

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5092068号
(P5092068)

(45) 発行日 平成24年12月5日 (2012. 12. 5)

(24) 登録日 平成24年9月21日 (2012. 9. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 307/88 (2006. 01)

C O 7 D 307/88 C S P

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 471/08 (2006. 01)

C O 7 D 471/08

C O 7 D 487/08 (2006. 01)

C O 7 D 487/08

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 23 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-509848 (P2012-509848)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月29日 (2010. 4. 29)
 (65) 公表番号 特表2012-526118 (P2012-526118A)
 (43) 公表日 平成24年10月25日 (2012. 10. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/032872
 (87) 国際公開番号 W02010/129379
 (87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010. 11. 11)
 審査請求日 平成24年5月28日 (2012. 5. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/175, 847
 (32) 優先日 平成21年5月6日 (2009. 5. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 390023526
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7 0 6 5 - O 9 0 7、ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・1 2 6
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

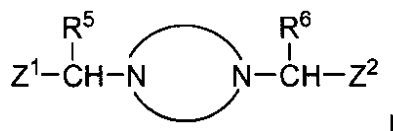
(54) 【発明の名称】 腎髄質外部カリウムチャネルの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I :

【化 1】



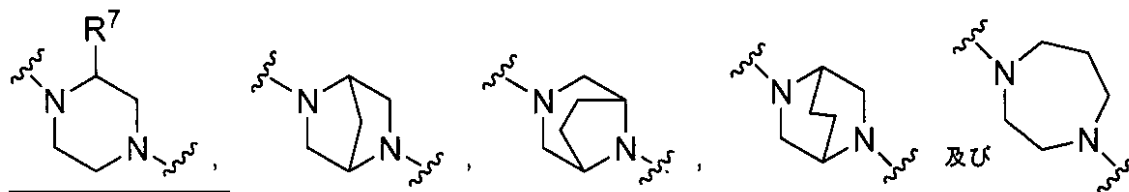
〔式中、

【化 2】



は：

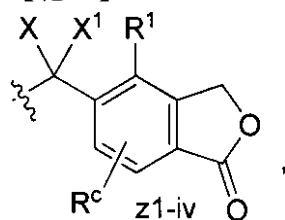
【化 3】



からなる群から選択される複素環を表わし；

Z^1 は：

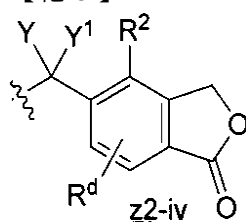
【化 4】



であり；

Z^2 は：

【化 5】



であり；

Xは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキソ、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

Yは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキソ、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

X^1 及び Y^1 は、それぞれ独立して $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

ただし、Xがオキソである場合には X^1 は存在せず、Yがオキソである場合には Y^1 は存在せず；更に、X及びYの少なくとも一方は、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 及びオキソからなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して $-H$ 、ハロ、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-SOR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-(CH_2)_nOR^8$ 及び1～3個の $-F$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

R^5 及び R^6 は、それぞれ独立して $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 及び $-CH_2OH$ からなる群から選択され；

R^7 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 及び $-CH_2OH$ からなる群から選択され；

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、(a) $-H$ 、(b) ハロ、(c) 1～3個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルキル、(d) $-C_{3-6}$ シクロアルキル、(e) 1～3個の $-F$ で置換されていてもよい $-OC_{1-3}$ アルキル、(f) $-OR^8$ 、(g) 1～3個の $-F$ で置換されていてもよい $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、(h) $-(CH_2)_nOR^8$ 、(i) $-SR^8$ 、(j) $-SOR^8$ 、(k) $-SO_2R^8$ 、(l) $-NHCO R^8$ 及び(m) $-NH SO_2R^8$ からなる群から選択され；

nは1、2及び3から選択される整数であり；そして

R^8 は、各存在において独立して、 $-H$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び1～3個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-6}$ アルキルからなる群からなる群から選択される」を

10

20

30

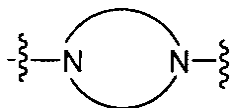
40

50

有する化合物又は薬学的に許容されるその塩。

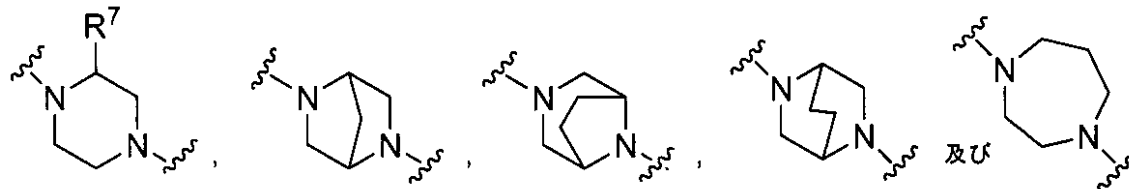
【請求項 2】

【化 6】



が、

【化 7】



10

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

X 及び Y が、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 及び $-CH_3$ から選択され、ただし、X 及び Y の少なくとも一方が $-OH$ 及び $-F$ から選択される、請求項 2 記載の化合物、及び薬学的に許容されるその塩

【請求項 4】

20

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、(a) $-H$ 、(b) $-F$ 、(c) $-Cl$ 、(d) $-Br$ 、(e) 1～3 個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキル、(f) シクロプロピル、(g) 1～3 個の $-F$ で置換されていてもよい $-OC_{1-3}$ アルキル及び (h) $-(CH_2)_{1-3}$ アルキル $-OH$ からなる群から選択される、請求項 3 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R^5 及び R^6 が、それぞれ独立して、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択される、請求項 4 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

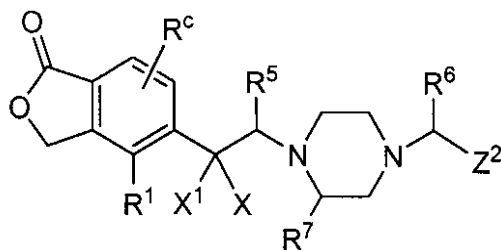
R^c 及び R^d が、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択される、請求項 5 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 7】

構造式 VIII を有し、

【化 8】



VIII

40

X が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキソ、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され、

X^1 が、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；そして

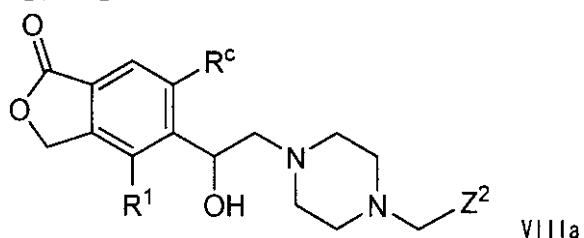
X 及び Y の少なくとも一方は、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 及びオキソからなる群から選択され、及び他方は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキソ、 NH_2 及び $-CH_3$ から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

構造式 VIII a :

50

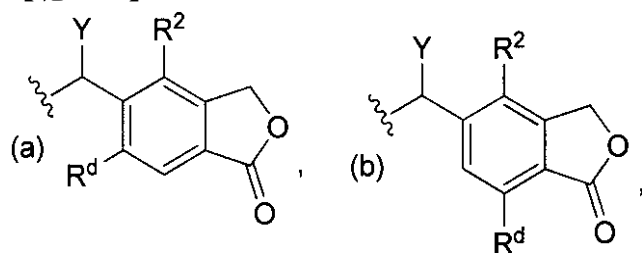
【化 9】



を有し、

R¹ が、-H、-CH₃ 及び -O-CH₃ からなる群から選択され；R^c が、-H 及び -CH₃ からなる群から選択され；Z² は、

【化 10】



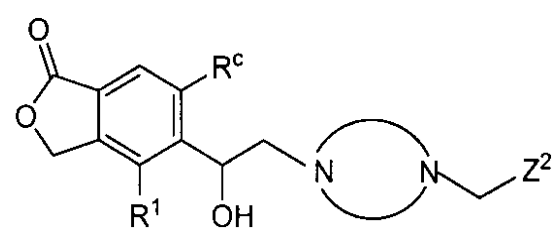
からなる群から選択され、

Y が、-H、-OH、-F 及び -CH₃ からなる群から選択され；R² が、-H、-CH₃ 及び -O-CH₃ からなる群から選択され；そしてR^d が、-H 及び -CH₃ からなる群から選択される、請求項 2 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

構造式 X

【化 11】



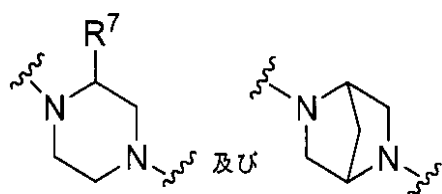
を有し

【化 12】



が、

【化 13】



から選択され；

R¹ が、-H 及び -CH₃ から選択され；そしてR^c が、-H 及び -CH₃ から選択される、請求項 2 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス[(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス[(1S)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5 - ((1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

10

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-ブromo-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-クロロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス[4-(メチルオキシ)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン] ;

20

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [(2-メチルピペラジン-1, 4-ジイル) ビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [1, 4-ジアゼパン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-フロオロエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) ;

5 - (1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

30

5 - (1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

5 - ((1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

5 - ((1S)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

40

5 - (2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} - 1-メチルエチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

5 - [2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} - 1-(メチルオキシ) エチル] - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

5 - (1-(エチルオキシ)-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン ;

5 - (1-フルオロ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-

50

1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン;

5, 5' - [3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン);

5, 5' - [2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 5-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン);

5, 5' - [2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 5-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン);

10

5 - ({4 - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} アセチル) -4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン;

5 - ({4 - [(2S) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} アセチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン;

5 - (1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2S) - 2-ヒドロキシ-2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} -1-メチルエチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン;

20

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-フルオロ-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン);

