合液を室温で20時間攪拌した。該混合液をMeOHで希釈し、以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 220 nmでUV検出, 画分収集: 7.25-7.73分。画分を合わせてエバポレートした後、残渣をプレパラティブTLC(2つの500 μm x 20 x 20 cmプレート, 5% MeOH/CH₂Cl₂)によりさらに精製して、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。分析TLC R_f = 0.32 (5% MeOH/CH₂Cl₂)。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (d, J = 4.88, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.55, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 7.28-7.25 (tと重複しているm, 1H), 7.23 (t, J = 4.88, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.51 (m, 2H). ¹⁹F NMR (470.45 MHz, CD₃OD) δ 112.81, 123.16. 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 mL/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 569.38, HPLC 保持時間 = 1.660分。島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 mL/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.29分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.18分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O

-10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.39分.

【0486】

【化378】



10

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)プロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

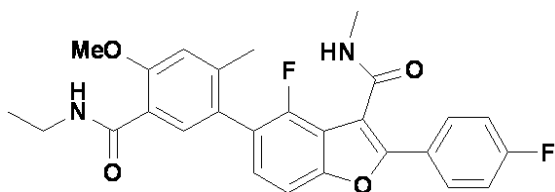
4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)プロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドは、上記の4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドの合成の間に、少量の副生成物として形成され、プレパラティブ逆相HPLCによる精製の間に単離された(画分収集: 7.82 - 8.48分)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (d, J = 7.32, 1H), 8.87 (d, J = 4.88, 2H), 8.70 (q, J = 4.58, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.24, 1H), 7.46 (t, J = 4.88, 1H), 7.42 (t, J = 9.00, 2H), 7.30 (dd, J = 8.39, 7.17, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.58, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.32, 3H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 571.35, HPLC 保持時間 = 1.743分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.33分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.69分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.23分.

20

30

【0487】

【化379】



40

5-(5-(エチルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

5-(5-(エチルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドは、上記の4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドの合成の間に、少量の副生

50

成物として形成され、プレパラティブTLCによる精製の間に単離された(主要な生成物のバンドの真上のバンド)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.55, 1H), 7.30-7.25 (ddと重複しているt, 3H), (7.13 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.17, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.17, 3H).

島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 479.30, HPLC 保持時間 = 1.670分. 島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでUV検出)を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.94分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.31分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.20分.

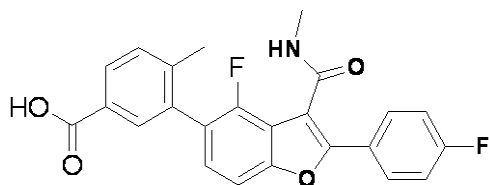
【0488】

メチル 2,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

DMF(25 mL)中のメチル 5-ヨード-2,4-ジメチルベンゾエート(1 g, 3.45 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.050 g, 4.14 mmol)、酢酸カリウム(1.015 g, 10.34 mmol)およびPdCl₂(dppf)(Cl₂CH₂)([1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), ジクロロメタン)(0.284 g, 0.345 mmol)の混合液を、N₂下において、100℃で20時間攪拌した。該混合液を室温に冷却し、30 ml H₂Oを加えた。暗色の固形物を濾過し、3 x 5 mlのH₂Oで洗浄し、乾燥させた。固形物を、BIOTAGE(登録商標) Horizonフラッシュクロマトグラフィー(0~70% EtOAc/ヘキサン)により精製して、該生成物を白色の固形物として得た(442.7 mg)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 291.14, HPLC 保持時間 = 1.933分.

【0489】

【化380】



3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸

島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 422.19, HPLC 保持時間 = 1.653分.

【0490】

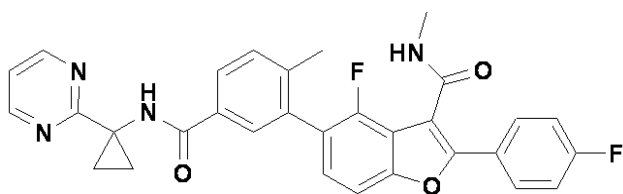
10

20

30

40

【化 3 8 1】

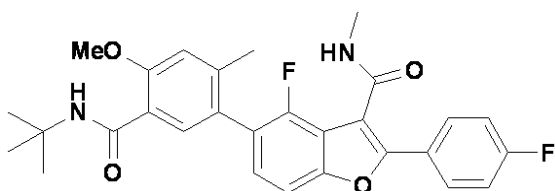


4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製を行った：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：6.80-7.18分（220 nmでUV検出）。得られた物質を、プレパラティブTLC(500 um x 20 x 20 cmプレート，5% MeOH/CH₂Cl₂)によりさらに精製した。分析TLC R_f = 0.35 (5% MeOH/CH₂Cl₂)。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 4.88, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.93, 1.83, 1H), 7.84 (d, J = 1.83, 1H), 7.54 (d, J = 8.54, 1H), 7.46 (d, J = 7.93, 1H), 7.34-7.27 (tと重複しているm, 3H), 7.22 (t, J = 4.88, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 2H)。 ¹⁹F NMR (470.45 MHz, CD₃OD) δ 112.72, 123.10。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 539.32, HPLC 保持時間 = 1.585分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 5.64分；カラム：XBridge phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 4.66分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm，保持時間 = 8.43分。

【0 4 9 1】

【化 3 8 2】



5-(5-(tert-ブチルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製を行った：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：8.68 - 9.29分（220 nmでUV検出）。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (dd, J = 8.55, 5.19, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.55, 1H), 7.23-7.17 (重複しているm, 3H), 7.06 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10

10

20

30

40

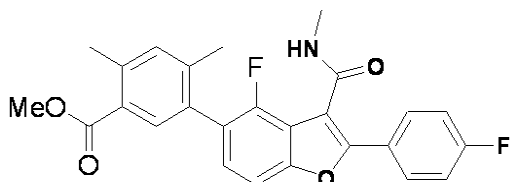
50

%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 507.33, HPLC 保持時間 = 1.837分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.19分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.50分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.25分.

10

【0492】

【化383】



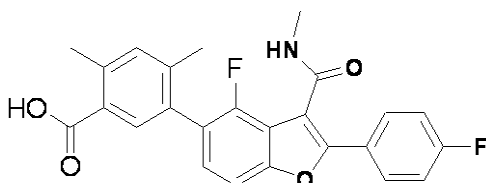
メチル 5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾエート

20

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 450.11, HPLC 保持時間 = 1.852分.

【0493】

【化384】



30

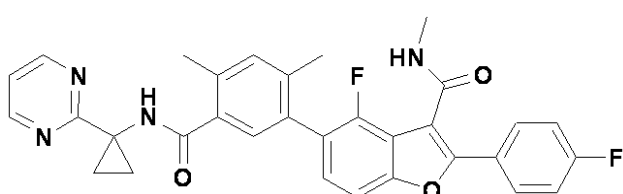
5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.55, 1H), 7.30-7.25 (sおよび重複しているm, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 436.09, HPLC 保持時間 = 1.735分.

40

【0494】

【化385】



5-(2,4-ジメチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-4-

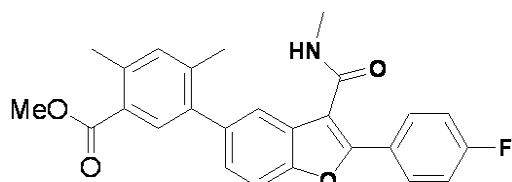
50

フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製を行った：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Sunfire Prep C18 19 x 100 5um，画分収集：6.93 - 7.43分（220 nmでUV検出）。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆，ピークは通常ブロードであった） δ 8.93（s，1H），8.71（ブロードのs，1H），8.68（m，2H），7.93（m，2H），7.65（m，1H），7.44（m，2H），7.33（m，2H），7.27（m，1H），7.25（m，1H），2.81（s，3H），2.45（s，3H），2.17（s，3H），1.57（s，2H），1.33（s，2H）。¹⁹F NMR（470.45 MHz，DMSO-d₆） δ 110.88，121.61。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；（ES+）m/z（M+H）⁺ = 553.22，HPLC 保持時間 = 1.645分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18，3.5 um，4.6 x 150 mm，保持時間 = 6.26分；カラム：XBridge phenyl 3.5 um，4.6 x 150 mm，保持時間 = 5.23分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl 3.5 um，4.6 x 150 mm，保持時間 = 9.00分。

【0495】

【化386】

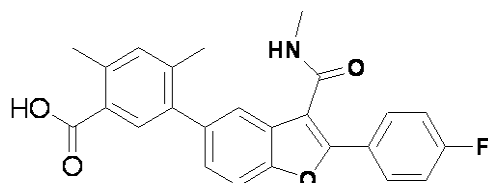


メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾエート

島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；（ES+）m/z（M+H）⁺ = 432.10，HPLC 保持時間 = 1.928分。

【0496】

【化387】

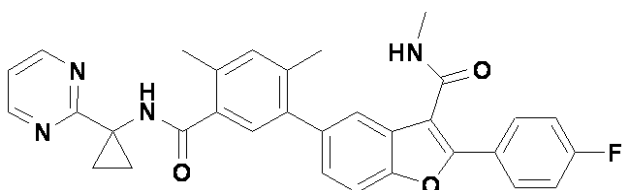


5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2,4-diメチル安息香酸

島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；（ES+）m/z（M+H）⁺ = 418.10，HPLC 保持時間 = 1.810分。

【0497】

【化388】



5-(2,4-ジメチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

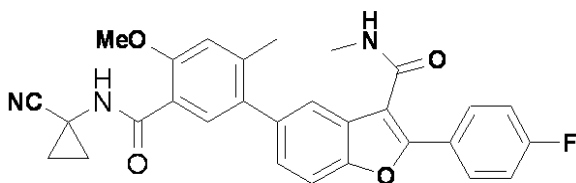
以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製を行った：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Sunfire Prep C18 19 x 100 5um，画分収集：7.75 - 8.16分（220 nmでUV検出）。¹H NMR（500 MHz，CD₃OD） δ 8.67（d，J = 4.88，2H），7.97（m，2H），7.65（dと重複したs，1H），7.64（d，J = 8.50，1H），7.50（s，1H），7.38（dd，J = 8.55，1.83，1H），7.28（t，J = 8.85，2H），7.24（t，J = 4.88，1H），7.22（s，1H），2.95（s，3H），2.52（s，3H），2.30（s，3H），1.76（m，2H），1.46（m，2H）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；(ES+) m/z (M+H)⁺ = 535.23，HPLC 保持時間 = 1.722分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：Sunfire C18，3.5 um，4.6 x 150 mm，保持時間 = 7.24分；カラム：XBridge phenyl 3.5 um，4.6 x 150 mm，保持時間 = 5.62分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，溶媒B = 95%MeOH-5%H₂O-10 mM NH₄HCO₃，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 15分，停止時間 = 18分，流速 = 1 ml/分，カラム：XBridge phenyl 3.5 um，4.6 x 150 mm，保持時間 = 9.24分。

20

30

【0498】

【化389】



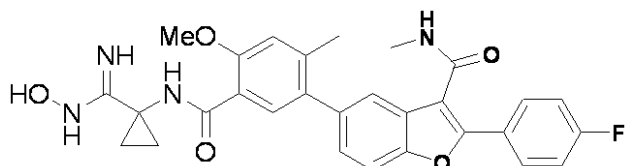
5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；(ES+) m/z (M+H)⁺ = 498.21，HPLC 保持時間 = 1.647分。

【0499】

【化 3 9 0】

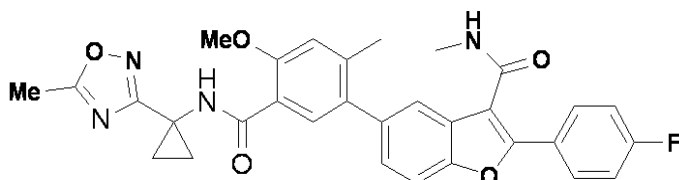


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製を行った：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 30，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：6.82 - 7.62分（220 nmでUV検出）。¹H NMR（500 MHz，CD₃OD）δ 7.96（dd，J = 8.24，5.80，2H），7.88（s，1H），7.63（d，J = 8.24，1H），7.57（s，1H），7.32（d，J = 8.54，1H），7.28（t，J = 8.70，2H），7.13（s，1H），4.05（s，3H），2.96（s，3H），2.36（s，3H），1.67（m，2H），1.50（m，2H）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；（ES+）m/z（M+H）⁺ = 531.22，HPLC 保持時間 = 1.457分。

【0 5 0 0】

【化 3 9 1】



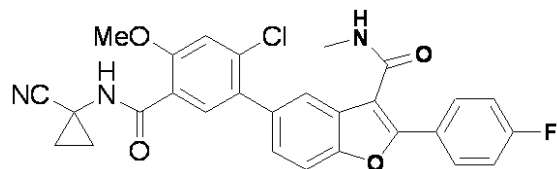
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドは、記載と同様の条件下（ただし溶媒としてPhMeを用いた）において、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドから製造した。該粗混合物をプレパラティブTLC(20 x 20 cm x 500 um プレート，5% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して該生成物を得て、それを以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCによりさらに精製した：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 50，最終%B = 100，グラジエント時間 = 10分，停止時間 = 12分，流速 = 25 mL/分，カラム：Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5，画分収集：7.95 - 8.47分（220 nmでUV検出）。分析TLC R_f = 0.38（5 % MeOH/CH₂Cl₂）。¹H NMR（500 MHz，CD₃OD）δ 7.97（dd，J = 7.93，5.49，2H），7.87（s，1H），7.62（d，J = 8.24，1H），7.58（s，1H），7.33（d，J = 8.55，1H），7.27（t，J = 8.39，2H），7.11（s，1H），4.05（s，3H），2.96（s，3H），2.54（s，3H），2.36（s，3H），1.60（m，2H），1.45（m，2H）。島津-VP装置（220 nmでUV検出）およびWaters MICROMASS（登録商標）を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA，溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA，開始%B = 0，最終%B = 100，グラジエント時間 = 2分，停止時間 = 3分，流速 = 5 ml/分，カラム：PHENOMENEX（登録商標）Luna，3.0 x 50 mm，S10；（ES+）m/z（M+H）⁺ = 555.34，HPLC 保持時間 = 1.735分。島津-VP装置（220 nmおよび254 nmでUV検出）を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソ

ッド：溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム：Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.75分; カラム：XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.93分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム：X Bridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.98分.