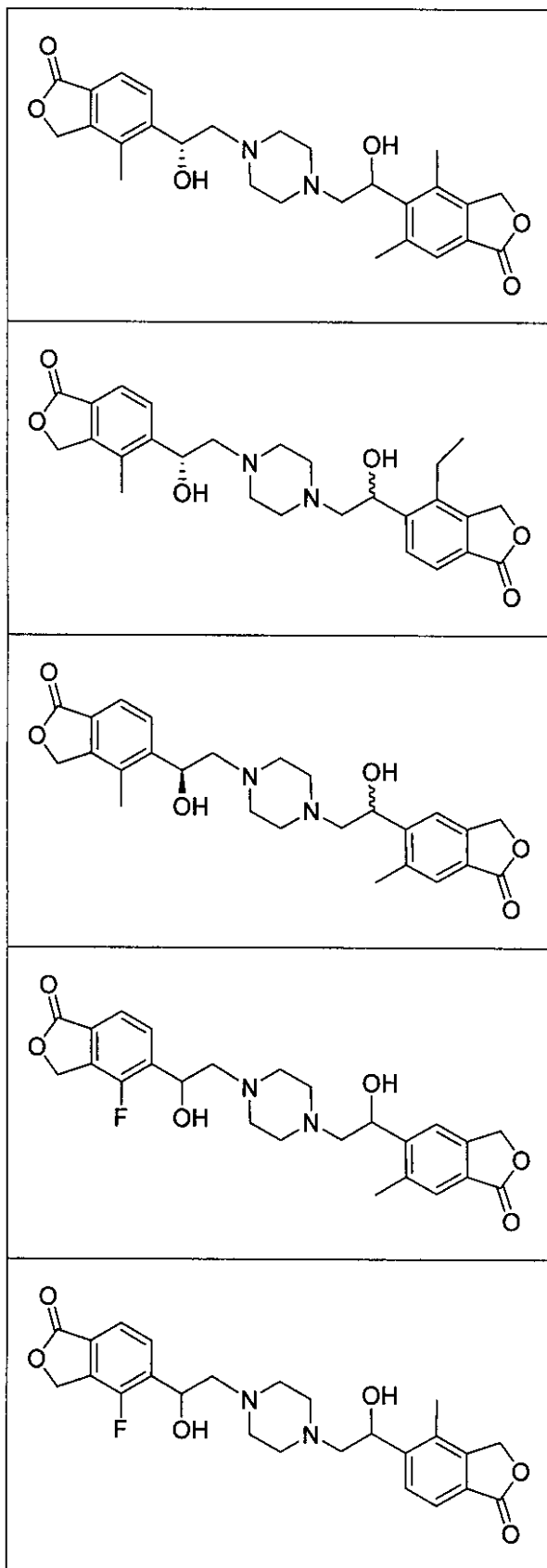
5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (7-フルオロ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン);

5 - [(1R) - 1-ヒドロキシ-2 - {4 - [2-ヒドロキシ-2 - (6-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン;

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

【化 1 4】

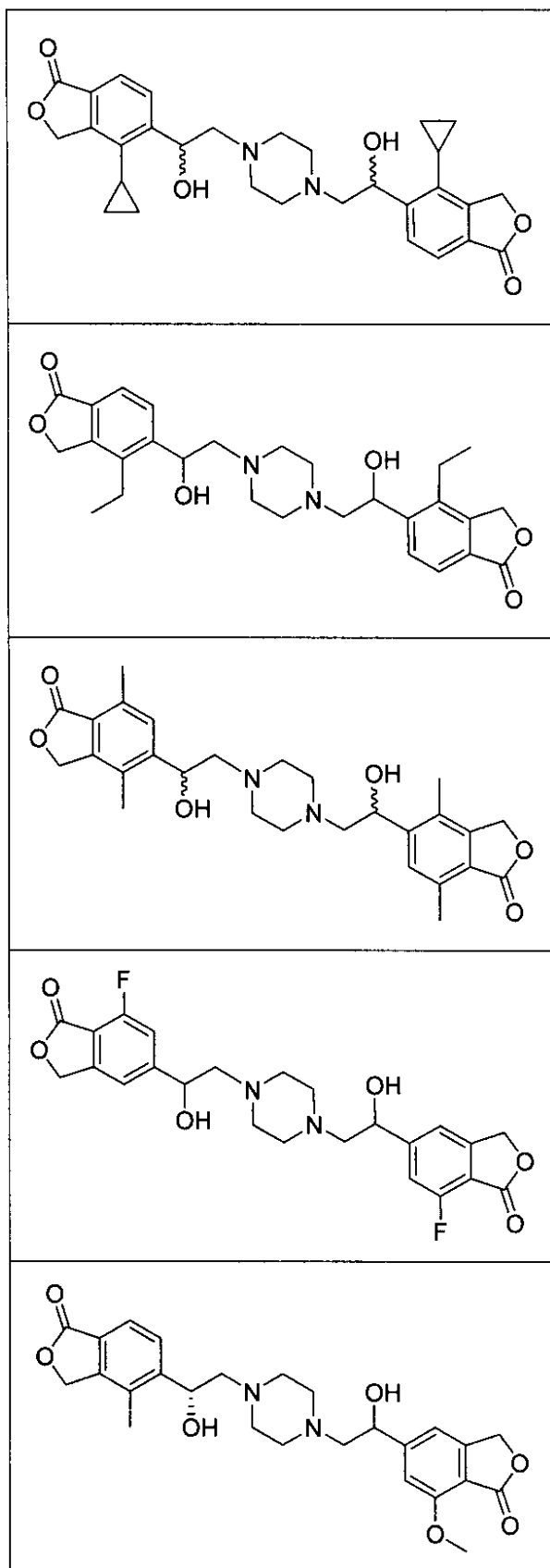


10

20

30

40



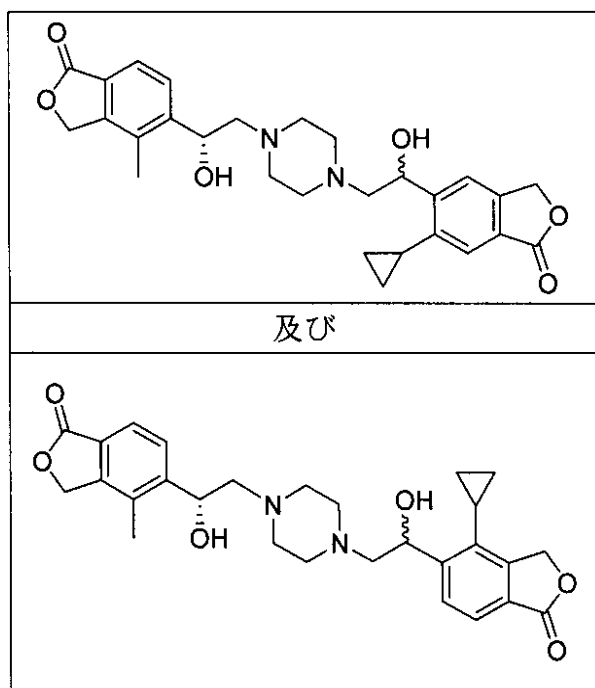
10

20

30

40

【化 15】



10

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 12】

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) ;

5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) -1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) ;

5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1S) -1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) ;

5 - ((1R) -1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2S) -2-ヒドロキシ-2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ;

30

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (6-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) ;

5 - ((1R) -1-ヒドロキシ-2 - {4 - [2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ;

5 - ((1S) -1-ヒドロキシ-2 - {4 - [2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ;

5, 5' - [2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 5-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) ;

40

5 - [(1R) -1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2R) -2-ヒドロキシ-2 - (6-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ;

5 - [(1R) -1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2S) -2-ヒドロキシ-2 - (6-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ; 及び

5 - (1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2R) -2-ヒドロキシ-2 - (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ; からなる

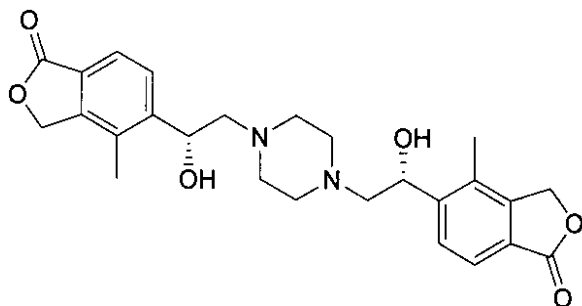
50

群から選択される、請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

下記式で表される 5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) - 1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) ; 又は薬学的に許容されるその塩。

【化 1 6】



10

【請求項 1 4】

5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) - 1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) の塩酸塩又は水和物である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

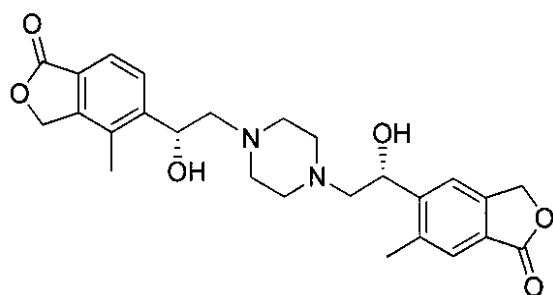
5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) - 1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) の一又は二塩酸塩である、請求項 1 3 又は請求項 1 4 に記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

下記式で表される 5 - [(1R) - 1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2 - (6-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル] - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ; 又は薬学的に許容されるその塩。

【化 1 7】



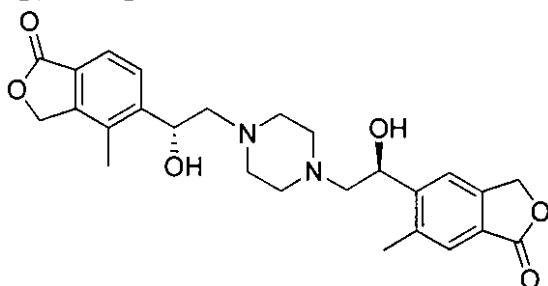
30

【請求項 1 7】

下記式で表される 5 - [(1R) - 1-ヒドロキシ-2 - {4 - [(2S) - 2-ヒドロキシ-2 - (6-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル] - 4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン ; 又は薬学的に許容されるその塩。

40

【化 18】



【請求項 18】

10

請求項 1～17 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、薬学的に許容される担体、及び場合により他の活性薬剤、を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1～17 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、ROMKを阻害するための医薬。

【請求項 20】

請求項 1～17 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、利尿、ナトリウム利尿又はその両者を引き起こすために有効な医薬。

【請求項 21】

請求項 1～17 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、高血圧症の治療のための医薬。

20

【請求項 22】

請求項 1～17 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、心不全の治療のための医薬。

【請求項 23】

請求項 1～17 のいずれかの請求項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む、慢性腎機能不全の治療のための医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

腎髄質外部カリウム (ROMK) チャネル (Kir1.1) (例えば、Ho, K., et al., Cloning and expression of an inwardly rectifying ATP-regulated potassium channel, Nature, 1993, 362 (6415): p. 31-8. 1, 2; 及び Shuck, M. E., et al., Cloning and characterization of multiple forms of the human kidney ROM-K potassium channel, J Biol Chem, 1994, 269 (39): p. 24261-70を参照されたい) は、腎臓の2つの領域：厚いヘンレ係蹄上行脚 (TALH) 及び副腎皮質集合管 (CCD) で発現するカリウムチャネルの内向き整流性ファミリーの構成要素である (Hebert, S. C., et al., Molecular diversity and regulation of renal potassium channels, Physiol Rev, 2005, 85 (1): p. 319-713を参照されたい)。

40

【背景技術】

【0002】

TALHにおいては、ROMKは、管腔膜を介してのカリウムリサイクリングに関与しており、これは、ネフロンはこの部分における塩の再摂取のための速度決定工程である、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体の機能に重要である。CCDにおいては、ROMKは、アミロライド感受性ナトリウムチャンネルを通したナトリウム摂取と密接に連結するカリウム分泌のための経路を提供する (Reinalter, S. C., et al., Ph

50

armacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders, *Acta Physiol Scand*, 2004, 181 (4) : p. 513-21; 及び Wang, W., Renal potassium channels: recent developments, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13 (5) : p. 549-55 を参照されたい)。ROMK チャンネルの選択的阻害剤 (本明細書において、ROMK 又は ROMK 阻害剤とも呼ぶ) は、高血圧、及び利尿薬を用いた治療が現在用いられている臨床薬よりも潜在的に不利益 (すなわち、低カリウム血症、高カリウム血症、糖尿病の発症、異脂肪血症) が減少し有益とされるその他の病状、の治療のための新規な利尿薬を提供することが予測される (Lifton, R. P., A. G. Gharavi, and D. S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension*, *Cell*, 2001, 104 (4) : p. 545-56 を参照されたい)。人類遺伝学 (Ji, W., et al., *Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation*, *Nat Genet*, 2008, 40 (5) : p. 592-9; 及び Tobin, M. D., et al., *Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population*, *Hypertension*, 2008, 51 (6) : p. 1658-64) 及びげっし動物における ROMK の遺伝子除去 (Lorenz, J. N., et al., *Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome*, *J Biol Chem*, 2002, 277 (40) : p. 37871-80 及び Lu, M., et al., *Absence of small conductance K⁺ channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knock out mice*, *J Biol Chem*, 2002, 277 (40) : p. 37881-7 を参照されたい) は、これらの予想を支持している。

【0003】

我々の知っている限りでは、第一の ROMK の小分子選択的阻害剤は、Lewis, L. M., et al., *High-Throughput Screening Reveals a Small-Molecule Inhibitor of the Renal Outer Medullary Potassium Channel and Kir7.1*, *Mol Pharmacol*, 2009, 76 (5) : p. 1094-1103 に開示されたように、バンダービルト大学で実施された仕事から報告された。

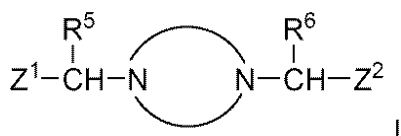
【0004】

発明の要旨

本発明の一つの目的は、式 I :

【0005】

【化1】



の化合物、及び薬学的に許容されるその塩を提供することである。式 I の化合物は ROMK (Kir1.1) チャンネルの阻害剤であり、利尿薬及びナトリウム利尿薬として機能し

、高血圧のような循環器病、並びに過剰の塩及び水分保持に起因する病状を含みこれらに限定されない疾患の治療及び予防のための有益な薬学的活性化合物である。従って、本発明の目的は、治療的又は予防的有効量の式 I の化合物を利尿薬及び／又はナトリウム利尿薬を必要とする患者に投与することを含む治療法を提供することである。更なる目的は、高血圧、並びに過剰の塩及び水分保持に起因する病状の治療に有用な他の薬剤を含む、他の治療的に有効な治療薬と組み合わせた式 I の化合物の使用を提供することである。本発明は、更に、式 I の化合物、及び式 I の化合物を含む医薬組成物の調製方法に関する。これら及び他の目的は、本明細書に含まれる記載から明らかであろう。

【0006】

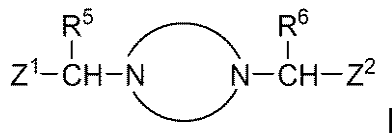
発明の詳細な記載

10

本発明は、構造式 I :

【0007】

【化 2】



[式中、

【0008】

【化 3】

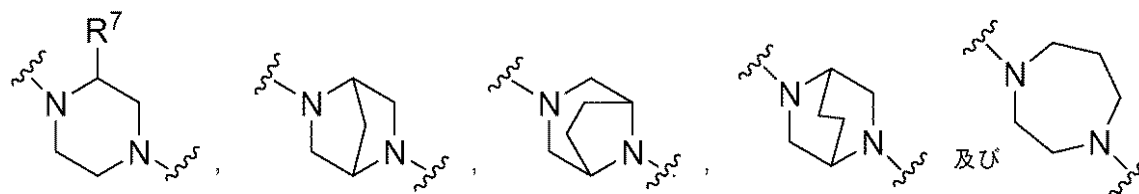


20

は :

【0009】

【化 4】



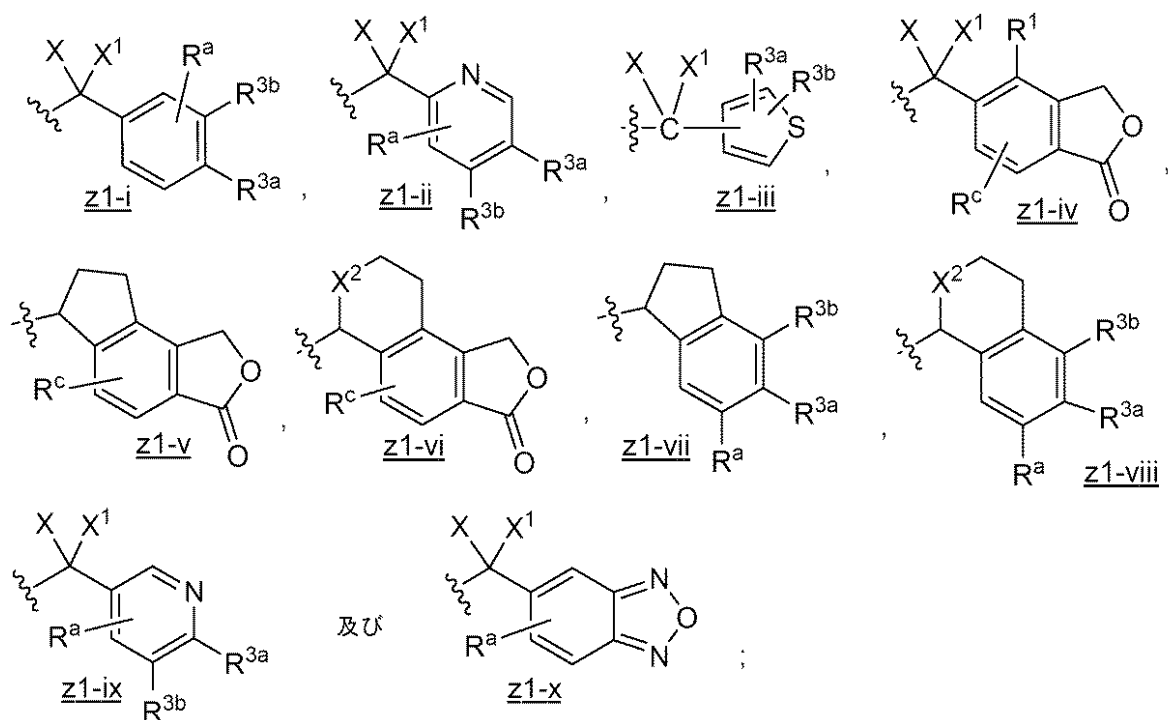
30

からなる群から選択される複素環を表わし ;

Z¹ は :

【0010】

【化 5】

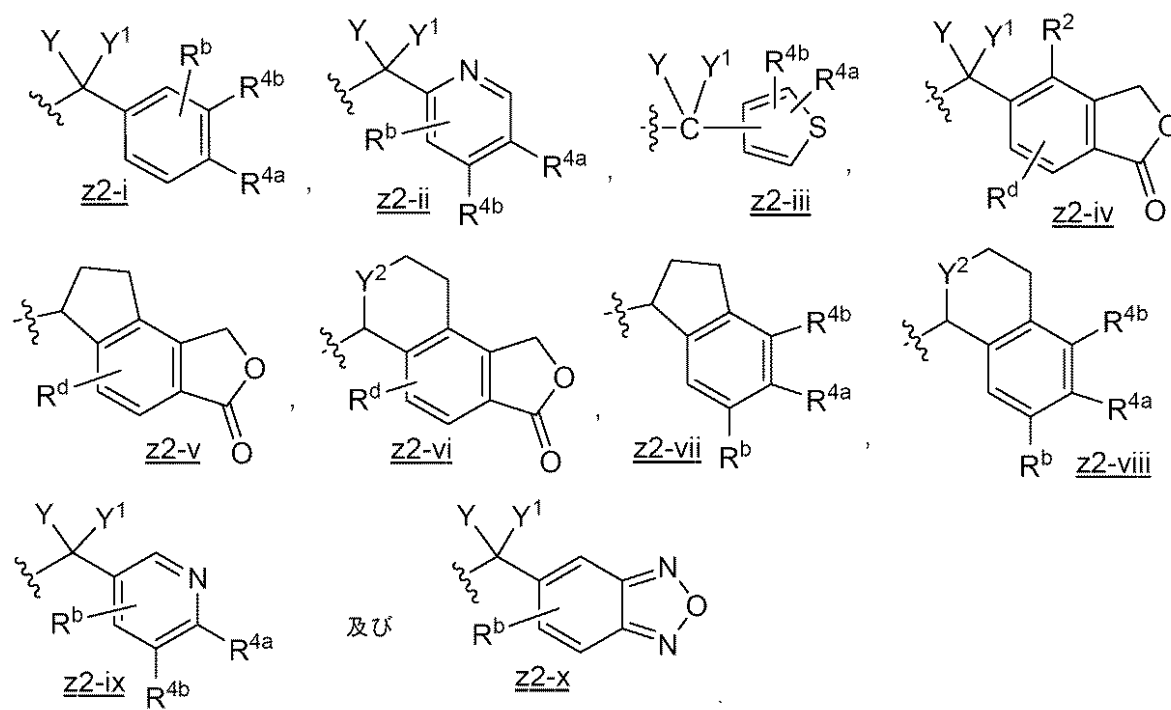


からなる群から選択され；

Z^2 は：

【0 0 1 1】

【化 6】



からなる群から選択され；

Xは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキシ(=O)、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

Yは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキシ(=O)、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

X^1 及び Y^1 は、それぞれ独立して $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

X^2 及び Y^2 は、それぞれ $-O-$ であり(ただし、Xがオキシである場合には X^1 は存

10

20

30

40

50

在せず、Yがオキソである場合にはY¹は存在せず；X²もY²も存在しない場合には、X及びYの少なくとも一方は、-OH、-OC₁₋₃アルキル、-F及びオキソからなる群から選択され）；

R¹及びR²は、それぞれ独立して-H、-ハロ、-C₃₋₆シクロアルキル、-OR⁸、-SR⁸、-SOR⁸、-SO₂R⁸、-(CH₂)_nOR⁸及び1～3個の-Fで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルからなる群から選択され；

R^{3a}及びR^{3b}の一方は、-CN及び-NO₂からなる群から選択され、他方はR^eであり；

R^{4a}及びR^{4b}の一方は、-CN及び-NO₂からなる群から選択され、他方はR^fであり；

R⁵及びR⁶は、それぞれ独立して-H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F及び-CH₂OHからなる群から選択され；