【0501】

【化392】



10

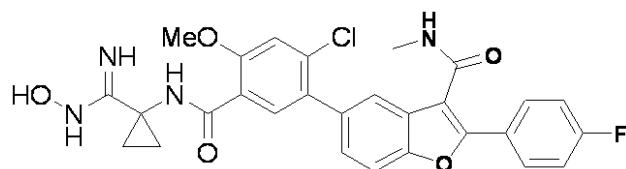
5-(2-クロロ-5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム：PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 518.20, 520.18, HPLC 保持時間 = 1.692分.

20

【0502】

【化393】



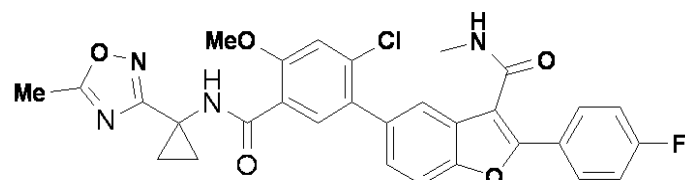
5-(2-クロロ-5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

30

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム：PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z ($M+H$)⁺ = 551.21, HPLC 保持時間 = 1.478分.

【0503】

【化394】



40

5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

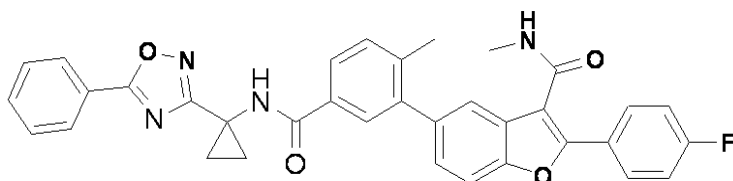
該混合液を、以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した：溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 60, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 5分, 停止時間 = 6分, 流速 = 25 mL/分, カラム：Waters-Sunfire 19 x 50 mm S5, 画分収集：3.85 - 4.21分 (220 nmでUV検出)。所望の画分をエバポレートして残渣を得て、それをプレパラティブTLC(5% MeOH

50

/CH₂Cl₂, 20 cm x 20 cm x 0.5 mmプレート)によりさらに精製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (sと重複しているdd, J = 5.19, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.2, 2, 1H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.45 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 575.10, HPLC 保持時間 = 1.817分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソ
 ュッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.92分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.21分.

【0504】

【化395】

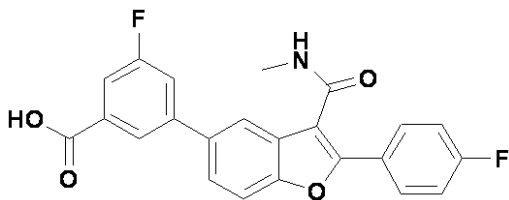


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

該混合液を、以下の分離メソッドを第一に用いた島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製して目的の生成物を単離した: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.11 - 9.39分 (220 nmでUV検出)。所望の画分をエバポレートして残渣を得て、それをプレパラティブTLC(5% MeOH/CH₂Cl₂, 20 cm x 20 cm x 0.5 mmプレート)によりさらに精製した。分析TLC R_f = 0.52 (5% MeOH/CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 7.02, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (sと重複しているm, 1H), 7.68-7.64 (重複しているm, 3 H), 7.60-7.57 (重複しているm, 2 H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.40 (d, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 587.20, HPLC 保持時間 = 1.950分.

【0505】

【化396】



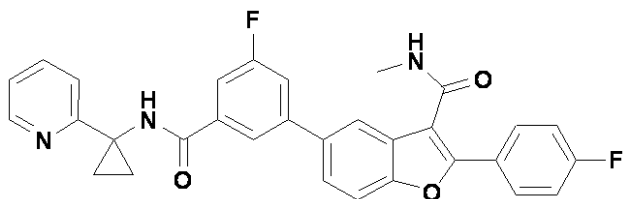
3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B =

90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 408.15, HPLC 保持時間 = 1.757分.

【0506】

【化397】



10

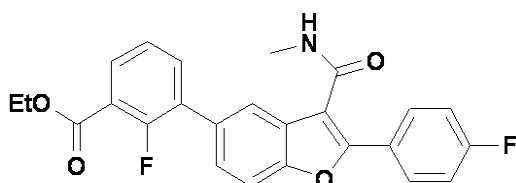
5-(3-フルオロ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(0.068 mmol スケール)と1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩(TBTU, iPr₂NET, DMF, 室温)とのカップリングの間に、該反応混合物から、該生成物が沈殿した。該混合液を4 ml H₂Oで希釈し、オフホワイト色の固形物を濾過し、3 x 2 ml H₂Oで洗浄した。該固形物を3 x 1 mlのMeOHでさらに洗浄し、乾燥させた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.58, 1H), 8.47 (d, J = 3.97, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-8.00 (重複しているm, 3H), 7.83 (重複しているm, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (dと重複しているdt, 1H), 7.43-7.40 (重複しているm, 3H), 7.17 (dd, J = 6.87, 5.34, 1H), 2.88 (d, J = 4.27, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.32 (m, 2H). 島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 524.25, HPLC 保持時間 = 1.512分.

20

【0507】

【化398】



30

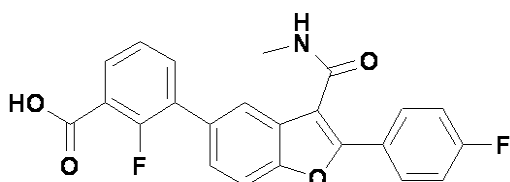
エチル 2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS (登録商標)を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 436.01, HPLC 保持時間 = 1.820分.

40

【0508】

【化399】



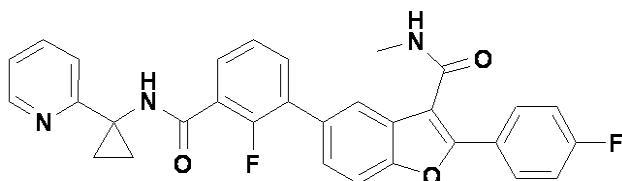
2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

50

島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 408.01, HPLC 保持時間 = 1.623分.

【0509】

【化400】



10

5-(2-フルオロ-3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

以下の分離メソッドを用いて島津-VPプレパラティブ逆相HPLCにより精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.11 - 8.43分 (220 nmでUV検出)。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 5.19, 1H), 8.42 (t, J = 7.78, 1H), 7.97 (dd, J = 8.24, 5.49, 2H), 7.91 (d, J = 8.24, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (q, J = 6.61, 2H), 7.76 (t, J = 7.17, 1H), 7.71 (d, J = 8.55, 1H), 7.60 (d, J = 8.24, 1H), 7.43 (t, J = 7.78, 1H), 7.29 (t, J = 8.55, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.74 (m, 2H). 島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters MICROMASS (登録商標) を用いることにより、LC/MSを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 524.08, HPLC 保持時間 = 1.417分. 島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmでUV検出) を用いることによって分析HPLCを実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% H_2O -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% H_2O -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.57分; カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.09分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 溶媒B = 95%MeOH-5% H_2O -10 mM NH_4HCO_3 , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: XBridge phenyl 3.5 μm , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.08分.

20

30

【0510】

エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート

乾燥THF(30 ml)中の炭酸ジエチル(7.69 g, 65.14 mmol, 1.8当量)およびNaH(ヘキサン洗浄済)(90.47 mmol, 2.5当量)の懸濁液に、60℃で、p-フルオロアセトフェノン(36.19 mmol)を滴下した。該反応液を、温度および添加速度(発熱性)を調節することによって、穏やかな還流で維持した。添加の完了後、該反応液を4時間還流加熱し、次いで室温に冷却した。該反応混合液を、氷冷酢酸(6.0 ml)および水(20 ml)に慎重に注ぎ入れた。該生成物をエーテルで抽出し、エーテル層を合わせて、飽和炭酸水素塩水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥させた。エーテルをエバポレートし、該粗生成物を、溶出液として2%EtOAc/ヘキサンを用いて、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより生成した。収量: 7.3 g (96%)。 ¹H NMR (400MHz, $-\text{CDCl}_3$): δ 1.27 (t, 3H, J = 7.12 Hz), 3.96 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, J = 7.12 Hz), 7.17 (t, 2H, J = 7.59 Hz), 7.98 (m, 2H). LCMS: (ES+) m/z = 211(M+H).

40

【0511】

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート

50

塩化亜鉛(8.39 g, 1.14 mmol, 1当量)／トルエンの攪拌した溶液に、周囲温度で、エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート(13 g, 2.74 mmol, 1当量)を加え、70℃で15分間攪拌した。該反応混合液に、ベンゾキノン(6.66 g, 0.72 mmol, 1当量)を数回に分けて加え、同じ温度で15-20分間攪拌した。ディーン-スターク装置を取り付け、該反応混合液を140℃で12時間加熱し、周囲温度に冷却した。TLCによって、反応の完了を判定した。EtOAcを該反応液に加え、濾紙によって濾過し、無機物を除去した。該反応混合液(濾液)に食塩水を加え、抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗物質を得た。さらに、10% EtOAc/ヘキサン系を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 8.0 g (43%)。¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 1.38-1.42 (t, 3H, J = 7.14 Hz), 4.37-4.42 (q, 2H, J = 7.13 Hz), 5.2 (br s, 1H), 6.87-6.9 (q, 1H, J = 3.81 Hz), 7.14-7.18 (q, 2H, J = 5.82 Hz), 7.36-7.39 (d, 1H, J = 8.80 Hz), 7.50-7.51 (d, 1H, J = 2.56 Hz), 8.00-8.03 (m, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 301(M+H).

10

【0512】

2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸

MeOH/THFの1:1 混合液中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート(1 g, 3.5 mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、60℃まで3時間加熱した。該混合液を、周囲温度に冷却し、氷-水浴中で0℃に冷却し、1.5 N HClでゆっくりと酸性化した後、濃縮した。白色の沈殿物を有する該混合液を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それを水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.9 g (94.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 6.82-6.85 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.46-7.49 (d, 1H, J = 8.84 Hz), 8.02-8.05 (m, 2H), 9.4 (s, 1H), 13.05 (s, 1H). LCMS : (ES-) m/z = 271.1

20

【0513】

2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

DMF中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸(1 g, 3.7 mmol, 1当量)、メチルアミン/(2 M溶液)(0.689 g, 21.5 mmol, 1当量)、HOBT(0.83 g, 6.2 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(1.24 g, 6.6 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(2.32 g, 18.5 mmol, 3.0当量)を加えた。澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。LCMSによって目的の生成物が示された。該混合液を濃縮して氷-水浴中で冷却し、さらに水で希釈した。白色の固形物を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.85 g (90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.5Hz), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.94-6.95 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.34-7.38 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.44-7.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.90-7.93 (m, 2H), 8.39-8.40 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 9.3 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 286.1(M+H).

30

【0514】

2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート

ジクロロメタン(50 ml)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(5 g, 17.5 mmol, 1当量)の混合液に、N₂下において周囲温度で、トリエチルアミン(2.6 g, 26 mmol, 1.5当量)を加えた。該混合液を0℃に冷却した後、1,1,1-トリフルオロ(trifluoro)-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(7.5 g, 21 mmol, 1.2当量)を加えた。次いで、該混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該反応混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、該生成物を得た。該生成物を、230-400 シリカゲルおよび50% EtOAc/ヘキサンを用いて、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。収量 : 6.2 g (85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.83-2.84 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.40-7.44 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.75-7.76 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.88-7.90 (d, 1H, J = 8.96 Hz), 7.94-7.98 (m, 2H), 8.51-8.52 (d, 1H, J = 4.6 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 418(M+H).

40

【0515】

50

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

1,4-ジオキサン/H₂O(5:1)中の、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.5 g, 8.4 mmol, 1当量)、ボロン酸(1.95 g, 10.1 mmol, 1.2当量)の混合液に、炭酸セシウム(8.21 g, 26 mmol, 3当量)を加え、該混合液に窒素ガスを10分間通した。その後、該反応混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.97 g, 0.8 mmol, 0.1当量)を加え、該混合液に窒素ガスを再び10分間通した。上記の反応混合液を、マイクロ波において90℃で1時間加熱した。該反応混合液に約50 mlの水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、該生成物を得た。得られた生成物を、溶出液として40 % EtOAc/ヘキサンを用いて、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。収量; 1.5 g (40%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.32 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.56 Hz), 3.85 (s, 3H), 7.39-7.43 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.49-7.51 (d, 1H, J = 8.16 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, 1H, J = 8.6), 7.83 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, 1H, J = 7.82 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.48-8.49 (d, 1H, J = 4.6 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 418 (M+H).

10

【0516】

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(1 g, 2.4 mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度で、5当量のNaOHを加え、60℃まで5時間加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、次いで氷-水浴中において冷却し、1.5 N HClでゆっくりとクエンチした後、濃縮した。白色の沈殿物を有する該混合液を水で希釈し、濾過し、固形物を得た。それを水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.850 g (90%). この酸はまた、記載と同様の方法において、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネートと4-メチル-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)安息香酸(Cs₂CO₃, (Ph₃)₄Pd, H₂O/1,4-ジオキサン (1:5), 90℃)とのカップリングによっても製造された。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.32 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.56-7.57 (d, 1H, J = 1.44 Hz), 7.75-7.77 (d, 1H, J = 8.48 Hz), 7.81-8.03 (m, 2H), 8.46-8.48 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 12.92 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 404.0 (M+H).