R⁷は、-H、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F及び-CH₂OHからなる群から選択され；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、(a)-H、(b)ハロ、(c)1～3個の-Fで置換されていてもよい-C₁₋₆アルキル、(d)-C₃₋₆シクロアルキル、(e)1～3個の-Fで置換されていてもよい-OC₁₋₃アルキル、(f)-OR⁸、(g)1～3個の-Fで置換されていてもよい-CO₂C₁₋₆アルキル、(h)-(CH₂)_nOR⁸、(i)-SR⁸、(j)-SOR⁸、(k)-SO₂R⁸、(l)-NHCO R⁸、及び(m)-NH SO₂R⁸からなる群から選択され；

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、(a)-H、(b)ハロ、(c)1～3個の-Fで置換されていてもよい-C₁₋₆アルキル、(d)-C₃₋₆シクロアルキル、(e)1～3個の-Fで置換されていてもよい-OC₁₋₃アルキル、(f)-OR⁸、(g)1～3個の-Fで置換されていてもよい-CO₂C₁₋₆アルキル、(h)-(CH₂)_nOR⁸、(i)-SR⁸、(j)-SOR⁸、(k)-SO₂R⁸、(l)-NHCO R⁸、及び(m)-NH SO₂R⁸からなる群から選択され；

R^e及びR^fは、それぞれ独立して、(a)-H、(b)ハロ、(c)1～3個の-Fで置換されていてもよい-C₁₋₆アルキル、(d)-C₃₋₆シクロアルキル、(e)1～3個の-Fで置換されていてもよい-OC₁₋₃アルキル、(f)-OR⁸、(g)1～3個の-Fで置換されていてもよい-CO₂C₁₋₆アルキル、(h)-(CH₂)_nOR⁸、(i)-SR⁸、(j)-SOR⁸、(k)-SO₂R⁸、(l)-NHCO R⁸、及び(m)-NH SO₂R⁸からなる群から選択され；

nは1、2及び3から選択される整数であり；そして

R⁸は、各存在において独立して、-H、-C₃₋₆シクロアルキル及び1～3個の-Fで置換されていてもよい-C₁₋₆アルキルからなる群からなる群から選択される]を有する化合物、及び薬学的に許容されるその塩に関する。

【0012】

本発明の一実施態様においては、式Iの化合物は、本明細書において、式Iaの化合物及び薬学的に許容されるその塩として言及され；ここで、Z¹は

【0013】

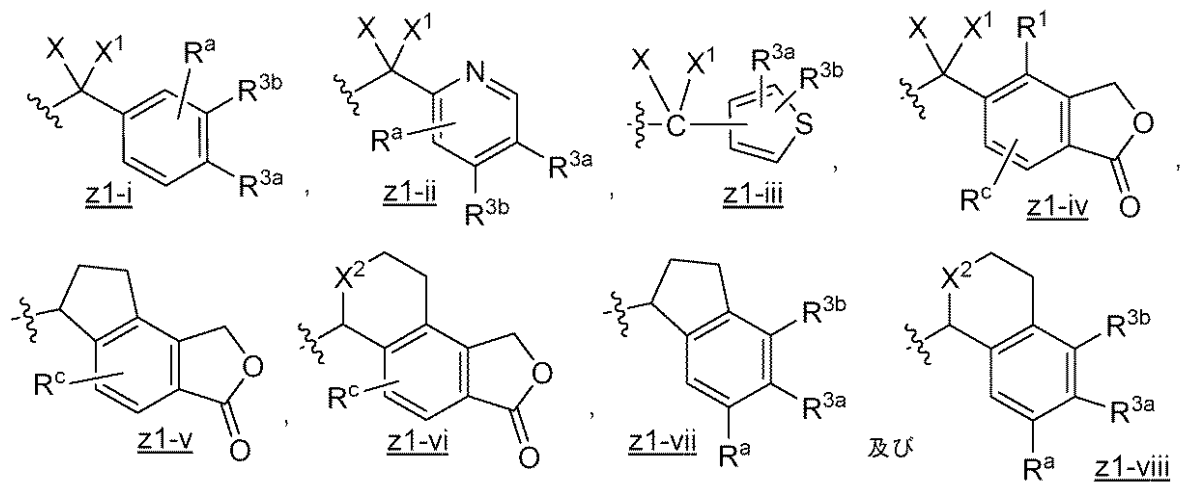
10

20

30

40

【化 7】

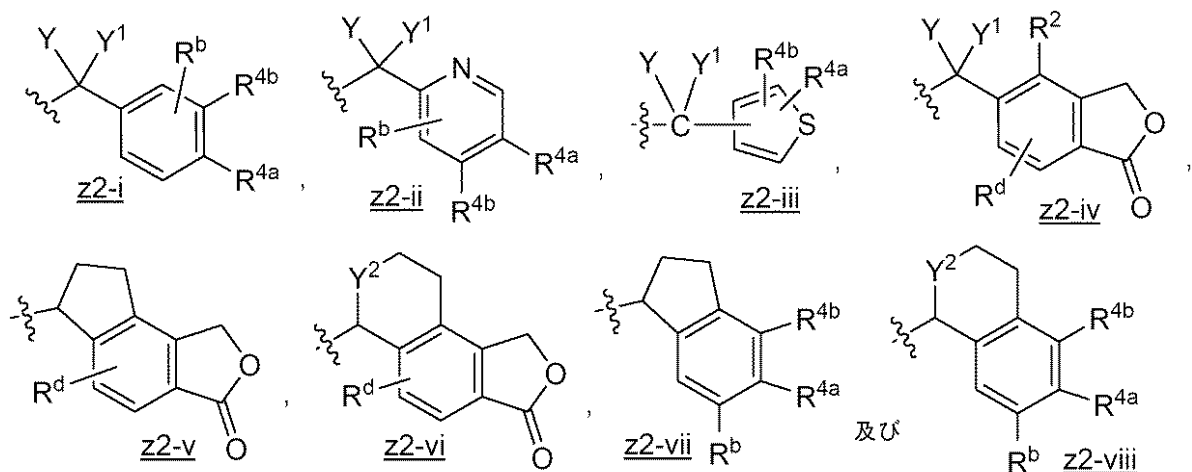


からなる群から選択され；

Z^2 は：

【0014】

【化 8】



からなる群から選択され；

Xは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキソ ($=O$)、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

Yは、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、オキソ ($=O$)、 NH_2 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

X^1 及び Y^1 は、それぞれ独立して $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

X^2 及び Y^2 は、それぞれ $-O-$ であり；

ただし、Xがオキソである場合、 X^1 は存在せず、Yがオキソである場合、 Y^1 は存在せず；

更にX及びYの少なくとも一方は、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 及び オキソ からなる群から選択され；式 I aにおける他の全ての変数 (例えば、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 等) は、式 I において定義された通りである。

【0015】

X^2 も Y^2 も存在しない場合、X及びYの少なくとも一方は、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 及び オキソ からなる群から選択され、これは、 X^2 -含有部分 ($z1-vi$ 、 $z1-viii$) も Y^2 -含有部分 ($z2-vi$ 、 $z2-viii$) も含まず、少なくとも1個のX-含有部分 ($z1-i$ 、 $z1-ii$ 、 $z1-iii$ 、 $z1-iv$ 、 $z1-ix$ 、 $z1-x$) 又はY-含有部分 ($z2-i$ 、 $z2-ii$ 、 $z2-iii$ 、 $z2-iv$ 、 $z2-ix$ 、 $z2-x$) を含む化合物については、X及びYの少なくとも一方が、 $-OH$

10

20

30

40

50

、 $-\text{OC}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{F}$ 及びオキソからなる群から選択されることを意味する。

【0016】

本発明の範囲に含まれるものは、式 I 又は式 I a の化合物、並びに本明細書に記載される他の全ての式、実施態様、クラス及びサブクラスであり、ここで、 X 、 Y 、 X^2 及び Y^2 の少なくとも 1 個が存在し、そして X^2 も Y^2 も存在しない場合、 X 及び Y の少なくとも一方は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{F}$ 及びオキソから選択される。 X 、 Y 、 X^2 及び Y^2 の少なくとも 1 個が存在する場合、該化合物は、 X -含有部分 ($z1-i$ 、 $z1-ii$ 、 $z1-iii$ 、 $z1-iv$ 、 $z1-ix$ 、 $z1-x$)、 Y -含有部分 ($z2-i$ 、 $z2-ii$ 、 $z2-iii$ 、 $z2-iv$ 、 $z2-ix$ 、 $z2-x$)、 X^2 -含有部分 ($z1-vi$ 、 $z1-viii$) 又は Y^2 -含有部分 ($z2-vi$ 、 $z2-viii$) の少なくとも 1 個を含まなければならないことを意味する。

10

【0017】

本発明の一実施態様は、

【0018】

【化 9】

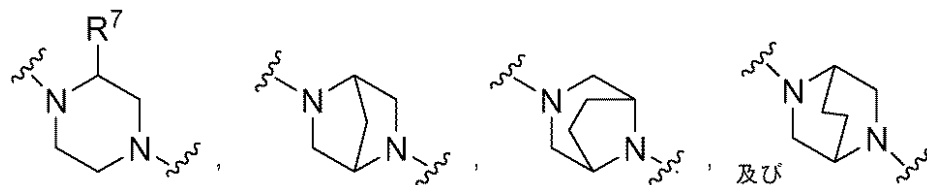


が、

【0019】

20

【化 10】



からなる群から選択される、式 I 又は式 I a の化合物である。

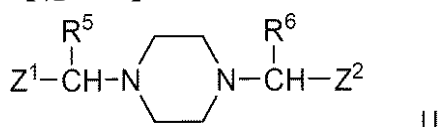
【0020】

本発明の一実施態様は、構造式 II :

【0021】

30

【化 11】



を有する、式 I 又は I a の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

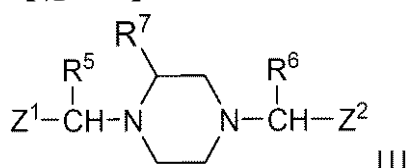
【0022】

他の実施態様は、構造式 III :

【0023】

【化 12】

40



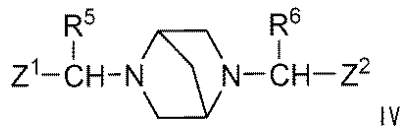
を有する、式 I 又は I a の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0024】

他の実施態様は、構造式 IV :

【0025】

【化 1 3】



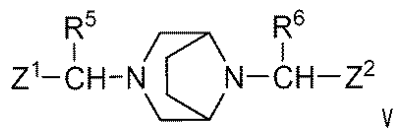
を有する、式 I 又は I a の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0026】

他の実施態様は、構造式 V :

【0027】

【化 1 4】



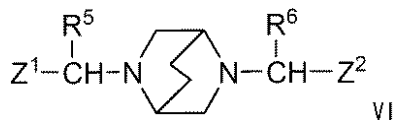
を有する、式 I 又は I a の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0028】