20

30

【0517】

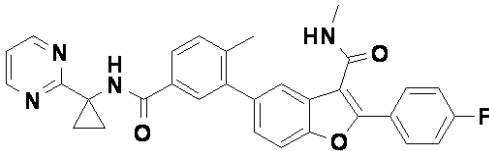
1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン

2-シアノピリミジン(5 g, 47.6 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において乾燥THFに溶解させ、次いで、チタンイソプロポキシド (titanium isopropoxide) (17 ml, 57.1 mmol, 1.2当量)を周囲温度でゆっくりと加え、該反応混合液を15分間攪拌した。エチルマグネシウムブロミド(1M 溶液)/THF(107 ml, 809 mmol, 2.5当量)をシリンジを介して周囲温度でゆっくりと加えた(EtMgBrを加えている間に、反応液は黒色になった)。その後、該反応液を1時間攪拌した。BF₃·EtO(16.7 ml, 119.0 mmol, 2.5当量)をシリンジを介して0℃でゆっくりと加えた。該混合液を周囲温度にし、さらに1時間攪拌した。50 mlの水を該反応混合液に加え、セライト (登録商標)を通して濾過し、水および酢酸エチルで該ベッドを洗浄した。該反応液を10 % NaOH溶液(pH = 9)で塩基性にした後、DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄した。所要の生成物を、溶出液としてDCM/メタノールを用いて、シリカゲル(230-400)カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 2.1 g (30%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.49-1.52 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 7.47-7.49 (t, 1H, J = 4.80), 8.83-8.84 (d, 2H, J = 4.80).

40

【0518】

【化 4 0 1】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.1 g, 0.25 mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.041 g, 0.3 mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.057 g, 0.42 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.086 g, 0.44 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 g, 1.3 mmol)を加えた。該澄明な混合液を、周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で乾燥させ、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、0.5% メタノール/DCMを用いてカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)によりさらに精製し、そして最後にプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.15 g (14%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.33-1.36 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz), 7.26-7.29 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.86-7.87 (d, 2H, $J = 4.4$ Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.67-8.68 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 9.20 (s, 1H). LCMS : (ES+) $m/z = 521.2$ (M+H). カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2% MeCN-98% H_2O -10mM NH_4COOH . M相B : 98% MeCN-2% H_2O -10mM NH_4COOH . 流速 : 1mL/分.

【表 1 4 0】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.908, 波長:220nm.

HPLCメソッド:

カラム : ZORBAX (登録商標) C18 (4.6X150mm-5.0 μm)

A : バッファー : 20mM 酢酸アンモニウム

B : メタノール

流速 : 1ml/分

【表 1 4 1】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :19.7

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :19.7

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : ACN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 4 2】

時間	B%
0	10
12	100
15.	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.2

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.2

10

HPLCメソッド:

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 4 3】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

20

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :15.764

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :15.764

【0 5 1 9】

3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸

3-フルオロ-4-メチル安息香酸(1 g, 6.48 mmol, 1当量)をトリフルオロメタンスルホン酸(10 ml)に溶解させ、該反応液を0℃に冷却した。上記のN-ヨードスクシンイミド(1.46 g, 6.48 mmol, 1当量)の溶液に、少しずつ加え、該反応液を室温で14時間攪拌した。上記の溶液を50 mlの水に注ぎ入れた後、得られた固形物を濾過した。該固形物を酢酸エチルに溶解させ、チオ硫酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、有機層を濃縮して、目的の生成物を薄茶色の固形物として得た。収量 : 1.5 g (83%)。¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.14 (s, 1H), 13.50 (br, 1H).

30

【0 5 2 0】

メチル 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンゾエート

3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸(1.3 g, 4.6 mmol, 1当量)を、メタノールに溶解させ、濃硫酸(0.49 ml, 9.2 mmol, 2当量)で処理した。上記の溶液を、50℃で15時間攪拌した。その後、溶媒を除去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、有機層を10%炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄した。最後に、有機層を濃縮して、240-400シリカゲルを用い、ならびに溶出液として10% EtOAc/ヘキサンを用いて、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 1 g (77%)。¹H NMR (400MHz - CDCl₃). δ 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.64 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.25 (s, 1H).

40

【0 5 2 1】

メチル 3-フルオロ-4-メチル-5-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン (tetramethylborolan) -1-イル)ベンゾエート

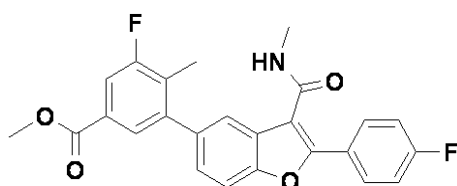
メチル 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンゾエート(0.85 g, 2.89 mmol, 1当量)、酢酸カリウム(1.41 g, 14.45 mmol, 5当量)、ビスピナコラトジボロン(1.1 g, 4.33 mmol, 1.5当量)および1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(0.047 g, 0.057 mmol, 0.02当量)の混合物をDMF中に溶解させ、該反応液を90℃で18時間攪

50

拌した。その後、溶媒を除去し、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を、2 M HCl、10% 塩化リチウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えた。得られた固形物を濾過し、乾燥させて目的の生成物を白色の固形物として得た。収量：0.35 g, (41%). ^1H NMR (400MHz - CDCl_3): δ 1.35(s, 12H), 2.49 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.69-7.71 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.18 (s, 1H).

【0 5 2 2】

【化 4 0 2】



10

メチル 3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

1,4-ジオキサン/ H_2O (5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.5 g, 1.2 mmol, 1当量)、ボロン酸エステル(boronic ester)(0.42 g, 1.4 mmol, 1.2当量)の混合液に、炭酸セシウム(1.17 g, 3.6 mmol, 3当量)を加え、該溶液に窒素ガスを10分間通した。次いで、該反応混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.14 g, 0.12 mmol, 0.1当量)を加え、該溶液に窒素ガスを再び15分間通した。上記反応混合液を、マイクロ波において90℃で1時間加熱した。該反応混合液に約100 mlの水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、乾燥させ、濃縮して、該生成物を得た。得られた生成物を、溶出液として40% EtOAc/ヘキサンを用いて、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。収量：0.5 g (40%). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.23 (d, 3H, $J = 1.9$ Hz), 2.82-2.83 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz), 3.8 (s, 3H), 7.39-7.43 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.72 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.78-7.80 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.49-8.51 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz). LCMS : (ES+) $m/z = 436$ (M+H). PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm). M相A : 10% CH_3OH -90% H_2O -10mM NH_4OAc . M相B : 90% CH_3OH -10% H_2O -10mM NH_4OAc . 流速 : 5 ml/分.

20

【表 1 4 4】

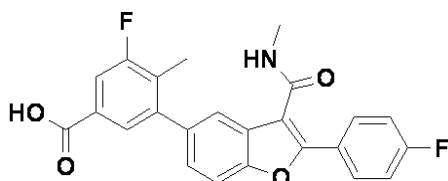
30

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
3.0	0.0

保持時間 分 : 2.135, 波長: 220nm

【0 5 2 3】

【化 4 0 3】



40

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸

MeOH/THF の1:1 混合液中のメチル 3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(0.3 g, 0.68 mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、60℃まで5時間加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。それを1.5 N HClでゆっくりと酸性化した

50

後、濃縮した。白色の沈殿物を有する該混合液を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それを水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量：0.2 g (60%). ^1H NMR (400MHz, DM SO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 2.82-2.84 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.66-7.70 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.78-7.80 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.49-8.51 (d, 1H, $J = 4.76$ Hz), 13.2 (s, 1H). LCMS : (ES-) $m/z = 420.0$ (M-H). CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm). M相A : 10% CH_3OH -90% H_2O -0.1% TFA. M相B : 90% CH_3OH -10% H_2O -0.1% TFA. 流速 : 5 ml/分.

【表 1 4 5】

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
3.0	0.0

10

保持時間 分 : 2.040, 波長: 220 nm.

【0 5 2 4】

1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン

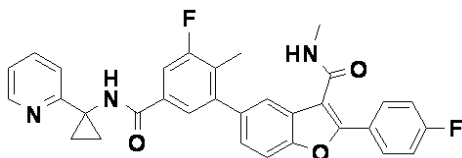
2-シアノピリジン(5 g, 48.0 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において乾燥THFに溶解させた。この混合液に、チタンイソプロポキシド(17 ml, 57.6 mmol, 1.2当量)を、周囲温度にてゆっくりと加えた。該反応液を15分間攪拌した。エチルマグネシウムブロミド(1 M 溶液)/THF(107 ml, 809 mmol, 2.5当量)を、室温にてシリンジを介してゆっくりと加えた(EtMgBrを添加している間に、反応液は黒色になった)。次いで、該反応液を1時間攪拌し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (16.7 ml, 120.0 mmol, 2.5当量)を、0°Cにてゆっくりと加えた。添加工程の完了後、反応液を周囲温度にして、もう1時間攪拌を続けた。最後に、50 mlの水を加え、該反応液を、セライト(登録商標)を通して濾過した。該ベッドを、水および酢酸エチルでさらに洗浄した。濾液を、10% NaOH溶液(pH = 9)で塩基性にした後、DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄し、所要の生成物を、溶出液としてDCM/メタノールを用いて、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：1.3 g (23%). ^1H NMR (400MHz, $-\text{CDCl}_3$): δ 1.12-1.14 (m, 2H), 1.27-1.29 (m, 2H), 2.12 (ブロードの s, 2H), 7.03-7.07 (t, 1H), 7.33-7.35 (d, 1H), 7.60-7.62 (t, 1H), 8.48-8.49 (d, 1 H).

20

30

【0 5 2 5】

【化 4 0 4】



5-(3-フルオロ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

DCM中の3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.47 mmol, 1当量)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.075 g, 5.5mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.81 g, 0.015 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.16 g, 0.083 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g, 2.3 mmol, 5.0当量)を加えた。澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、0.5% メタノール/DCMを用いてカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)によりさらに精製し、そして、プレパラティブHPLCを用いてさらに精製した。収量：0.1 g (50%). ^1H NMR (400MHz, $-\text{CDCl}_3$): δ 1.39-1.42 (m, 2H), 1.67-1.70(m, 2H), 2.21-2.22 (d, 3H, $J = 2$

50

.24 Hz), 2.9-3.0 (d, 3H, $J = 4.88$ Hz), 5.98-5.99 (s, 1H), 7.06-7.09 (dd, 1H, $J = 5.2, 7.2$ Hz), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.76 (d, 1H, $J = 1.36$ Hz), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.4 (s, 1H). LCMS : (ES+) $m/z = 538.2$ (M+H). LCMSメソッド : カラム : Atlantis dC18 (50X4.6mm-5 μ m). A: 10mM NH_4OAc . B : アセトニトリル. 流速 : 1mL/分.

【表 1 4 6】

時間	%B
0.0-3.0	30-95
3.0-4.0	95
4.0-4.5	95-30
4.5-6.0	30

10

保持時間 分 : 3.665, 波長:220nm

HPLCメソッド情報:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

20

【表 1 4 7】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.441

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.441

純度 : 96%

30

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 4 8】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.592

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.592

純度 : 95.9%

40

【0 5 2 6】

メチル 3,5-ジヒドロキシ-4-メチルベンゾエート

3,5-ジヒドロキシ-4-メチル安息香酸(5.0 g, 29.79 mmol, 1.0当量)およびPTSA(1.13 g, 5.94 mmol, 0.2当量)を50 mlのメタノール中に溶解させ、該混合液を、6時間、還流加熱した。メタノールをエバポレートした。得られた固形物を、10%炭酸水素ナトリウム溶

50

液で洗浄した。該水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下においてエバポレートした。収量：5.25 g (96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93 (s, 2H), 9.53 (s, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 183 (M+H) メソッド: カラム : PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 (4.6x30) mm, 5ミクロン. M相A : 10% MeOH-90% H₂O-10mM NH₄OAc. M相B : 90% MeOH-10% H₂O-10mM NH₄OAc. 流速 : 5 ml/分

【表 1 4 9】

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

10

保持時間 分 : 0.956

波長 : 220 nm

【0 5 2 7】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート

メチル 3,5-ジヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(3.5 g, 19.22 mmol, 1.0当量)を300 mlのDMF中に溶解させた。この溶液に、炭酸カリウム(2.52 g, 18.26 mmol, 0.95当量)を加えた。この攪拌した懸濁液に、ベンジルブロミド(3.12 g, 18.26 mmol, 0.95当量)(50mlのDMFで希釈した)を3時間かけて滴下した。該溶液を周囲温度で終夜攪拌した。次いで、DMFを減圧下においてエバポレートした。残渣を水で洗浄し、該生成物をDCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下においてエバポレートした。所要の生成物を、溶出液として10%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲル(240-400)カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：1.6 g (30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.07 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.33-7.35 (d, 1H, J = 7.04 Hz), 7.39-7.42 (t, 2H, J = 7.40 Hz), 7.46-7.48 (d, 2H, J = 7.48 Hz), 9.78 (s, 1H).

20

【0 5 2 8】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート

30

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(3.0 g, 11.02 mmol, 1.0当量)を、DCMに溶解させ、続いてN-フェニルビス(トリフルオロメチルスルホンイミド)(5.9 g, 16.53 mmol, 1.5当量)を溶解させた。この攪拌した溶液に、TEA(3.34 g, 33.06 mmol, 3.0当量)を滴下した。得られた溶液を、周囲温度で終夜攪拌した。この反応液に水を加え、DCM層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。DCM層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートした。得られた油状物を、溶出液として5%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：4.0 g (80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 2.26 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 7.36-7.39 (d, 1H, J = 8.20 Hz), 7.43-7.45 (t, 2H, J = 7.60 Hz), 7.51 (s, 3H), 7.70 (s, 1H).

40

【0 5 2 9】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

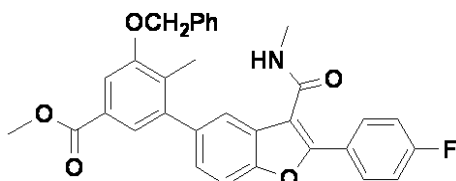
メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(1.2 g, 2.96 mmol, 1.0当量)/1,4-ジオキサンの溶液に、PdCl₂(dppf)/DCM複合体(242 mg, 0.296 mmol, 0.1当量)を加え、続いてビス(ピナコラト)ジボロン(1.5 g, 5.93 mmol, 2.0当量)を加えた。この攪拌した溶液に、TEA(1.5 g, 14.83 mmol, および5.0当量)を加えた。該反応混合液を、110℃までゆっくりと加熱し、密閉チューブ中で2日間維持した。1,4-ジオキサンを減圧下においてエバポレートした。残渣に水を加え、水層をDC

50

Mで3回抽出した。DCM層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下においてエバポレートした。該粗製物を、溶出液として1%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：0.8 g (70%)。¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 1.39 (s, 12H), 2.53 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.33-7.35 (d, 1H, J = 7.36 Hz), 7.39-7.42 (t, 2H, J = 7.50 Hz), 7.48-7.50 (d, 2H, J = 7.40 Hz), 7.67-7.68 (d, 1H, J = 1.20 Hz), 8.00-8.01 (d, 1H, J = 1.40 Hz)。

【0530】

【化405】



10

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

1,4-ジオキサン/H₂O(5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.5 g, 1.2mmol, 1当量)、ボロン酸エステル(0.55 g, 1.4 mmol, 1.2当量)の混合液に、炭酸セシウム(1.37 g, 4.2 mmol, 3当量)を加え、該溶液に窒素ガスを10分間通した。次いで、該反応混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.12 g, 0.16 mmol, 0.1当量)を加え、窒素ガスを15分間再び通した。上記反応混合液を、マイクロ波において90℃で1時間加熱した。約100 mlの水を該反応混合液に加え、EtOAcで抽出した。有機層を、さらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、該生成物を得た。得られた生成物を、60-120シリカゲルおよび40%EtOAc/ヘキサン系を用いて、カラムクロマトグラフィーによりさらに精製した。

20

収量：0.3 g (48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.20 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 3.8 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 7.39-7.46 (m, 6H), 7.52-7.56 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H, J = 8.44 Hz), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.49-8.50 (d, 1H, J = 4.52 Hz)。LCMS：(ES+) m/z = 524.0 (M+H)。CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm)。M相A：10%CH₃OH-90%H₂O-0.1%TFA。M相B：90%CH₃OH-10%H₂O-0.1%TFA。流速：5 ml/分。

30

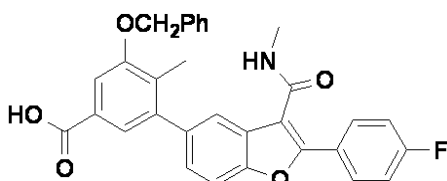
【表150】

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
3.0	0.0

保持時間 分：2.303, 波長：220 nm

【0531】

【化406】



40

3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(0.3 g, 0.57mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、得られた混合液を60℃まで5時間加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、次いで氷-水浴において冷却した。該反応混合

50

液を1.5 N HClで酸性化した後、濃縮した。白色の沈殿物を有する該混合液を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それをさらに水で洗浄し、減圧乾燥させた。収量：0.2 g (70%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.19 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, $J = 4.56$ Hz), 5.27 (s, 2H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.50-7.55 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, 1H, $J = 8.44$ Hz), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.49-8.50 (d, 1H), 13.0 (s, 1H). LCMS : (ES+) $m/z = 510$ (M+H). Ascentis Express C18 (5.0X2.1-2.7 μm). M相A : 2% MeCN-98% H_2O -10mM NH_4COOH . M相B : 98% MeCN-2% H_2O -10mM NH_4COOH . 流速 : 5 ml/分.

【表 1 5 1】

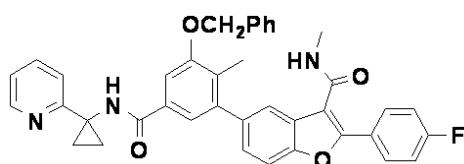
時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

10

保持時間 分 : 1.963, 波長 : 220 nm

【0 5 3 2】

【化 4 0 7】



20

5-(3-(ベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.40 mmol, 1当量)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.064 g, 0.47 mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.68 g, 0.012 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.064 g, 0.72 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.26 g, 2.0 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、0.5%メタノール/DCMを用いたカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)、およびプレパラティブHPLCによって、さらに精製した。収量：0.17 g (70%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.26-1.27 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.81-2.82 (s, 3H), 5.26 (s, 2H) 7.13-7.15 (q, 1H, $J = 4.4$ Hz), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.58 (d, 4H), 7.65-7.69 (t, 2H, $J = 3.9$ Hz), 7.74-7.79 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.43-8.48 (dd, 2H, $J = 4.89$ Hz), 9.186 (s, 1H). LCMS : (ES+) $m/z = 626$ (M+H) Ascentis Express C18 (5.0X2.1-2.7 μm). M相A : 2% MeCN-98% H_2O -10mM NH_4COOH . M相B : 98% MeCN-2% H_2O -10mM NH_4COOH . 流速 : 5 ml/分.

30

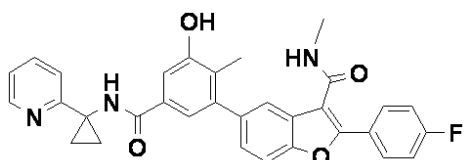
【表 1 5 2】

40

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

【0 5 3 3】

【化 4 0 8】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-エチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.17 g, 0.27 mmol, 1当量)／DCM溶液に、BCl₃／DCM(0.32 g, 2.7 mmol, 10当量)を加えた。該澄明な混合液を、周囲温度で終夜攪拌した。LCMSにより目的の生成物が示された。該混合液を10%NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、0.5%メタノール/DCMを用いてカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製し、それをプレパラティブHPLCでさらに精製した。収量：0.048 g (33%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.22-1.24 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.82-2.83 (s, 3H, J = 4.4 Hz), 7.12-7.15 (q, 1H), 7.30-7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.65-7.69 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.74-7.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.43-8.48 (dd, 2H, J = 16, 4.8 Hz), 9.18 (s, 1H), 9.77 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 536.2 (M+H). カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2%MeCN-98%H₂O-10mM NH₄COOH. M相B : 98%MeCN-2%H₂O-10mM NH₄COOH. 流速 : 1mL/分.

【表 1 5 3】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

30

保持時間 分 : 1.862, 波長:220nm

HPLCメソッド情報:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 5 4】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

40

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.255

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.255

純度 : 95.2%

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

50

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 5 5】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.046

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.046

純度 : 95.8%

【0 5 3 4】

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾニトリル

2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジン(TMP)(550 mg, 3.93 mmol, 2.1当量)/THF(5 ml)溶液を、窒素雰囲気下において-78℃に冷却した。N-ブチルリチウム(1.6 M/ヘキサン, 1.52 ml, 3.96 mmol, 2.1当量)を、温度を-70℃以下に維持しながらゆっくりと加えた。添加後、該反応混合液を-50℃に昇温させ、1時間攪拌した。該澄明な溶液が濁り、塩の形成が示された。該反応混合液を-80℃に冷却し、2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル(250 mg, 1.85 mmol, 1.0当量)/THF(1 ml)溶液を、温度を-70℃以下に維持しながらゆっくりと加えた。その後、該混合液を-50℃に昇温させ、30分間攪拌した。該混合液を-78℃に再度冷却し、ヨウ素(516 mg, 2.03 mmol, 1.1当量)/THF(1 ml)の飽和溶液を、温度を-70℃以下に維持しながらゆっくりと加えた。添加後、該混合液を周囲温度に昇温させた。該反応混合液をNa₂S₂O₃(10 ml)の飽和溶液に注ぎ入れ、30分間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質を減圧下においてエバポレートした。粗生成物を、溶出液として0.5%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーで精製した。収量 : 187 mg (38%). ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 2.55 (s, 3H), 7.13-7.15 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.48-7.50 (t, 1H, J = 4.80 Hz).

【0 5 3 5】

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸

ジオキサン 2 mlおよび60%硫酸(2 ml)中の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾニトリル(450 mg, 1.71 mmol, 1.0当量)の混合液を、油浴中において115℃で12時間加熱した。該混合液を室温に冷却した後、10 gの水上に注いだ。黄褐色の固形物を濾過し、水、次いで酢酸エチルで洗浄した。該固形物を集めて乾燥させ、2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸を黄褐色の結晶性固形物として得た。該濾液を分液漏斗に移した。酢酸エチル層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、さらなる2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸を得た。収量 : 450 mg (93%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.48 (s, 3H), 7.27-7.29 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 7.74-7.78 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 13.2 (b, 1H).

【0 5 3 6】

メチル 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾエート

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸(450 mg, 1.6 mmol, 1.0当量)/メタノール(5 ml)溶液に、触媒量の濃HCl(0.1 ml)を加えた。得られた溶液を80℃で終夜還流加熱した。メタノールをエバポレートした。この残渣に、水を加えた、次いで、水層を酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートして、メチル 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾエートを得た。収量 : 450 mg (95%). ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 2.49 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.30-7.32 (d, 1H, J = 7.84 Hz), 7.76-7.80 (t, 1H, J = 7.82 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 295 (M+H).

【0 5 3 7】

10

20

30

40

50

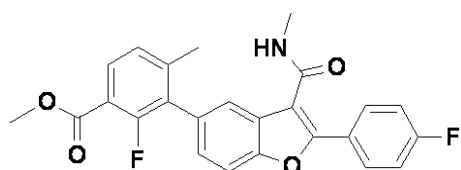
メチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

メチル 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾエート(1.1 g, 3.74 mmol, 1.0当量)／DM SO溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(305 mg, 0.37 mmol, 0.1当量)、続いてビス(ピナコラト)ジボロン(1.9 g, 7.48 mmol, 2.0当量)を加えた。この溶液に、酢酸カリウム(1.83 g, 18.7 mmol, 5.0当量)を加え、窒素ガスを10分間通した。得られた溶液に、80℃にて40分間、マイクロ波を照射した。反応混合液を食塩水溶液でクエンチした。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、澄明な酢酸エチル層を減圧下においてでエバポレートした。該粗製物を、溶出液として1%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲル(60-120)カラムクロマト

10

【0 5 3 8】

【化 4 0 9】



20

メチル 2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート

1,4-ジオキサン/H₂O(5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.4 g, 0.96 mmol, 1当量)、ボロン酸エステル(0.366 g, 1.24 mmol, 1.3当量)の混合液に、炭酸セシウム(0.938 g, 2.87 mmol, 3当量)を加え、窒素ガスを10分間通した。次いで、該反応混合液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.111 g, 0.095 mmol, 0.1当量)を加え、該混合液に窒素ガスを15分間再び通した。上記の反応混合液を、マイクロ波において90℃で1時間加熱した。該反応混合液に約100 mlの水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して該生成物を得た。得られた生成物を、60-120 シリカゲルおよび溶出液として25%EtOAc/ヘキサンを用いて、カラムクロマトグラフィーによって、さらに精製した。収量 : 0.320 g (76%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.19 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.64 Hz), 3.85 (s, 3H), 7.31-7.34 (d, 2H, J = 8.28 Hz), 7.39-7.44 (t, 2H, J = 8.90 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.45-8.46 (d, 1H, J = 4.32 Hz) LCMS : (ES+) m/z = 436 (M+H). Method: カラム : CHROMOLITH (登録商標) SpeedRod C18 (4.6x30)mm, 5 ミクロン. M相A : 10 %MeOH-90 %H₂O-0.1 %TFA. M相B : 90 %MeOH-10 %H₂O-0.1 %TFA. 流速 : 5 ml/分.

30

【表 1 5 6】

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

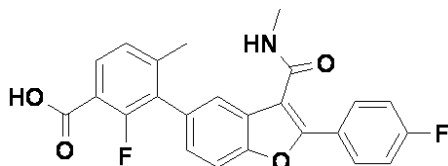
40

保持時間 分 : 2.034

波長 : 220 nm

【0 5 3 9】

【化 4 1 0】



2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(0.320 g, 1当量)の混合液に、1 M溶液のNaOH(0.088 g, 2.20 mmol, 3.0当量)を加え、90℃まで3時間加熱した。該混合液を周囲温度に冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。それを1.5 N HClで酸性化した後、揮発性物質をエバポレートした。白色の沈殿物を有する該混合液を水で希釈し、濾過して、該生成物を得た。それをさらに水で洗浄し、減圧乾燥させた。収量：0.220 g (71%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 2.17 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.60 Hz), 7.28-7.33 (m, 2H, J = 4.33 Hz), 7.39-7.44 (m, 2H, J = 8.88 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 1.24 Hz), 7.78-7.83 (m, 2H, J = 5.93 Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.45-8.47 (d, 1H, J = 4.60 Hz), 13.13 (s, 1H)。LCMS：(ES+) m/z = 422.0 (M+H)。メソッド：カラム：CHROMOLITH (登録商標) SpeedRod C18 (4.6x30)mm, 5 ミクロン。M相A：10%MeOH-90%₂O-0.1%TFA。M相B：90%MeOH-10%₂O-0.1%TFA。流速：5 ml/分。

【表 1 5 7】

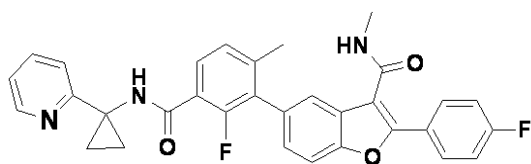
時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

保持時間 分：1.961

波長：220 nm

【0 5 4 0】

【化 4 1 1】



5-(2-フルオロ-6-メチル-3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.1 g, 0.273 mmol, 1.0当量)/DMF(5.0 ml)溶液に、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.038 g, 0.285 mmol, 1.2当量)、TBTU(0.130 g, 0.403 mmol, 1.7当量)およびDIPEA(0.154 g, 1.187 mmol, 5.0当量)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下において周囲温度で12時間、攪拌した。DMFを濃縮し、この残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、酢酸エチルをエバポレートした。該粗製物を、プレパラティブTLC (ヘキサン/EtOAc(5:5)で溶出した)により精製した。該生成物を、DCMおよびヘキサンを用いた再結晶化によってさらに精製した。収量：0.045 g (39%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)：δ 1.23-1.25 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.0 Hz), 7.13-7.15 (t, 1H, J = 3.78 Hz), 7.27-7.29 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 7.33-7.35 (d, 1H, J = 4.26 Hz), 7.39-7.44 (m, 3H, J = 5.26 Hz), 7.56-7.60 (t, 2H, J = 7.56 Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.80-7.

82 (d, 1H, J = 8.44 Hz), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.43-8.49 (m, 2H), 9.12 (s, 1H). LCM S : (ES+) m/z = 538.0 (M+H). メソッド: カラム : CHROMOLITH (登録商標) SpeedRod C18 (4.6x30) mm, 5ミクロン. M相A : 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA. M相B : 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA. 流速 : 5 ml/分.