他の実施態様は、構造式 VI :

【0029】

【化 1 5】



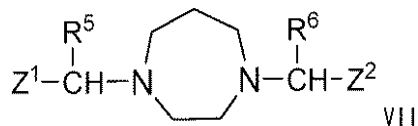
を有する、式 I 又は I a の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0030】

他の実施態様は、構造式 VII :

【0031】

【化 1 6】



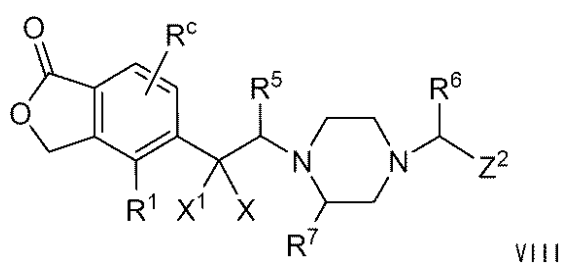
を有する、式 I 又は I a の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0032】

本発明の他の実施態様は、構造式 VIII :

【0033】

【化 1 7】



を有する、式 I、I a 又は I I I の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0034】

本発明の他の実施態様は、構造式 VIII a :

【0035】

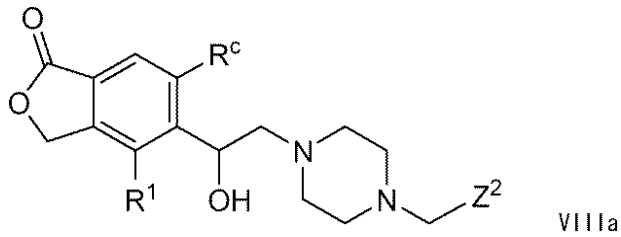
10

20

30

40

【化 1 8】



を有する、式 I、I a、I I 又は I I I の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

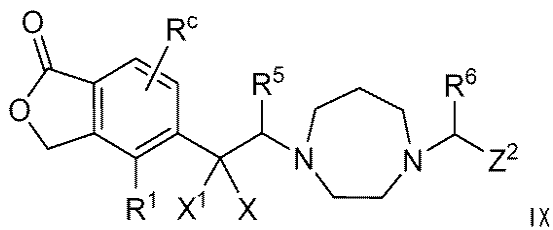
【0 0 3 6】

10

本発明の他の実施態様は、構造式 I X：

【0 0 3 7】

【化 1 9】



を有する、式 I、I a 又は V I I の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

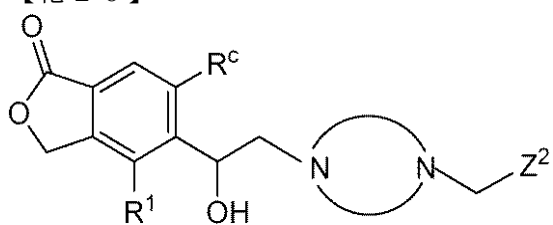
20

【0 0 3 8】

本発明の他の実施態様は、構造式 X

【0 0 3 9】

【化 2 0】

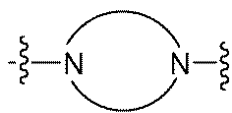


30

を有し、

【0 0 4 0】

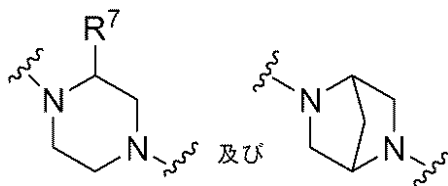
【化 2 1】



が、

【0 0 4 1】

【化 2 2】



40

から選択され、

R^1 が、 $-H$ 及び $-CH_3$ から選択され；

R^c が、 $-H$ 及び $-CH_3$ から選択され；そして

Z^2 が、 $z2-i i$ 、 $z2-i v$ 、 $z2-v$ 及び $z2-v i$ から選択される、式 I、I a、I I I 又は I V の化合物、及び薬学的に許容されるその塩である。

【0 0 4 2】

50

実施態様Aは、 Z^1 及び Z^2 が：(a) $z1-i$ 及び $z2-i$ ；(b) $z1-ii$ 及び $z2-ii$ ；(c) $z1-iii$ 及び $z2-iii$ ；(d) $z1-iv$ 及び $z2-iv$ ；(e) $z1-v$ 及び $z2-v$ ；(f) $z1-vii$ 及び $z2-vii$ ；(g) $z1-ix$ 及び $z2-ix$ ；並びに (h) $z1-x$ 及び $z2-x$ からなる群から選択される、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI 又は VII の化合物である。

【0043】

実施態様Bは、 Z^1 及び Z^2 が、以下のように選択される、すなわち：(a) Z^1 が $z1-i$ である場合、 Z^2 は $z2-i$ でなく；(b) Z^1 が $z1-ii$ である場合、 Z^2 は $z2-ii$ でなく；(c) Z^1 が $z1-iii$ である場合、 Z^2 は $z2-iii$ でなく；(d) Z^1 が $z1-iv$ である場合、 Z^2 は $z2-iv$ でなく；(e) Z^1 が $z1-v$ である場合、 Z^2 は $z2-v$ 又は $z2-vii$ でなく；(f) Z^1 が $z1-vii$ である場合、 Z^2 は $z2-vii$ でなく；(g) Z^1 が $z1-ix$ である場合、 Z^2 は $z2-ix$ でなく；そして、(j) Z^1 が $z1-x$ である場合、 Z^2 は $z2-x$ でない、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI 又は VII の化合物である。

10

【0044】

実施態様Cは、 Z^2 が $z2-i$ である、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa 若しくは IX、又は実施態様A若しくはBの化合物である。実施態様Cのクラスは、 R^{4a} 及び R^{4b} の一方が $-CN$ であり、他方が R^e である化合物である。そのサブクラスにおいては、 R^{4a} は $-CN$ である。

20

【0045】

実施態様Dは、 Z^2 が $z2-ii$ 又は $z2-ix$ である、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa 若しくは IX、又は実施態様A若しくはBの化合物である。実施態様Dのクラスは、 R^{4a} 及び R^{4b} の一方が $-CN$ であり、他方が R^e である化合物である。そのサブクラスにおいては、 R^{4a} は $-CN$ である。

【0046】

実施態様Eは、 Z^2 が $z2-iii$ である、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa 若しくは IX、又は実施態様A若しくはBの化合物である。

30

【0047】

実施態様Fは、 Z^2 が $z2-iv$ である、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa 若しくは IX、又は実施態様A若しくはBの化合物である。実施態様Fのクラスは、 R^2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 、 $-H$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され； R^d が、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-H$ からなる群から選択される化合物である。そのサブクラスは、 Y が $-OH$ であり、 Y^1 が $-H$ であり、 R^2 が $-CH_3$ であり、 R^d が $-H$ である化合物である。

【0048】

実施態様Gは、 Z^2 が $z2-v$ である、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa 若しくは IX、又は実施態様A若しくはBの化合物である。この実施態様のクラスは、 Z^1 が $z1-i$ 、 $z1-ii$ 、 $z1-iii$ 、 $z1-iv$ 、 $z1-v$ 、 $z1-vii$ 、 $z1-ix$ 及び $z1-x$ からなる群から選択される、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI 又は VII の化合物である。そのサブクラスにおいては、 X は $-OH$ 及び $-F$ から選択され、特に $-OH$ である。

40

【0049】

実施態様Hは、 Z^2 が $z2-vii$ である、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa 若しくは IX、又は実施態様A若しくはBの化合物である。この実施態様のクラスは、 Z^1 が $z1-v$ 、 $z1-vii$ 、 $z1-vii$ 及び $z1-viii$ からなる群から選択される、式 I、Ia、II、III、IV、V、VI 又は VII の化合物である。この実施態様の他のクラスは、 Z^1 が、 $z1-i$ 、 $z1-ii$ 、 z

50

1-i i i、z 1-i v、z 1-i x 及び z 1-x から選択され、X が -H、-OH、-OC₁₋₃ アルキル、-F、オキソ、NH₂ 及び -CH₃ から選択され、特に -H、-OH 又は -F である化合物である。

【0050】

実施態様 I は、Z² が z 2-v i i である、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a 若しくは I X、又は実施態様 A 若しくは B の化合物である。この実施態様のクラスは、Z¹ が z 1-i、z 1-i i、z 1-i i i、z 1-i v、1-v i、z 1-v i i i、z 1-i x 及び z 1-x からなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I 及び V I I の化合物である。そのサブクラスにおいては、X は -OH 及び -F から選択され、特に -OH である。

10

【0051】

実施態様 J は、Z² が z 2-v i i i である、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a 若しくは I X、又は実施態様 A 若しくは B の化合物である。この実施態様のクラスは、Z¹ が、z 1-v、z 1-v i、z 1-v i i 及び z 1-v i i i からなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I 又は V I I の化合物である。この実施態様の他のクラスは、Z¹ が z 1-i、z 1-i i、z 1-i i i、z 1-i v、z 1-i x 及び z 1-x からなる群から選択され、X が、-H、-OH、-OC₁₋₃ アルキル、-F、オキソ、NH₂ 及び -CH₃ から選択され、特に -H、-OH 又は -F である化合物である。

20

【0052】

実施態様 K は、Z² が z 2-x である、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a 若しくは I X、又は実施態様 A 若しくは B の化合物である。

【0053】

実施態様 L は、特に他に定義されていない場合、Z¹ は z 1-i v である、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I 若しくは V I I、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I 若しくは J、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。実施態様 L のクラスでは、R¹ が、-CH₃、-CH₂CH₃、シクロプロピル、-F、-H 及び -OCH₃ からなる群から選択され；R^c が -CH₃、-OCH₃ 及び -H からなる群から選択される化合物である。そのサブクラスでは、X が -OH であり、X¹ が -H であり、R¹ が -CH₃ であり、R^c が -H である化合物である。

30

【0054】

本発明の他の実施態様は、X 及び Y が、いずれか又は両者が存在する場合、それぞれ独立して、-H、-OH、-F 及び -CH₃ から選択され、但し、化合物に、z 1-v i、z 1-v i i i、z 2-v i 及び z 2-v i i i のいずれも存在しない場合（すなわち、X² も Y² も存在しない場合）、X 及び Y の少なくとも一方は -OH 及び -F から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a、I X 若しくは X、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。それらのクラスにおいては、X 及び Y の少なくとも一方は -OH であり、他方は -H、-OH、-F 及び -CH₃ から選択される。そのサブクラスにおいては、X 及び Y がいずれか又は両者が存在する場合、-OH である。