【表 1 5 8】

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

10

保持時間 分 : 1.813

波長 : 220 nm

HPLCメソッド:

カラム : Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

20

【表 1 5 9】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.566 (純度 : 98.287%)

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.041 (純度 : 97.3%)

30

カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 0】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

40

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.041 (純度 : 98.3%)

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.041 (純度 : 97.3%)

【0 5 4 1】

2-メチルオキサゾール-4-カルボニトリル

エチルアセトイミデート塩酸塩(25 g, 340 mmol, 1当量)およびアミノアセトニトリル(38.5 g, 410 mmol, 1.2当量)を、室温で、ジクロロメタン(300 ml)中に懸濁した。トリエチルアミン(148.4 ml, 380 mmol, 1.1当量)を1時間かけて滴下した。添加の完了後、該反応混合液を0℃に冷却し、水(125 ml)を加え、有機層を分離し、水層を50 mlのジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン混合物 (mixture) を合わせて、50 mlまで濃縮した。こ

50

の溶液にジエチルエーテル(500 ml)を加えた後、0℃に冷却した。上記の溶液に、エチルホルメート(13.93 g, 190 mmol, 0.55当量)を加え、次いでカリウムtert-ブトキシド(20.6 g, 172 mmol, 0.51当量)を加えた。該反応液を、室温で90分間および50℃で90分間撹拌した。クロロトリメチルシラン(56.5g, 520 mmol, 1.5当量)を還流条件にて加え、該反応液を50℃で5時間撹拌した。その後、水を加え、該生成物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量 : 6 g (16%) 全収量. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.5 (s, 3H), 8.07 (s, 1H).

【0542】

1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン

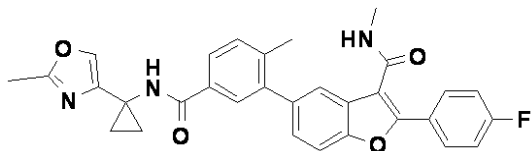
10

2-メチルオキサゾール-4-カルボニトリル(5 g, 46.1 mmol, 1当量)を、室温にて、乾燥THFに溶解させ、それにチタン(IV)イソプロポキシド(16 ml, 655 mmol, 1.2当量)を15分間かけて滴下した。得られた混合液を10分間撹拌し、エチルマグネシウムブロミド(85 ml, 17容積)を周囲温度にてゆっくりと滴下し、該反応液を1時間撹拌した。その後、 BF_3 エーテレート(16.7 ml, 115 mmol, 2.5当量)を周囲温度にてゆっくりと加え、上記の溶液を周囲温度で3時間撹拌した。最後に、水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを10にした。該反応混合液をジクロロメタンで抽出し、濃縮して、combiflashクロマトグラフィーによって精製した。収量 : 1.5 g (20%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 0.93 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.98 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 7.33 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 138.9 (M+H).

20

【0543】

【化412】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.37 mmol, 1当量)、1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.066 g, 0.47, 1.2当量)、HOBT(0.092 g, 0.68 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.14 g, 0.73 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.26 g, 2.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。得られた生成物を、溶出液として0.5%メタノール/DCMを用いたカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)、続いて、プレパラティブHPLCによりさらに精製した。収量 : 0.02 g (20%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.10-1.13 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75-7.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.80-7.81 (sおよびm, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.47-8.48 (d, 1H, J = 4.76 Hz), 9.1 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 524.2 (M+H). LCMSメソッド : CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD C18 (4.6X3.0mm-5.0 μ m). M相A : 2%MeCN-98% H_2O -10mM NH_4COOH . M相B : 98%MeCN-2% H_2O -10mM NH_4COOH . 流速 : 1mL/分.

30

40

【表161】

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
3.0	100.0

50

保持時間 分 : 2.018, 波長 : 220 nm

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150) mm, 3.5 ミクロン

バッファ : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファ : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファ (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 2】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

10

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.757

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.757

純度 : 96.7%

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファ : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファ : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファ (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 3】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

20

30

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.993

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.993

純度 : 96.7%

【0 5 4 4】

1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロパンアミン

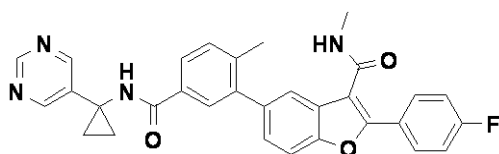
5-シアノピリミジン(5 g, 47.6 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において乾燥THF中に溶解させ、次いでチタンイソプロポキシド(17 ml, 57.1 mmol, 1.2当量)を周囲温度にてゆっくりと加え、得られたものを15分間攪拌した。上記の攪拌した溶液に、エチルマグネシウムブロミド(1 M溶液/THF, 107 ml, 809.3 mmol, 2.5当量)を周囲温度にてシリンジを介してゆっくりと加えた(EtMgBrを加えている間に、反応液が黒色へと変化した)。次いで、該反応液を1時間攪拌し、BF₃·Et₂O(16.7 ml, 119.0 mmol, 2.5当量)を、0℃にてシリンジを介してゆっくりと加えた。その後、該反応液を周囲温度にし、もう1時間攪拌を続けた。最後に、50mlの水を加えて該反応液をクエンチし、該反応液をセライト(登録商標)に通し、該ベッドを水および酢酸エチルで洗浄した。該濾液を10%NaOH溶液(pH = 9)で塩基性にした後、DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄した。所要の生成物を、溶出液としてDCM/メタノールを用いてシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーによって、精製した。収量: 0.1 g (5%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 1.04-1.08 (q, 2H, J = 3.96 Hz), 1.18-1.25 (q, 2H, J = 3.96 Hz), 8.26 (d, 2H), 9.05 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 136 (M+H).

40

50

【 0 5 4 5 】

【 化 4 1 3 】



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.1 g, 0.25 mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロパンアミン(0.041 g, 0.3 mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.057 g, 0.42 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.086 g, 0.44 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.162 g, 1.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、0.5%メタノール/DCMを用いてカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製し、最後にプレパラティブHPLCにより精製した。 収量 : 0.02 g (20%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 1.34-1.35 (m, 2H), 1.41-1.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, $J = 4.56$ Hz), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.58 (d, 1H, $J = 0.96$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.46-8.47 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 8.64 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.31 (s, 1H). LCMS : (ES+) $m/z = 521.2(\text{M}+\text{H})$. LCMSメソッド : カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2%ACN-98% H_2O -10mM NH_4COOH . M相B : 98%ACN-2% H_2O -10mM NH_4COOH . 流速 : 1mL/分.

【表 1 6 4】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.825, 波長: 220 nm

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 5】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.061

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.061

純度 : 92.3%

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 6】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

10

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.542

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.542

純度 : 92.5%

【0 5 4 6】

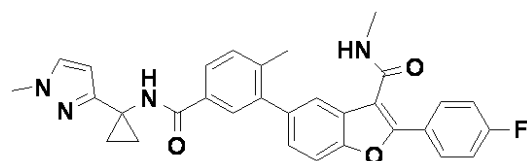
1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンアミン

エチルマグネシウムブロミド(2.5 mol, 1 M/エーテル)を、-78℃にて、Et₂O(5 mL)中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(0.5 g, 1 mmol)およびTi(Oi-Pr)₄(1.1 mmol)の溶液に加えた。該黄色の溶液を10分間攪拌した。該溶液を周囲温度に昇温させた(1時間)後、BF₃·OEt₂(2 mmol)を加えた。該混合液を1時間攪拌した後、1 N HClおよびエーテルを加えた。得られた2つの澄明な相にNaOH(10%)を加え、該混合液をエーテルで抽出した。エーテル層を合わせて、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル(Et₂O)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 0.94-1.05 (m, 4H), 2.32 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.92 (d, 1H), 7.23-7.24 (d, 1H). LCMS : (ES+) m/z 実測値 137.7.

20

【0 5 4 7】

【化 4 1 4】



30

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.37 mmol, 1当量)、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンアミン(0.061 g, 0.44 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.057 g, 0.42 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.086 g, 0.44 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 g, 1.2mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、0.5%メタノール/DCMを用いたカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製し、最後にプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.06 g (40%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.12-1.16 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.64 Hz), 3.37 (s, 3H), 5.9-6.0 (d, 1H, J = 2.12 Hz), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.58 (d, 1H, J = 1.68 Hz), 7.75-7.77 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 7.81-7.83 (t, 2H, J = 2.87 Hz), 7.98-8.46 (m, 2H), 8.47-8.48 (d, 1H, J = 4.52 Hz), 9.14 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 523.2 (M+H). LCMSメソッド : カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

40

50

． M相A : 2% MeCN-98% H₂O-10mM NH₄COOH. M相B : 98% MeCN-2% H₂O-10mM NH₄COOH.

流速 : 1mL/分.

【表 1 6 7】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.0	70.0	30.0
2.5	0.0	100.0
4.0	0.0	100.0

10

保持時間 分 : 1.882, 波長 : 220 nm

HPLCメソッド情報:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 8】

時間	B%
0	10
25	100
30	100

20

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.999

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.999

純度 : 96%

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 6 9】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

30

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :15.556

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :15.556

純度 : 97 %

【0 5 4 8】

メチル 2-メトキシ-4-メチルベンゾエート

メチル 2-メトキシ-4-メチル安息香酸(1.5 g, 9.0 mmol, 1当量)をDMFに溶解させ、それにヨウ化メチル(0.86 ml, 13.5 mmol, 1.5当量)を加え、続いて炭酸カリウム(3.11 g, 22.5 mmol, 2.5当量)を加えた。上記の混合液を室温で12時間攪拌した。最後に、該反応混合液をセライト（登録商標）に通した。該濾液をエバポレートし、水を加え、該生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮した。収量 : 1.6 g (98%). ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.77 (s, 1H),

40

50

6.79 (d, 1H), 7.14 (d, 1H).

【0549】

メチル 5-ヨード-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート

メチル 2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(1.5 g, 8.32 mmol, 1当量)を、メタノール中に溶解させた。この溶液に、一塩化ヨウ素(6.75 g, 41.6 mmol, 5当量)／メタノールを室温にて滴下した。該反応混合液を50℃で15時間加熱した。最後に、メタノールを濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、0.1 N HCl(50 ml)、水(100 ml)および食塩水溶液(100 ml)で洗浄した。該生成物を、60-120 シリカゲルを用い、溶出液として5%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：1.7 g (80%). ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 2.44 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 307.0 (M+H).

10

【0550】

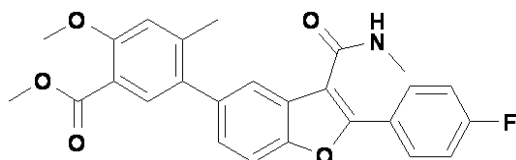
メチル 2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

メチル 5-ヨード-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(1.5 g, 4.9 mmol, 1当量)、ビスピナコラトジボロン(1.49 g, 5.8 mmol, 1.2当量)、酢酸カリウム(1.44 g, 14.7 mmol, 3当量)およびPd(dppf)Cl₂(0.4 g, 0.49 mmol, 0.1当量)を、DMF中に溶解させた。該混合液に窒素ガスを10分間通し、該混合液を90℃で14時間撹拌した。その後、該溶液をセライト(登録商標)に通した。該濾液をエバポレートし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、60-120 シリカゲルを用い、溶出液として20%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量：1.2 g (80%). ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 1.33 (s, 12H), 2.56 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 307.2 (M+H).

20

【0551】

【化415】



30

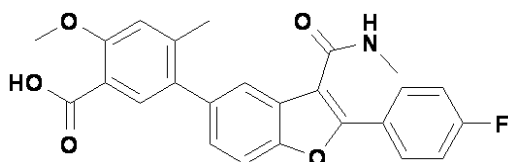
メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート

メチル-2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(1.2 g, 3.92 mmol, 1当量)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル トリフルオロメタンスルホネート(1.6 g, 3.92 mmol, 1当量)、炭酸セシウム(3.8 g, 11.7 mmol, 3当量)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.13 g, 0.11 mmol, 0.03当量)を、1,4-ジオキサン/水中に溶解させ、上記の溶液を90℃で10時間撹拌した。次いで、該反応混合液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出し、溶出液として40%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、combiflashクロマトグラフィーにより精製した。収量：0.95 g (55%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.3 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, J = 8.48 Hz), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.48 (d, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 448 (M+H).

40

【0552】

【化416】



50

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸

メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(0.9 g, 2 mmol, 1当量)および水酸化ナトリウム(0.4 g, 10 mmol, 5当量)をメタノール/水(20/5 ml)中に溶解させ、該反応液を50℃で10時間攪拌した。次いで、該反応混合液を濃縮し、水で希釈し、濃HClを用いて該溶液のpHを3にした。得られた固形物を濾過し、終夜乾燥させた。収量：0.72 g (82%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.29 (s, 3H), 2.87 (d, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 8.74 Hz), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.46 (q, 1H, J = 4.40 Hz), 12.5 (br s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 434 (M+H) メソッド : M相A : 10
水; M相B : 0.1% アセトン/水; 流速 : 2mL/分.

【表 1 7 0】

時間	%B
0-20	100

保持時間 分 : 1.741

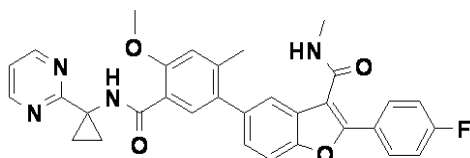
波長 : 220 nm

【0 5 5 3】

島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters MICROMASS(登録商標)を用いて、さらなるLCMSをを実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH 90%H₂O 0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH 10%H₂O 0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: PHENOMENEX(登録商標) Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)⁺ = 434.10, HPLC 保持時間 = 1.653分.