40

【0055】

本発明の他の実施態様は、化合物中に、z 1-v i、z 1-v i i i、z 2-v i 及び z 2-v i i i の1個のみが存在する場合、X が存在し、そして Y が存在する場合には、それぞれ独立して、-H、-OH、-OC₁₋₃ アルキル、-F、オキソ、NH₂ 及び -CH₃ からなる群から選択され、但し、X がオキソである場合、X¹ は存在せず、そして、Y がオキソである場合、Y¹ は存在しない、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I 若しくは I X、又は実施態様 B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。そのクラスにおいて

50

は、Xが存在し、そしてYが存在する場合には、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 及び $-CH_3$ から選択される。本実施態様の化合物中にX又はYが存在する場合、 $z1-i$ 、 $z1-ii$ 、 $z1-iii$ 、 $z1-iv$ 、 $z1-ix$ 、 $z1-x$ 、 $z2-i$ 、 $z2-ii$ 、 $z2-iii$ 、 $z2-iv$ 、 $z2-ix$ 又は $z1-x$ が、 $z1-vi$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-vi$ 又は $z2-viii$ の1個と一緒に存在することを意味する。更に、 $z1-v$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-v$ 又は $z2-vii$ の1個が、 $z1-vi$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-vi$ 又は $z2-viii$ の1個と一緒に存在する化合物もこの実施態様に包含されることを意味する。

【0056】

本発明の他の実施態様は、化合物中に、 $z1-v$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-v$ 又は $z2-vii$ の1個のみが存在する場合、Xが存在し又はYが存在する場合には、X又はYの少なくとも一方は、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 及びオキソからなる群から選択され；Xがオキソである場合、 X^1 は存在せず、Yがオキソである場合、 Y^1 は存在しない、式I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII若しくはIX、又は実施態様B、C、D、E、F、G、H、I、J、K若しくはL、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。そのクラスにおいては、Xが存在する場合又はYが存在する場合、X又はYの一方は、 $-OH$ 及び $-F$ から選択され、特に $-OH$ である。 $z1-i$ 、 $z1-ii$ 、 $z1-iii$ 、 $z1-iv$ 、 $z1-ix$ 、 $z1-x$ 、 $z2-vi$ 、 $z2-ii$ 、 $z2-iii$ 、 $z2-iv$ 、 $z2-ix$ 又は $z2-x$ の1個が、 $z1-v$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-v$ 又は $z2-vii$ の1個と一緒に存在する場合、本実施態様の化合物にはX又はYが存在することを意味する。更に、 $z1-vi$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-vi$ 又は $z2-viii$ の1個が、 $z1-v$ 、 $z1-vii$ 、 $z2-v$ 又は $z2-vii$ の1個と一緒に存在する化合物も本実施態様に包含されることを意味する。

【0057】

本発明の他の実施態様は、 X^1 及び Y^1 が、いずれか又は両者が存在する場合、それぞれ独立して、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択される、式I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa、IX若しくはIX、又は実施態様A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K若しくはL、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。そのクラスにおいては、 X^1 及び Y^1 は、いずれも $-H$ である。

【0058】

本発明の他の実施態様は、 R^1 及び R^2 が、いずれか又は両者が存在する場合、それぞれ独立して、(a) $-H$ 、(b) $-F$ 、(c) $-Cl$ 、(d) $-Br$ 、(e) 1~3個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキル、(f) シクロプロピル、(g) 1~3個の $-F$ で置換されていてもよい $-OC_{1-3}$ アルキル、及び(h) $-(CH_2)_{1-3}$ アルキル $-OH$ からなる群から選択される、式I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa、IX若しくはX、又は実施態様A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K若しくはL、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。そのサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択される。他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方は $-CH_3$ であり、他方は $-H$ 及び $-CH_3$ から選択される。他のサブクラスにおいては、 R^1 及び R^2 は、いずれも $-CH_3$ である。

【0059】

本発明の他の実施態様は、 R^c 及び R^d が、いずれか又は両者が存在する場合、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され、特に、 R^c 及び R^d は、いずれも $-H$ である、式I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa、IX若しくはX、又は実施態様A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K若しくはL、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。

【0060】

本発明の他の実施態様は、 R^{3a} 及び R^{3b} が存在する場合、一方が $-CN$ であり、他

10

20

30

40

50

方が R^e である、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I 若しくは V I I、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。その一クラスにおいては、 R^{3a} は $-CN$ であり、 R^{3b} は R^e であり、特に R^e は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ である。その他のクラスにおいては、 R^{3b} は $-CN$ であり、 R^{3a} は R^e であり、特に、 R^e は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ である。

【0061】

本発明の他の実施態様は、 R^a が存在する場合、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I 若しくは V I I、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。その一クラスにおいては、 R^a は $-H$ である。

10

【0062】

本発明の他の実施態様は、 R^b が存在する場合、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a、I X 若しくは X、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。その一クラスにおいては、 R^a は $-H$ 又は $-CH_3$ である。

【0063】

本発明の他の実施態様は、 R^{4a} 及び R^{4b} が存在する場合、その一方が $-CN$ であり、他方が R^f である、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a、I X 若しくは X、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。その一クラスにおいては、 R^{4a} は $-CN$ であり、 R^{4b} は R^f であり、特に、 R^f は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ である。その別のクラスでは、 R^{4b} は $-CN$ であり、 R^{4a} は R^f であり、そして特に R^f は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、とりわけ、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ である。

20

【0064】

本発明の他の実施態様は、 R^5 及び R^6 が、それぞれ独立して、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I 若しくは I X、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。その一クラスにおいては、 R^5 及び R^6 は、いずれも $-H$ である。

30

【0065】

本発明の他の実施態様は、 R^7 が $-H$ である、式 I、I a、I I I、若しくは V I I I、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。

【0066】

本発明の他の実施態様は、 R^8 が、各存在において独立して、 $-H$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び 1～3 個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、V I I I a 若しくは I X、又は実施態様 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 若しくは L、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。特に、 R^8 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 及びシクロプロピルから選択される。

40

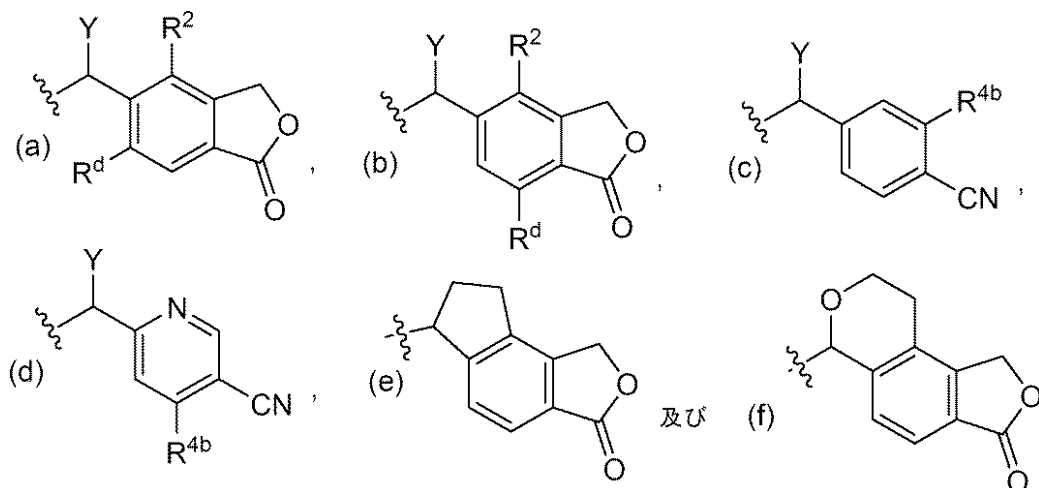
【0067】

本発明の他の実施態様は、 Z^2 が、 z^{2-i} 、 z^{2-ii} 、 z^{2-iv} 、 z^{2-v} 及び z^{2-vi} からなる群から選択される、式 I、I a、I I、I I I、I V、V、V I 若しくは V I I、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物である。その一クラスは、 Z^2 が、

50

【0068】

【化23】



10

からなる群から選択される化合物であり、特に、 Z^2 は、(a)、(b)、(c)及び(d)から選択され、特に(a)又は(d)である。

【0069】

本発明の他の実施態様は、変数(例えば、X、Y、 $R^1 \sim R^8$ 、 R^a 等)が式又は実施態様に存在する場合は、下記のように定義される、式I、Ia、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、VIIIa若しくはIX、又は実施態様A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K又はL、並びにそれらのクラス及びサブクラスの化合物であり；

20

X及びYが、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 及び $-CH_3$ から選択され、ここで、X及びYの少なくとも一方は $-OH$ 及び $-F$ から選択され、特に、X及びYの少なくとも一方が $-OH$ であり、他方が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 及び $-CH_3$ から選択され、特に、X及びYが、いずれも $-OH$ であり；

X^1 及び Y^1 が、それぞれ独立して、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され、特に、 X^1 及び Y^1 が、いずれも $-H$ であり；

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、(a) $-H$ 、(b) $-F$ 、(c) $-Cl$ 、(d) $-Br$ 、(e)1~3個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキル、(f)シクロプロピル、(g)1~3個の $-F$ で置換されていてもよい $-OC_{1-3}$ アルキル、及び(h) $-(CH_2)_{1-3}$ アルキル $-OH$ からなる群から選択され；特に、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され；特に、 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；特に、 R^1 及び R^2 の少なくとも一方が $-CH_3$ であり、他方は $-H$ 及び $-CH_3$ から選択され、特に、 R^1 及び R^2 が、いずれも CH_3 であり；

30

R^{3a} 及び R^{3b} の一方が $-CN$ であり、他方は R^e であり、特に、 R^{3a} が $-CN$ であり、 R^{3b} が R^e であり；

R^{4a} 及び R^{4b} の一方が $-CN$ であり、他方は R^f であり、特に、 R^{4a} が $-CN$ であり、 R^{4b} が R^f であり；

40

R^5 及び R^6 が、それぞれ独立して、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され、特に、 R^5 及び R^6 がいずれも $-H$ であり；

R^7 が $-H$ であり；

R^a が $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に R^a が $-H$ であり；

R^b が $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に R^b が $-H$ であり；

R^c 及び R^d が、それぞれ独立して $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され、特に R^c 及び R^d が、いずれも $-H$ であり；

R^e が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ であり；

50

R^f が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ であり；そして

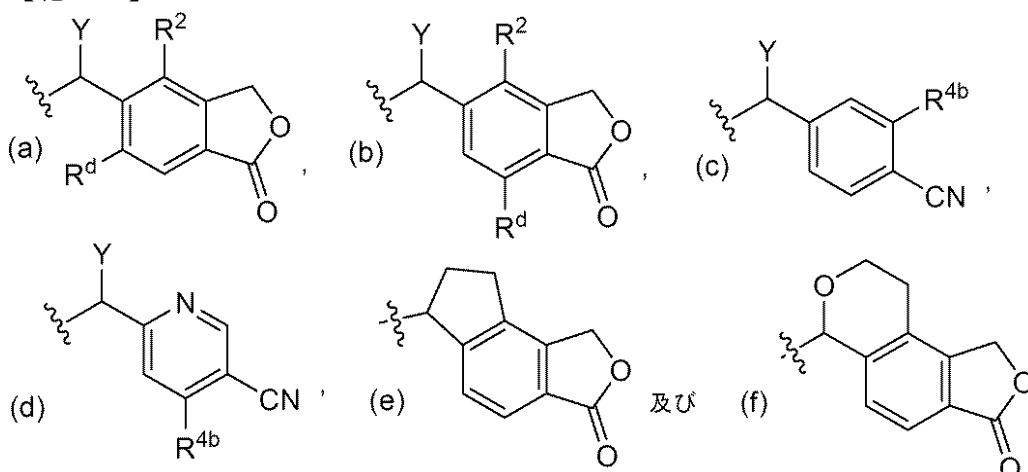
R^8 が、各存在において、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル及び 1～3 個の $-F$ で置換されていてもよい $-C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択され、特に、 R^8 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 及びシクロプロピルから選択される。

【0070】

本発明の他の実施態様は、 Z^2 が、 $z2-i$ 、 $z2-ii$ 、 $z2-iv$ 、 $z2-v$ 及び $z2-vi$ からなる群から選択される、式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の化合物である。その一クラスでは、 Z^2 が：

【0071】

【化24】



からなる群から選択され、特に、 Z^2 は、(a)、(b)、(c) 及び (d) から選択され、特に (a) 又は (d) である。

【0072】

式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の他のクラスは、 R^1 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され、特に H 又は $-CH_3$ である化合物である。式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の他のクラスは、 R^c が H 及び $-CH_3$ からなる群から選択される化合物である。

【0073】

式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の他のクラスは、 Y が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択される化合物であり、但し、 X が $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 又はオキソでない場合には、 Y は $-OH$ 又は $-F$ であり；その一サブクラスにおいては、 Y は $-OH$ であり、他のサブクラスにおいては、 Y は $-H$ 、 $-F$ 又は $-CH_3$ である。式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の他のクラスは、 R^2 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され、特に H 又は $-CH_3$ であり、特に $-CH_3$ である化合物である。式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の他のクラスは、 R^d が、 H 及び $-CH_3$ からなる群から選択され、特に R^d が $-H$ である化合物である。式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の他のクラスは、 R^{4b} が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ から選択される化合物である。

【0074】

式 $VIII$ 、 $VIIIa$ 又は IX の更なるサブクラスは、 R^1 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され、特に、 $-H$ 又は $-CH_3$ であり； R^c が、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され；

Z^2 が、

【0075】

10

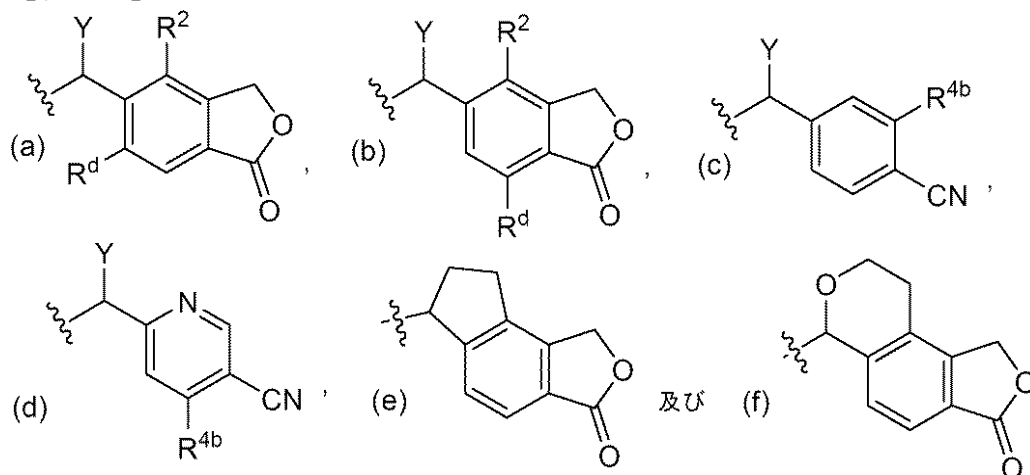
20

30

40

50

【化 2 5】



10

からなる群から選択され；特に、 Z^2 が (a)、(b)、(c) 又は (d) から選択され、特に (a) 又は (d) であり；

Y が、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され、但し、X が $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 又は オキソ でない場合には、Y が $-OH$ 又は $-F$ であり；

R^2 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、シクロプロピル、 $-F$ 及び $-OCH_3$ からなる群から選択され、特に、 $-H$ 又は $-CH_3$ であり、特に、 $-CH_3$ であり；

20

R^d が、 $-H$ 及び $-CH_3$ からなる群から選択され、特に、 R^d が $-H$ であり；

R^{4b} が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 及び $-F$ からなる群から選択され、特に、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-OCH_3$ から選択される化合物である。

【0076】

特に明記しない限り、本明細書で用いられる場合、「アルキル」は、特定の炭素原子数を有する、分岐及び直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基について、通常に用いられる略語を明細書を通して用いる。例えば、「 C_{1-6} アルキル」（又は「 C_1-C_6 アルキル」）なる用語は、特定の炭素原子数を有し、全ての異性体を含む直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味し、全てのヘキシル及びペンチル異性体、並びに n -、イソ-、sec-及びtert-ブチル（ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル；Bu=ブチル）、 n -及びi-プロピル（Pr=プロピル）、エチル（Et）及びメチル（Me）を含む。

30

【0077】

「シクロアルキル」は指定の炭素原子数を有する環化アルキル環を意味する。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む。安定な構造が得られるなら、シクロアルキル環は分子の残りの部分との結合点として機能する環炭素を含む利用可能な任意の炭素上で置換されてもよい。

【0078】

ある場合には、例えば、限定されないが、1～3個の $-F$ （フッ素）のように、部分上に存在してもよい置換基の数が特定される場合がある。例えば、1～3個の $-F$ で置換されてもよいアルキル基には、所定のアルキル基について定義された炭素原子数に応じて、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHFCHF_2$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH(CF_3)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3CF_3$ 、 $-(CH_2)_2CH(CF_3)CH_3$ 及び $-(CH_2)_5CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0079】

ハロ又はハロゲンとは、 $-F$ （フッ素）、 $-Cl$ （塩素）、 $-Br$ （臭素）及び $-I$ （ヨウ素）を意味する。好ましいハロゲンは $-F$ 及び $-Cl$ である。

【0080】

50

明白に描かれるか他に記載のない限り、「流動的な」結合をもって構造式中に示される変数、例えば、構造式 I 中の R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のそれぞれの置換基は、それぞれが結合している環内の任意の利用可能な炭素原子上に存在することが可能である。

【0081】

本発明は、式 I の化合物の全ての立体異性型を包含する。式 I の化合物に存在する不斉中心は、全て独立して、互いに (R) 配置又は (S) 配置をとり得る。本発明の構造式において、キラル炭素への結合を直線で示す場合、キラル炭素の (R) 及び (S) の両方の立体配置、それ故、エナンチオマー及びそれらの混合物が式に含まれると理解される。同様に、化合物の名称をキラル炭素についてキラル指定しないで示す場合、キラル炭素の (R) 及び (S) の両方の立体配置、それ故、個々のエナンチオマー及びそれらの混合物が名称に包含されると理解される。特定の立体異性体又はそれらの混合物の製造は実施例において確認することができ、実施例においては、このような立体異性体又は混合物が得られるが、このことは、本発明の範囲内からの全ての立体異性体及びそれらの混合物を含むことを限定するものではない。

【0082】

本発明は、2 種以上の立体異性体の可能な全てのエナンチオマー及びジアステレオマー、例えば、あらゆる比におけるエナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物を含む。従って、ラセミ体の形態及びあらゆる比における 2 種のエナンチオマーの混合物の形態において、左旋性及び右旋性鏡像体のいずれとしても、鏡像異性的に純粋な形態でのエナンチオマーは、本発明の主題である。シス／トランス異性の場合には本発明は、シス形態及びトランス形態の両者、並びにあらゆる比におけるそれらの形態の混合物を含む。所望であれば、従来の方法による混合物の分離により、例えば、クロマトグラフィー又は結晶化により、合成のための立体化学的に均一な出発原料の使用により、又は立体選択的合成により、個々の立体異性体の調製を実施することができる。場合により、立体異性体の分離の前に誘導体化を実施することができる。立体異性体混合物の分離は、式 I の化合物の合成の際の中間工程において実施することができ、又は最終ラセミ生成物において実施することができる。必要であれば、既知の立体配置の立体中心を含む試薬を用いて、結晶生成物又は誘導体化した結晶性中間体の X-線結晶測定により絶対立体化学を決定してもよい。本発明の化合物が互変異性し得る化合物である場合、個々の全ての互変異性体、並びにそれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。本発明は、このような全ての異性体、並びに、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び互変異性体、及びそれらの混合物のような塩、溶媒和物（水和物を含む）及び溶媒化塩を含む。

【0083】

特定の式又は実施態様、例えば、式 I（式 I I～X の化合物及びそれらの全ての実施態様を含む）又は他の一般的な構造式又は本明細書の請求項に記載の特定の化合物としての発明の化合物への言及は、特に指定されない限りこのような形態が可能な場合、それらの塩、特に薬学的に許容される塩、このような化合物の溶媒和物、それらの溶媒和された塩の形態を含む、式又は実施態様の範囲内の特定の化合物を含むことを意図する。

【0084】

式 I の化合物においては、原子は天然の同位体豊富度を示していてもよく、又は 1 個以上の原子が同じ原子数を有するが、原子質量又は質量数は、天然に主に見られる原子数又は質量数とは異なっている特定の同位体において人工的に濃縮されていてもよい。本発明は、式 I の化合物の全ての適切な同位体変形を含むことを意図する。例えば、水素 (H) の種々の同位体形態は、プロチウム (^1H) 及び重水素 (^2H) を含む。プロチウムは、天然に見られる主な水素の同位体である。重水素の濃縮は特定の治療上の利点、例えば、インビボにおける半減期の増大、必要投与量の減少をもたらし、又は生物試料の同定の基準として有用な化合物を提供し得る。式 I の同位体濃縮された化合物は、当業者に周知の従来の方法により、又は適切な同位体濃縮された試薬及び／又は中間体を用い、本明細書のスキーム及び実施例に記載された方法に類似する方法により、過度な実験なしで調製することができる。