【0 5 5 4】

【化 4 1 7】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.46 mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.074 g, 0.55 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.105 g, 0.77 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.0158 g, 0.82 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.297 g, 2.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、0.5%メタノール/DCMを用いたカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)、およびプレパラティブHPLCによって、さらに精製した。収量：0.055 g (45%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.43-1.44 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.56 Hz), 4.01 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.26-7.29 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.33-7.36 (dd, 1H, J = 8.4, 4 Hz), 7.38-7.43 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.50-7.51 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.48-8.49 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.7 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.87 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 551.2 (M+H). カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2%MeCN-98%H₂O-10mM NH₄COOH. M相B : 98%MeCN-2%H₂O-10mM NH₄COOH. 流速 : 1mL/分

【表 1 7 1】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.0	70.0	30.0
2.5	0.0	100.0
4.0	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.946, 波長:220nm

10

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 7 2】

時間	B%
0	10
25	100
30	100

20

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.209

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.209

純度: 99.4%

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 7 3】

時間	B%
0	10
25	100
30	100

30

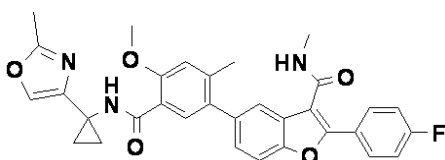
波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.549

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.549

純度: 99.5%

【0 5 5 5】

【化 4 1 8】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)

50

シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.34 mmol, 1当量)、1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.047 g, 0.34 mmol, 1当量)、EDCI.HCl(0.076 g, 0.4 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.054 g, 0.4 mmol, 2当量)およびTEA(0.14 ml, 1.02 mmol, 3当量)を、ジクロロメタンに溶解させ、該反応液を室温で14時間攪拌した。該反応液を水で希釈し、該生成物をジクロロメタンで抽出し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物を得た。収量: 47 mg (25%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.12-1.15 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.60 Hz), 3.95 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.34-7.40 (t, 2H, J = 3.21 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.46-8.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 554.2 (M+H). カラム : Ascentis Express C 18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2% ACN-98% H₂O-10mM NH₄COOH. M相B : 98% ACN-2% H₂O-10mM NH₄COOH. 流速 : 1mL/分

10

【表 1 7 4】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.0	70.0	30.0
2.5	0.0	100.0
4.0	0.0	100.0

20

保持時間 分 : 1.964, 波長 : 220 nm

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

30

【表 1 7 5】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.403

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.402

純度 : 98.8%

40

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 7 6】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

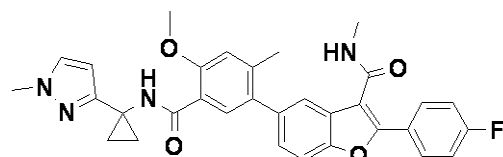
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.588

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.588

純度 : 98.96 %

【0 5 5 6】

【化 4 1 9】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.35 mmol, 1当量)、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンアミン(0.058 g, 0.42 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.08 g, 0.069 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.073 g, 0.014mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.297 g, 2.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、0.5%メタノール/DCMを用いてカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製し、プレパラティブHPLCによって最終的な精製を行った。収量 : 0.06 g (45%) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.18-1.20 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.64 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.06-6.07 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.32-7.34 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.38.-7.42 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.48.-7.49 (d, 2H, J = 2.34 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.71-7.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.97-7.97-8.01 (m, 2H), 8.47-8.48 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.69 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 553.2 (M+H). カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2%MeCN-98 %H₂O-10mM NH₄COOH. M相B : 98%MeCN-2%H₂O-10mM NH₄COOH. 流速 : 1mL/分.

【表 1 7 7】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.937, 波長 : 220 nm

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 7 8】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :11.289

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :11.289

純度 : 99.3%

10

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 7 9】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

20

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.548

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.548

純度 : 99.5%

【0 5 5 7】

1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) シクロプロパンアミン

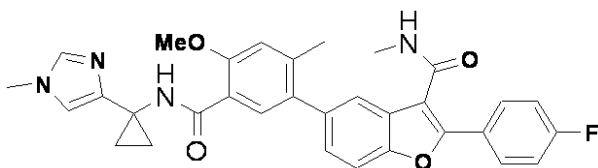
1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.5 g, 4.6 mmol, 1当量)をTHF中に溶解させ、それにチタンイソプロポキシド(1.6 g, 5.6 mmol, 2.5当量)を15分かけて滴下した。該混合液を15分間室温で攪拌した後、エチルマグネシウムブロミド(1.6 g, 11.5 mmol, 2.5当量)を室温で15分かけて加えた。該反応混合液を1時間攪拌した。BF₃エーテレート(0.8 g, 5.6 mmol, 2.2当量)を加え、該混合液を室温で1時間攪拌した。該混合液に1 N NaOH溶液を加えて、pHを9-10にした。反応物を、セライト(登録商標)を通して濾過し、該濾過物をDCMで洗浄した。有機混合液を濃縮し、残渣を、10%クロロホルム/メタノールを用いて、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量: 0.6 g
¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 0.97 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 1.00 (t, J =3.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 138.2 (M+H).

30

【0 5 5 8】

【化 4 2 0】

40



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2 g, 1当量)、1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.07 g, 1.1当量)、EDCI.HCl(0.13 g, 1.5当量)、HOBT(0.094 g, 1.5当量)およびTEA(0.19 ml, 3当量)を、ジクロロメタン中に溶解させ、上記の溶液を室温で18時間

50

攪拌した。その後、水を加え、有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：24.69 mg (10%) ^1H NMR (400MHz, $-\text{CDCl}_3$): δ 1.39 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.99-3.01 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.98-7.99 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LC MS : (ES+) $m/z = 553.2$ (M+H). メソッド: カラム : Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm). M相A : 2% ACN-98% H_2O -10mM NH_4COOH . M相B : 98% ACN-2% H_2O -10mM NH_4COOH . 流速 : 1mL/分.

【表 1 8 0】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

10

保持時間 分 : 1.854

波長 : 220 nm

HPLC カラム:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

20

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 8 1】

時間	B%
0	10
25	100
30	100

30

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.685

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.685

純度 : 99.1%

HPLC カラム:

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : 0.05% TFA/MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

40

【表 1 8 2】

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 13.396

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 13.396

純度 : 96.5%

50

プレパラティブHPLCメソッド:

カラム : Symmetry C18 (19X250X10 μ)

移動相: 0.1% TFA (A), MeCN (B)

グラジエント:

【表 1 8 3】

時間	流速	A	B
0	15ml/分	95	5
10	15ml/分	55	45

10

保持時間: 10.5分

【0 5 5 9】

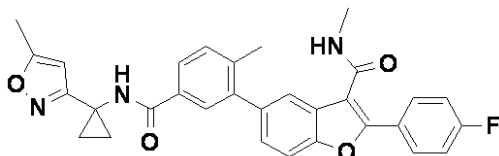
1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)シクロプロパンアミン

5-メチルイソオキサゾール-3-カルボニトリル(1.0 g, 1 mmol)をTHF中に溶解させた。Ti(Oi-Pr)₄(1.2 mmol)を、5-10分かけて滴下し、該反応混合液を室温で15分間攪拌した。次いで、それを0℃に冷却し、EtMgBr(2.5 mmol)を10-15分かけて滴下した。それを0℃で15分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。該混合液を再び0℃に冷却し、BF₃OEt₂(2 mmol)を、0℃にて5-10分かけて滴下した。該混合液を0℃で10分間および室温で1時間攪拌した後、0℃にて1 N NaOHを加えた。該反応混合液にDCMを加えた後、5-10分間攪拌した。このアルカリ性の溶液を、セライト(登録商標)を通して濾過し、DCMで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を、10%クロロホルム/メタノールを用いてシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量: 0.6g ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 0.96-1.05 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 5.59 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z 実測値 138.7.

20

【0 5 6 0】

【化 4 2 1】



30

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.37 mmol, 1当量)、アミン(0.06 g, 0.43 mmol, 1.2当量)、HOBt(0.084 g, 0.62 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.127 g, 0.087 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン(0.239 g, 1.8 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。LCMSによって目的の生成物が示された。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、その後濃縮した。得られた生成物をさらに、0.5%メタノール/DCMを用いたカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)およびプレパラティブHPLCにより精製した。収量: 0.03 g (20%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.24-1.29 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 6.05 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.57 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.75-7.82 (m, 3H), 7.97-8.0 (m, 2H), 8.46-8.47 (m, 1H), 9.24 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 524.2 (M+H). LCMSメソッド: カラム: Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μ m). M相A: 2%ACN-98% H₂O-10mM NH₄COOH. M相B: 98%ACN-2% H₂O-10mM NH₄COOH. 流速: 1mL/分

40

【表 1 8 4】

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.966, 波長 : 220nm

HPLCメソッド:

カラム : Atlantis T3 (4.6X150mm-5.0 μm)

A : バッファー : 20mM 酢酸アンモニウム / 水

B : MeCN

流速 : 1ml/分

【表 1 8 5】

時間	B%
20	0
35	5
35	30
100	35
100	40

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :15.155

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :15.155

HPLCメソッド:

Sunfire C18 (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA / 水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : ACN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 8 6】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.678

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.678

純度: 99.4%

XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5 ミクロン

バッファー : 0.05% TFA / 水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : ACN (95:5)

移動相 B : ACN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

【表 1 8 7】

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.135

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.135

純度 : 99.5%

10

【0 5 6 1】

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド

BuLi (5 mmol) / エーテル溶液 (-78°C) に、5-メチルチアゾール (5 mol) / エーテル溶液 (-78°C) を、1.5時間滴下した。DMF (5 mmol) / エーテル溶液を直ちにに加え、該反応液を室温に昇温させ、終夜攪拌した。該混合液に氷を加え、次いで、4 N HClをゆっくりと加えた。該混合液をエーテルで抽出した。固体のNaHCO₃で水層をpH 7.5にし、エーテルで抽出した。エーテル抽出物を合わせて、乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得て、それを、10% EtOAc / ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 6 g ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 2.56 (s, 3 H), 7.79 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 128 (M+H).

20

【0 5 6 2】

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (4.8 mmol) / DCM溶液に、ピリジン (4.8 mmol) およびHONH₂.HCl (4.8 mmol) を加えた。該反応混合液を周囲温度で12時間攪拌した後、DCMで希釈し、水で抽出した。該有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、クルードなオキシムを得た。収量 : 6 g; LCMS : (ES+) m/z = 143 (M+H).

【0 5 6 3】

5-メチルチアゾール-2-カルボニトリル

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム (4.2 mmol) をDCM中に溶解し、CDI (4.3 mmol) を数回に分けて加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌し、その後、水を加えた。該混合液をDCMで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、粗残渣を得て、それを、10% EtOAc / ヘキサンを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 3.2 g; ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 2.59 (s, 3 H), 7.71 (s, 1H).

30

【0 5 6 4】

1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン

5-メチルチアゾール (Methylthiazole) -2-カルボニトリル (1.0 g, 1 mmol) を、THF中に溶解させた。該混合液にTi(Oi-Pr)₄ (1.2 mmol) を5-10分かけて滴下し、該反応混合液を室温で15分間攪拌した。次いで、それを0°Cに冷却し、EtMgBr (2.5 mmol) を10-15分かけて滴下した。該反応混合液を、0°Cで15分間再び攪拌した後、周囲温度で1時間攪拌した。その後、再び0°Cに冷却した該混合液に、BF₃·OEt₂ (2.5 mmol) を5-10分かけて滴下した。該混合液を0°Cで10分および周囲温度で1時間攪拌した後、0°Cに冷却した該混合液に1 N NaOHを加えた。該反応混合液にDCMを加え、5-10分間攪拌した。このアルカリ性の溶液を、セライト (登録商標) を通して濾過し、DCMで洗浄した。有機層濃縮し、残渣を、10% クロロホルム / メタノールを用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。収量 : 0.6 g; ¹H NMR (400MHz, -CDCl₃): δ 1.20 (m, 2H) 1.31 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 7.26 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z 実測値 154.7.

40

【0 5 6 5】

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキ

50

シ-4-メチル安息香酸(0.2 g, 1当量)、1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(0.07 g, 1当量)、EDCI.HCl(0.13 g, 1.5当量)、HOBT(0.094 g, 1.5当量)およびTEA(0.19 ml, 3当量)を、ジクロロメタン中に溶解させ、上記の溶液を室温で18時間攪拌した。次いで、該混合液に水を加え、有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、該生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 65 mg (25%) ^1H NMR (400MHz, $-\text{CDCl}_3$): δ 1.43-1.46 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.01-3.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.89 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.7 (s, 1H). LCMS : (ES+) $m/z = 570.2$ (M+H).