【0085】

式 I の化合物が 1 個以上の酸性又は塩基性基を含む場合、本発明は、対応する生理学的又は毒物学的に許容される塩、特に薬学的に利用可能な塩をも含む。従って、酸性基を含む式 I の化合物は、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として、本発明により用いることができる。このような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又はアンモニウム若しくは有機アミン、例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン若しくはアミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されない。1 個以上の塩基性基、すなわちプロトン化し得る基を含む式 I の化合物は、例えば、塩酸、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸等との塩を含み、これらに限定されない無機又は有機酸との酸付加塩の形態で本発明により用いることができる。式 I の化合物が分子内に酸性及び塩基性基を同時に含む場合、本発明は、言及された塩形態に加え、分子内塩又はベタイン（両性イオン）をも含む。塩は、当業者に公知の通常の方法により、例えば、溶媒又は分散剤中における有機若しくは無機の酸又は塩基との組合せにより、又は他の塩からのアニオン交換又はカチオン交換により、式 I の化合物から得ることができる。本発明は、低い生理学的適合性のために薬剤における使用に直接的には適していないが、化学反応の中間体として、又は生理的に（すなわち、薬学的に）許容される塩の調製のために用いることができる式 I の化合物の全ての塩をも含む。

10

20

【0086】

更に、本発明の化合物は、非晶質型及び／又は 1 種以上の結晶型で存在することができ、式 I の化合物のこのような全ての非晶質及び結晶型、並びにそれらの混合物は、本発明の範囲に含まれることが意図される。更に、本発明のいくつかの化合物は、水（すなわち、水和物）又は通常の有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。このような溶媒和物及び水和物、特に、本発明の化合物の薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は、溶媒和されていない及び無水の形態のものと同様に、本発明の範囲に含まれる。

【0087】

インビボで本発明の範囲内の化合物への変換をもたらす本発明の任意の薬学的に許容されるプロドラッグ修飾も、本発明の範囲内にある。例えば、場合により利用可能なカルボン酸基のエステル化により、又は化合物中の利用可能なヒドロキシ基におけるエステルの形成により、エステルを製造することができる。同様に、不安定なアミドを製造することができる。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステル又はアミドは、特にインビボで加水分解して酸（又は、変換が行われる体液又は組織の pH に依存し、 $-COO^-$ ）又はヒドロキシ形態に戻ることができるプロドラッグとして作用するように調製することができる。このようなものは本発明の範囲内に含まれる。薬学的に許容されるプロドラッグ修飾の例には、 $-C_{1-6}$ アルキルエステル及びフェニルエステルで置換された $-C_{1-6}$ アルキルが含まれ、これらに限定されない。

30

40

【0088】

従って、本明細書に記載され請求項に記載された一般構造式、実施態様及び特定の化合物の範囲内の化合物は、特に明記しない限りこのような形態が可能である場合には、塩、可能な全ての立体異性体及び互変異性体、物理的形態（例えば、非晶質及び結晶型）、溶媒和物及び水和物形態、及びそれらの任意の組合せ、並びにそれらの塩、それらのプロドラッグ、及びそれらのプロドラッグの塩を含む。

【0089】

本発明による式 I の化合物は ROMK の阻害剤であり、従って、利尿薬及び／又はナトリウム利尿薬として有用である。ROMK 阻害剤は、排尿の増加及び尿量の増加、並びにナトリウム及び水の排泄上昇をもたらす、腎臓におけるナトリウム再吸収の予防又は減少

50

に役立つ。従って、前記化合物は、身体からの水及びナトリウムの排泄の増加に利益のある疾患の治療又は予防に有用である。従って、本発明の目的は、阻害を必要とする患者に、ROMKの阻害に効果的な量の式Iの化合物を投与することを含む、ROMKの阻害方法を提供することである。式Iの化合物によるROMKの阻害は、例えば、後述する活性アッセイにより調べることができる。他の目的は、必要とする患者に、治療の有効量の式Iの化合物を投与することを含む、利尿又はナトリウム利尿又は両者を引き起こす方法を提供することである。

【0090】

利尿剤及びナトリウム利尿剤としての活性のため、本発明は、更に、1種以上の高血圧症、心不全（急性及び慢性の両者、うっ血性心不全としても知られる）及び／又は過剰の塩及び水分保持に起因する他の病状が含まれるがこれらに限定されない、水及びナトリウムの排泄増加に利益のある病状を治療し、予防し、又は発症のリスクを低下させる方法における式Iの化合物の使用を提供する。更に、肺動脈高血圧症（PAH）、循環器病、糖尿病、内皮機能不全、拡張機能障害、安定及び不安定狭心症、血栓症、再狭窄、心筋梗塞、脳卒中、心不全、肺性筋緊張亢進、アテローム性動脈硬化症、肝硬変、腹水症、子癇前症、脳水腫、腎障害、ネフローゼ症候群、急性及び慢性腎機能不全、高カルシウム血症、デント病、メニエール病、浮腫性疾患（edematous states）、及び利尿が治療的又は予防的利益を有する他の病状のような、1種以上の疾患の治療、予防又はリスクの低下方法における式Iの化合物の使用が含まれる。本発明の化合物は、利尿が本明細書に開示されるような治療的又は予防的利益を有する1種以上の病状を患っているか、そのリスクのある患者に投与することができる。

【0091】

一般に、ROMK阻害剤である化合物は、試験を行った時に、以下の少なくとも1種のアッセイ：1) $86\text{Rb}^+ \text{Efflux}$ アッセイ、2) タリウムフラックスアッセイ、3) 電気生理学アッセイにおいて、 $5\text{ }\mu\text{M}$ 以下、好ましくは $1\text{ }\mu\text{M}$ 以下、更に好ましくは $0.25\text{ }\mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を有する化合物として特定することができる。これらのアッセイについては、以下に更に詳しく説明する。

【0092】

投与すべき化合物の投与量は、個々のケースに依存し、常として、最適な効果を達成するために個々の環境に適合させるべきである。従って、投与量は、治療すべき疾患の性質及び重症度、治療すべきヒト又は動物の性、年齢、体重及び個々の応答性、用いられる化合物の作用の有効性及び期間、治療が急性であるか慢性であるか又は予防的であるか、式Iの化合物に加え他の活性化合物を投与しているかどうかによって依存する。病状の進行の予防、対抗又は阻止に必要な治療の有効又は予防の有効量を決定するために、これらの要因を考慮することは、十分に熟練した臨床医の範囲内である。数日、数ヶ月、数年又は患者の人生の間持続する治療過程を含む、患者に関連する病状を治療又は予防するのに適した時間の長さによって、毎日慢性的に化合物を投与することが予想される。

【0093】

一般的に、約 $0.001\sim 100\text{ mg/kg}$ 、好ましくは $0.001\sim 30\text{ mg/kg}$ 、特に $0.001\sim 10\text{ mg/kg}$ （各ケースにおいて体重 1 kg あたりの mg ）の1日投与量が、所望の結果を得るために約 75 kg の体重の成人に投与するのに適している。1日投与量は、好ましくは単一投与で投与され、又は特に多量を投与する場合は数回に、例えば2回、3回又は4回の個々の投与量に分けることができ、例えば、1日を基準に 0.1 mg 、 0.25 mg 、 0.5 mg 、 0.75 mg 、 1 mg 、 1.25 mg 、 2.5 mg 、 5 mg 、 10 mg 、 20 mg 、 40 mg 、 50 mg 、 75 mg 、 100 mg 等であってもよいが、これらに限定されない。あるケースにおいては、個々の応答性に依存し、所定の1日投与量から上昇させ又は低下させることが必要である。更に、化合物は、徐放又は制御放出のような即時又は放出調節のために製剤化することができる。

【0094】

「患者」なる用語には、病状の予防又は治療のために本発明の活性薬剤を用いる動物、

好ましくは哺乳動物、特にヒトが含まれる。患者への薬剤の投与は、自己投与及び他人による患者への投与の両者を含む。患者は、存在する疾患又は病状の治療を必要としてもよく、前記疾患、病状、疾患又は病状に由来する長期間の合併症の発症のリスクを予防又は減少するための予防的治療を所望していてもよい。

【0095】

治療の有効量という用語は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医によって求められる、組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を引き起こすであろう薬剤又は医薬品の量を意味することを意図する。予防的有効量は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医により、組織、系、動物又はヒトにおいて予防されることが求められる生物学的又は医療事象の発生のリスクを予防又は減少し得る医薬品の量を意味することを意図する。特定の1日投与量は例えば高血圧症の治療用の治療の有効量であると同時に、例えば、心筋梗塞のリスクの予防若しくは減少、又は高血圧症に関連する合併症のリスクの予防若しくは減少のための予防的有効量であってもよいことが理解される。

10

【0096】

本発明の治療法においては、ROMK阻害剤は、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント及び賦形剤を含む投与単位製剤で、経口、非経口又は直腸内のような任意の適切な投与経路により投与することができる。本明細書で用いられる場合、非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、肋骨内 (intrasternal) 注射又は輸液法を含む。経口製剤が好ましく、特に、固形経口投与単位、例えば、丸薬、錠剤又はカプセル剤が好ましい。

20

【0097】

従って、本発明は、式Iの化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物をも提供する。経口使用のために、活性成分を含む本発明の医薬組成物は、丸薬、錠剤、トローチ剤、薬用キャンディー、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒剤、エマルション、硬又は軟カプセル剤、又はシロップ剤又はエリキシル剤のような形態であってもよい。経口使用を意図する組成物は、医薬組成物を製造するために当該技術分野において公知の任意の方法により調製することができ、このような組成物は、薬学的に洗練された味のよい製剤を提供するために、甘味剤、着色料、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、マンニトール、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。

30

【0098】

医薬組成物は、他の通常の添加剤、例えば、湿潤剤、安定化剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味剤、着色料、調味料、芳香剤、増粘剤、希釈剤、バッファー物質、溶媒、可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変化させるための塩、コーティング剤又は抗酸化剤を含んでもよい。

【0099】

経口即効型及び時間制御放出剤形、並びに腸溶コーティング経口剤形を使用してもよい。錠剤はコーティングしなくもよく、又は味を隠すため又は他の理由により、美的目的のために公知の方法によりコーティングしてもよい。消化管における崩壊及び吸収を遅延させ、その結果長期間にわたる持続的作用を提供するためにコーティングを用いてもよい。例えば、時間遅延物質、例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを使用してもよい。

40

【0100】

経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は混和性溶媒、例えばプロピレングリコール、PEGs及びエタノール、又は油媒体、例

50

えばピーナツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして存在してもよい。

【0101】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性物質を含む。油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはやし油、又は流動パラフィンのような鉱油中で懸濁することにより製剤化することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えばミツロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールを含んでいてもよい。味のよい経口製剤を得るために甘味剤及び着香料を加えてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤を加えることにより保存することができる。シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はショ糖を用いて製剤化することができる。

10

【0102】

本発明は、式 I の化合物を薬学的に許容される担体と混合することを含む、医薬組成物の調製方法をも含む。式 I の化合物を薬学的に許容される担体と混合することにより製造される医薬組成物も含まれる。担体は、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。更に、治療的有效量の本発明の化合物を、利尿及び／又はナトリウム利尿を