【0566】

10

一般的な方法:5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(448 mg)をブタン-1-オール(22.50 mL)中に溶解させ、15のマイクロ波用バイアル(2-5mLサイズ)中の予め秤量したヒドラジドに均等に分配し、続いて固体の K_2CO_3 (8.85 mg)を加えた。該バイアルをアルゴンでフラッシュし、蓋をした後、BIOTAGE (登録商標) マイクロ波反応器において165°Cで30分間加熱した。該試料をSPEEDVAC (登録商標) によって乾燥させ、DMF(1.8 mL)中に溶解させ、プレパラティブHPLCによって精製した。精製メソッド: Cw313a (19x100mm): 溶媒A = 5:95 MeCN:水; 溶媒B = 95:5 MeCN:水; モディファイヤー = 10 mM NH_4OAc ; 0' (25 mL/分) = 30% B, 0.5' (12.5 mL/分) = 30% B, 2' (12.5 mL/分) = 30% B, 2.5' = 30% B, 22' = 95% B, 36' = 95% B. HPLC純度は、Waters ZQ (ESCI使用) 質量分析器を用いて決定した。溶媒A = 5:95 MeCN:水; 溶媒B = 95:5 MeCN:水; モディファイヤー = 10 mM NH_4OAc . 保持時間は分で記録した。

20

分析メソッドA:

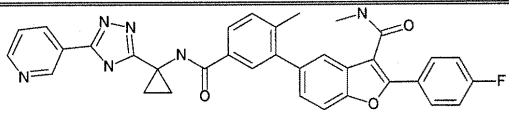
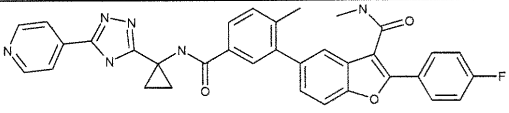
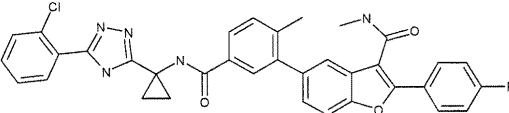
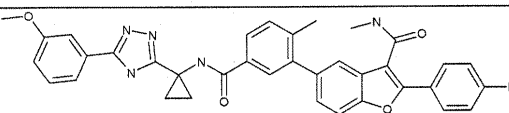
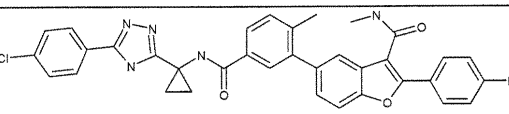
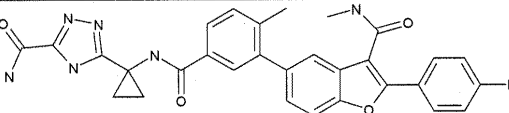
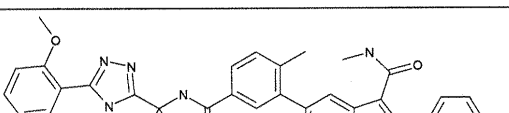
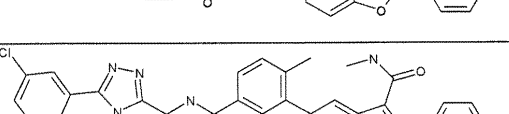
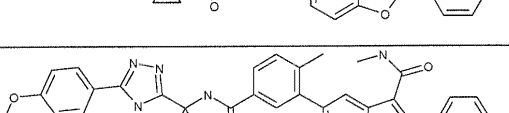
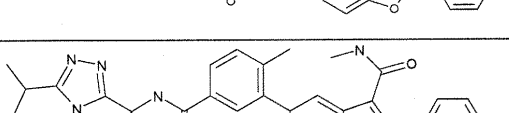
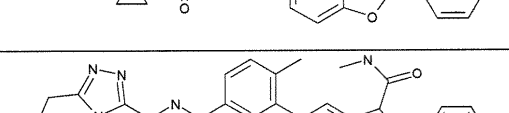
Waters XBridge 4.6x50mm 5 μm C18v

【表188】

時間	B%	流速(mL/分)
0.00'	5	2.00
8.00'	95	2.00
9.00'	95	2.00
9.01'	5	2.00
10.00	5	2.00

30

【表 189】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	4.73	89.3	587.33	A
	4.76	90.6	587.33	A
	5.44	88.5	620.37	A
	5.4	93.4	616.33	A
	5.37	100	620.187	A
	3.85	98.3	553.181	A
	5	100	616.218	A
	5.84	88.8	620.29	A
	4.86	100	616.166	A
	4.28	100	552.208	A
	4.32	100	552.207	A

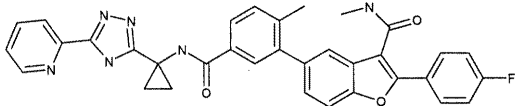
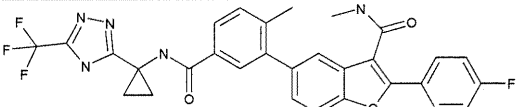
10

20

30

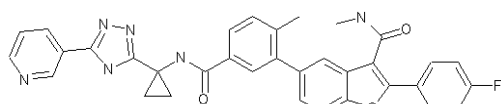
40

【表 190】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	4.37	95	587.153	A
	4.94	94.9	578.118	A

【0567】

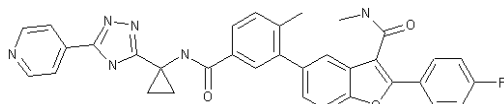
【化422】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.41 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 3 H) 2.89 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 7.29 - 7.51 (m, 5 H) 7.66 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.86 - 7.99 (m, 2 H) 8.05 (dd, J=8.20, 5.86 Hz, 2 H) 8.44 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 8.61 (br. s., 1 H) 9.17 (s, 1 H) 9.32 (br. s., 2 H).

【0568】

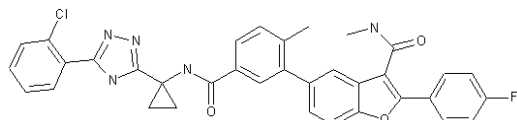
【化423】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.42 (br. s., 2 H) 1.61 (br. s., 2 H) 2.22 - 2.44 (m, 3 H) 2.56 - 2.63 (m, 3 H) 7.32 - 7.55 (m, 4 H) 7.66 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.89 - 8.03 (m, 2 H) 8.04 (dd, J=8.50, 5.57 Hz, 2 H) 8.44 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 8.66 (d, J=4.10 Hz, 2 H) 9.33 (br. s., 1 H) 14.09 (br. s., 1 H).

【0569】

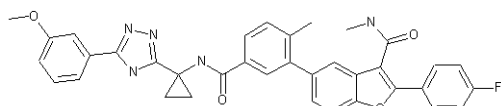
【化424】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.42 (br. s., 2 H) 1.60 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 (d, J=4.10 Hz, 3 H) 7.31 - 7.51 (m, 4 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.80 - 7.94 (m, 2 H) 8.05 (dd, J=8.20, 5.86 Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H).

【0570】

【化425】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.40 (br. s., 2 H) 1.60 (br. s., 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.89 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 7.23 - 7.49 (m, 5 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.9

10

20

30

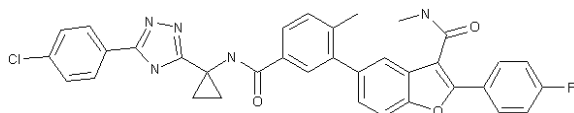
40

50

0 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.05 (dd, J=8.20, 5.86 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 13.77 (br. s., 1 H).

【0 5 7 1】

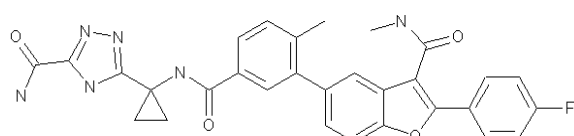
【化 4 2 6】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.40 (br. s., 2 H) 1.60 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 7.32 - 7.54 (m, 4 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 7.96 - 8.11 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 9.31 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H). 10

【0 5 7 2】

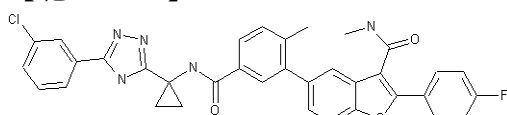
【化 4 2 7】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.39 (br. s., 2 H) 1.57 (br. s., 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.89 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 7.36 - 7.60 (m, 3 H) 7.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 8.04 (dd, J=8.20, 5.27 Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (d, J=4.69 Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 1 H) 14.10 (br. s., 1 H). 20

【0 5 7 3】

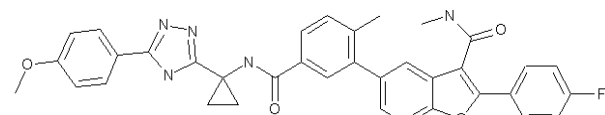
【化 4 2 8】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.41 (br. s., 2 H) 1.61 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 (d, J=4.69 Hz, 3 H) 7.28 - 7.58 (m, 4 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 1 H) 8.02 - 8.18 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 13.90 (br. s., 1 H). 30

【0 5 7 4】

【化 4 2 9】



¹H NMR (600 MHz, <DMSO-d₆-CDCl₃>) δ ppm 1.39 (br. s., 2 H) 1.59 (br. s., 2 H) 2.36 (br. s., 3 H) 2.89 (d, J=4.10 Hz, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.99 (m, 2H) 7.29 - 7.54 (m, 4 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.82 - 7.99 (m, 3 H) 7.99 - 8.14 (m, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 9.29 (s, 1 H) 13.63 (br. s., 1 H). 40

【0 5 7 5】

本発明は前述の例示的な実施例に限定されず、そしてその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形態において具体化することができることが当業者には明白であろう。従って該実施例は、あらゆる点で、制限するものではなく例示的なものとしてみなされ、そして、前述の実施例に対してよりはむしろ特許請求の範囲を参照すべきであり、従って、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内となる全ての変更を包含すると意図することが望ましい。

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月12日(2011.5.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

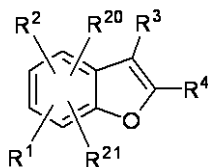
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

〔 R^1 は、 R^5R^6N ; アルコキシ; (アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ; (アルキルフェニル)アルコキシ; (カルボキシ)アルケニル; (アルコキシカルボニル)アルケニル; (ベンジルオキシカルボニル)アルケニル; ((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル; またはフェニルであり、ここで、該フェニルはハロ、シアノ、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、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ベンジルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、 Ar^5 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、および $CONR^7R^8$ からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており; 該フェニルはまた、ハロ; ニトロ; アルキル; シクロアルキル; ハロアルキル; アミノアルキル; ヒドロキシアルキル; アルコキシアルキル; ヒドロキシ; アルコキシ; OR^{17} ; シクロアルコキシ; アミノ; アルキルアミノ; ジアルキルアミノ; アルキルカルボキサミド; アルコキシカルボキサミド; アルコキシアルキルカルボキサミド; 0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル; 0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル; ピリミジニル; ピリミジンジオニル; アミノピリミジニル; インドリル; イソキノリニル; ならびに、ハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、およびフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されており;

R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、アミノ、フェニル、または R^5R^6N であり;

R^3 は、シアノ、アルコキシカルボニル、(シクロアルキル)オキシカルボニル、(アルキルスルホニル)アミノカルボニル、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $(R^{11})(R^{12})NCONH$ 、トリアゾリル、チアゾリル、またはテトラゾリルであり;

R^4 は、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

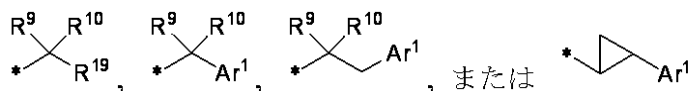
R^5 は、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R^6 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R^7 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、アミノ

アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフランイル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルケニルオキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、($\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$)アルキル、($\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$) (ヒドロキシアルキル)アルキル、($\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$)シクロアルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、(ピリジニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

【化 2】



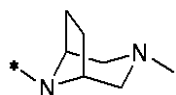
であって;

R^8 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、またはイソインドリニルであって、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、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは0~2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか;または、

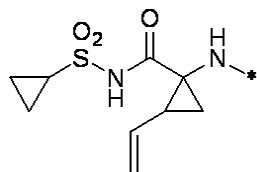
結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ は、

【化 3】



(キヌクリジニル)アミノ、(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、((イミダゾリル)アルキル)(ヒドロキシアルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロペンタニル)アミノ、3H-スピロ(イソベンゾフラニル)ピペリジニル、(ヒドロキシインドアニル)アミノ、もしくは

【化 4】



であり;

R^9 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであって;

R^{10} は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

R^9 および R^{10} は一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレンであり;

R^{11} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであって;

R^{12} は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか;あるいは、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;

R^{13} は、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、またはチアゾリルであり;

R¹⁴は、水素またはアルキルであり；

R¹⁵は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはベンジルであって；

R¹⁶は、水素またはアルキルであるか；あるいは

R¹⁵およびR¹⁶は、それらが結合している窒素と一緒にあって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり；

R¹⁷は、ハロアルキル、シアノアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(R¹⁸)アルキル、(Ar⁴)アルキル、アルキニル、またはアミノシクロアルキルであり；

R¹⁸は、CONH₂、H₂NCONH、ジベンジルアミノ、フタルイミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここでアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、0～3個のアルキルもしくはアルコキシカルボニル置換基で置換されており；

R¹⁹は、シアノ、ヒドロキシアルキル、モルホリニルアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホキサミド、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、(トリアジニル)アミノ、またはアルキニルアミノカルボニルであり；

R²⁰は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

R²¹は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

Ar¹は、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar²は、フェニル、ビフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはカルボキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar³は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはCO NR¹³R¹⁴から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar⁴は、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；そして、

Ar⁵は、ピラゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されている]

の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R²⁰およびR²¹が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹が、R⁵R⁶N；(カルボキシ)アルケニル；(アルコキシカルボニル)アルケニル；(ベンジルオキシカルボニル)アルケニル；またはフェニルであり、ここで、該フェニルは、シアノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ベンジルオキシ、カルボキシ、アル

コキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、テトラヒドロピラニルオキシ、 Ar^5 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、および CONR^7R^8 からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており；該フェニルはまた、ハロ；アルキル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；ヒドロキシル；アルコキシ； OR^{17} ；シクロアルコキシ；アミノ；アルキルアミノ；ジアルキルアミノ；アルキルカルボキサミド；アルコキシアルキルカルボキサミド；フラニル；インドリル；イソキノリニル；0~2個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシ置換基で置換されたピリジニル；0~2個のアルキル置換基で置換されたピラゾリル；および、0~2個のハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、もしくはフェニル置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~1個の置換基で置換されており；

R^2 が、水素、ニトロ、または $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$ であり；

R^3 が、シアノ、アルコキシカルボニル、(シクロアルキル)オキシカルボニル、(アルキルスルホニル)アミノカルボニル、 $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{NCONH}$ 、トリアゾリル、チアゾリル、またはテトラゾリルであり；

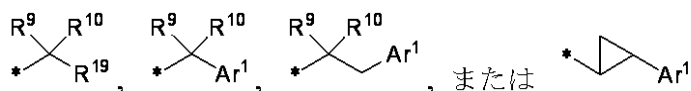
R^4 が、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり；

R^5 が、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり；

R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり；

R^7 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキシアルキル、アミノアルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラニル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、 $(\text{CONR}^{13}\text{R}^{14})$ アルキル、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、(ピリジニル)アルキル、アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

【化5】

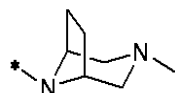


であって；

R^8 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか；あるいは、

結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはジヒドロインドリルであって、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、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジメチルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、フェニルは、ハロもしくはアルキルから選択される0~2個の置換基で置換されているか；または、結合した $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$ が、

【化6】



(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(アルキル)アミノ、(アルキルチアゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シ

クロペンタニル)アミノ、または(ヒドロキシインダニル)アミノであり；
 R^9 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであって；
 R^{10} が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか；あるいは、
 R^9 および R^{10} が、一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、またはペンチレンであり；
 R^{11} が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであって；
 R^{12} が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか；あるいは、
 R^{11} および R^{12} が、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり；
 R^{13} が、水素、アルキル、シアノアルキル、アルケニル、またはアルキニルであり；
 R^{14} が、水素またはアルキルであり；
 R^{15} が、水素またはアルキルであり；
 R^{16} が、水素またはアルキルであり；
 R^{17} が、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキニル、(R^{18})アルキルまたは(Ar^4)アルキルであり；
 R^{18} が、 $CONH_2$ 、ジベンジルアミノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここで、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、アルキルもしくはアルコキシカルボニルから選択される0～3個の置換基で置換されており；
 R^{19} が、シアノ、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、または(トリアジニル)アミノであり；
 Ar^1 が、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル、またはピラジニルであって、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、もしくはジアルキルアミノから選択される0～2個の置換基で置換されており；
 Ar^2 が、フェニル、ピフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；
 Ar^3 が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、アルキルもしくはヒドロキシアルキルから選択される0～2個の置換基で置換されており；
 Ar^4 が、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシから選択される0～2個の置換基で置換されており；そして、
 Ar^5 が、ピラゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0～2個の置換基で置換されている、
 請求項2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項4】

R^1 が、アルコキシ；(アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ；(アルキルフェニル)アルコキシ；(カルボキシ)アルケニル；((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル；またはフェニルであり、ここで、該フェニルは、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、(カルボキシ)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、(アルキルスルファミド)アルキル、 Ar^5 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、および ONR^7R^8 からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されており；該フェニルはまた、ハロ；ニトロ；アルキル；シクロアルキル；ハロアルキル；アミノアルキル；ヒドロキシ；アルコキシ； OR^{17} ；シクロアルコキシ；アミノ；アルコキシカルボキサミド；0～2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル；0～2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくは

はアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル;ピリミジニル;ピリミジンジ
オニル;アミノピリミジニル;インドリル;イソキノリニル;およびハロ、シアノアルキル、
ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アミノカ
ルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、もしくはカルボキシアル
ケニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される
0~2個の置換基で置換されており;

R^2 が、水素、ハロ、ニトロ、アミノ、フェニル、または R^5R^6N であり;

R^3 が、 $CONR^{11}R^{12}$ であり;

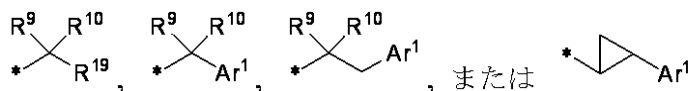
R^4 が、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

R^5 が、水素またはアルキルスルホニルであり;

R^6 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルキルスルホニルであり;

R^7 が、水素、アルキル、アルキニル、シアノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキ
ル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、オキソアルキル、(ジアルキルアミノ)
アルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、(アルキル)シクロアルキル、(
ヒドロキシアルキル)シクロアルキル、(テトラヒドロフラニル)アルキル、(テトラヒドロ
ピラニル)アルキル、(カルボキシ)アルキル、(アルコキシカルボニル)アルキル、(アルケ
ニルオキシカルボニル)アルキル、(アルコキシカルボニル)ヒドロキシアルキル、($CONR^{13}$
 R^{14})アルキル、($CONR^{13}R^{14}$)(ヒドロキシアルキル)アルキル、($CONR^{13}R^{14}$)シクロアルキル
、(アルキルカルボニル)アミノアルキル、(フェニル)アルキル、アルキルスルホニル、フ
ェニルスルホニル、 Ar^2 、 Ar^3 、

【化7】



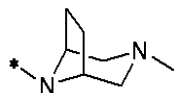
であって;

R^8 が、水素、アルキル、またはアルコキシアルキルであるか;あるいは、

結合した R^7R^8N が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホ
リニル、ジヒドロインドリル、またはイソインドリニルであって、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、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボ
キサミド、アルキルカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0
~2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは、0~2個のハロもしくはアルキ
ル置換基で置換されているか;または、

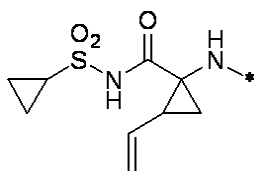
結合した R^7R^8N は、

【化8】



(キヌクリジニル)アミノ、(キヌクリジニル)(アルキル)アミノ、(メチルピロリジニル)(
アルキル)アミノ、((イミダゾリル)アルキル)(ヒドロキシアルキル)アミノ、(アルキルチ
アゾリル)アミノ、((カルボキサミド)シクロペンタニル)アミノ、((ハロフェニル)シクロ
ペンタニル)アミノ、3H-スピロ(イソベンゾフラニル)ピペリジニル、(ヒドロキシインダ
ニル)アミノ、もしくは

【化9】



であり;

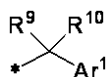
R^9 が、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキルであって;

R^{10} が、水素またはアルキルであるか;あるいは、
 R^9 および R^{10} が、一緒になって、エチレンまたはプロピレンであり;
 R^{11} が、アルキルであり;
 R^{12} が、水素であり;
 R^{13} が、水素、アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、アルケニル、またはチアゾリルであり;
 R^{14} が、水素またはアルキルであり;
 R^{15} が、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはベンジルであって;
 R^{16} が、水素であるか;あるいは、
 R^{15} および R^{16} が、それらが結合している窒素と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり;
 R^{17} が、ハロアルキル、シアノアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(R^{18})アルキル、(Ar^4)アルキル、アルキニル、またはアミノシクロアルキルであり;
 R^{18} が、 $CONH_2$ 、 H_2NCONH 、ジベンジルアミノ、フタルイミド、アミノ、ジアルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、ここでアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルは、0~3個のアルキルもしくはアルコキシカルボニル置換基で置換されており;
 R^{19} が、シアノ、ヒドロキシアルキル、モルホリニルアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルスルホキサミド、((アルキル)ピラゾリル)アミノ、((アルキル)イソオキサゾリル)アミノ、(チアジアゾリル)アミノ、(トリアジニル)アミノ、またはアルキニルアミノカルボニルであり;
 Ar^1 が、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており;
 Ar^2 が、フェニル、ビフェニル、またはピリジニルであって、ハロ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはカルボキシから選択される0~2個の置換基で置換されており;
 Ar^3 が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニルであって、ヒドロキシ、アルキル、もしくは $CONR^{13}R^{14}$ から選択される0~2個の置換基で置換されており;
 Ar^4 が、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、インドリル、またはフェニルであって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、もしくはヒドロキシから選択される0~2個の置換基で置換されており;そして、
 Ar^5 が、ピロゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、アルキル、アルコキシカルボニル、ベンジルもしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されている、
請求項2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項5】

R^1 が、1個の $CONR^7R^8$ 置換基で置換されており、また0~2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されている、フェニルであり; R^2 が水素、ハロ、または R^5R^6N であり; R^3 が $CONR^{11}R^{12}$ であり; R^4 がモノフルオロフェニルであり; R^5 がアルキルスルホニルであり; R^6 がヒドロキシアルキルであり; R^7 が

【化 1 0】



であり;R⁸が水素であり;R⁹がアルキルであって;R¹⁰がアルキルであるか、またはR⁹およびR¹⁰が一緒になってエチレンもしくはプロピレンであり;R¹¹がアルキルであり;R¹²が水素であり;そして、Ar¹がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、またはオキサジアゾリルであって、0~1個のハロもしくはアルキル置換基で置換されている、請求項2に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項6】

R¹が、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、(カルボキシ)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、(アルキルスルファミド)アルキル、Ar⁵、SO₂NR¹⁵R¹⁶、およびCONR⁷R⁸からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されたフェニルであり;ここで、該フェニルはまた、ハロ;ニトロ;アルキル;シクロアルキル;ハロアルキル;アミノアルキル;ヒドロキシ;アルコキシ;OR¹⁷;シクロアルコキシ;アミノ;アルコキシカルボキサミド;0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル;0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル;ピリミジニル;ピリミジンジオニル;アミノピリミジニル;インドリル;イソキノリニル;およびハロ、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、もしくはカルボキシアルケニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニルからなる群から選択される0~2個の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物。

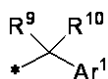
【請求項7】

R¹が、1個のCONR⁷R⁸置換基で置換されており、また0~2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されている、フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R⁷が

【化 1 1】



であって、R⁹およびR¹⁰のうちの少なくとも1つが水素でない、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド;
4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;
4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド;
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド;
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキ

サミド；

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド；

5-(3-フルオロ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド；

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド；

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド；

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド；

2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド；および、

2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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医薬的に許容されるその塩。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

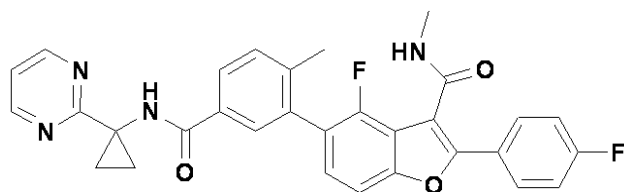
【請求項 11】

治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物を患者に投与することを含む、C型肝炎感染症の治療方法。

【請求項 12】

式：

【化 12】



で示される4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド、または医薬的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の化合物が4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドまたは医薬的に許容されるその塩である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物が4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドまたは医薬的に許容されるその塩である、請求項 11 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/056166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D307/84	C07D405/04	C07D405/10	C07D405/12	C07D407/12
	C07D409/12	C07D413/10	C07D413/12	C07D417/10	C07D417/12
	C07D453/00	C07D491/10	A61K31/14	A61P31/14	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 2004/041201 A (VIROPHARMA INC [US]; WYETH CORP [US]; BURNS CHRISTOPHER J [US]; DEL VE) 21 May 2004 (2004-05-21) cited in the application claim 1; examples 43,178,179; table 1				1-11
A	WO 2008/024843 A (VIROPHARMA INC [US]; WYETH CORP [US] VIROPHARMA INC [US]; WYETH CORP []) 28 February 2008 (2008-02-28) examples 1-4 ----- -/-				1-11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 5 February 2010			Date of mailing of the international search report 23/02/2010		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Seelmann, Ingo		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/056166

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; GRINEV, A. N. ET AL: "Aminomethyl and aminoethyl derivatives of 5-methoxybenzofuran" XP002566940 retrieved from STN Database accession no. 1963:469003 RN 94004-97-4, 94623-08-2, 95220-34-1 abstract & ZHURNAL OBSHCHEI KHIMII , 33(5), 1436-42 CODEN: ZOKHA4; ISSN: 0044-460X, 1963,	1,2,4
P,X	WO 2009/101022 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; LABADIE SHARADA SHENVI [US]; LIN CLARA JEUU JE) 20 August 2009 (2009-08-20) example 1; compounds A-5B	1,2,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/056166**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-3(part), 4, 5-8(part), 9, 10(part), 11(part)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009 /056166

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3,5-8,10,11(all part)

subject-matter relating to compounds with R3=cyano

2. claims: 1-3,5-8,10,11(all part)

subject-matter relating to compounds with R3=alkoxycarbonyl

3. claims: 1-3,5-8,10,11(all part)

subject-matter relating to compounds with
R3=(cycloalkyl)oxycarbonyl

4. claims: 1-3,5-8,10,11(all part)

subject-matter relating to compounds with
R3=(alkylsulfonyl)aminocarbonyl

5. claims: 1-3(part),4,5-8(part),9,10(part),11(part)

subject-matter relating to compounds with R3=CONR11R12

6. claims: 1-3,5-8,10,11(all part)

subject-matter relating to compounds with R3=(R11)(R12)NCONH

7. claims: 1-3,5-8,10,11(all part)

subject-matter relating to compounds with R3=triazolyl,
thiazolyl or tetrazolyl

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/056166

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041201 A	21-05-2004	AU 2003290584 A1	07-06-2004
		BR 0315937 A	13-09-2005
		CA 2504344 A1	21-05-2004
		EC SP055801 A	22-11-2005
		EP 1581207 A2	05-10-2005
		JP 2006510736 T	30-03-2006
		KR 20050065661 A	29-06-2005
		MX PA05004608 A	20-09-2005
		NI 200500090 A	25-05-2006
		NZ 539727 A	31-01-2008
		ZA 200503501 A	25-10-2006
WO 2008024843 A	28-02-2008	AR 062453 A1	12-11-2008
		CL 24902007 A1	07-03-2008
		PA 8744101 A1	23-04-2009
		US 2008075695 A1	27-03-2008
WO 2009101022 A	20-08-2009	US 2009208449 A1	20-08-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	C 0 7 D 407/12
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	A 6 1 K 31/351
C 0 7 D 405/10 (2006.01)	C 0 7 D 405/10
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 471/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/08
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/41 (2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513
C 0 7 D 409/10 (2006.01)	C 0 7 D 409/10
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14

(81)指定国

AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),

EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S

K, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, I S, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 カプースン・イエウン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 カイル・イー・パーセラ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・エイ・ベンダー

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブレット・アール・ベノ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 キャサリン・エイ・グラントーヤング

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン・ハン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ビヤセナ・ヘワワサム

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・エフ・カドウ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンドリュー・ニッケル

アメリカ合衆国91108カリフォルニア州サン・マリノ、サウス・パークレー・アベニュー572番

Fターム(参考) 4C037 QA10

4C050 AA01 AA03 AA04 AA07 BB04 BB07 BB09 CC08 CC16 EE01

EE02 FF01 FF05 GG01 GG03 HH02

4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB07 BB08 BB09 CC76 CC78 CC92

DD02 DD03 DD06 DD07 DD10 DD12 DD15 DD22 DD29 DD34

DD41 DD44 DD47 DD51 DD54 DD58 DD62 DD67 DD73 DD75

DD76 EE01

4C065 AA09 BB09 CC01 DD01 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL01 PP03

PP07

4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BB02 BC02 BC07 BC10 BC13 BC17

BC21 BC30 BC36 BC38 BC42 BC45 BC48 BC50 BC60 BC62

BC64 BC67 BC71 BC73 BC82 BC85 CB05 CB09 CB22 GA01

GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZB33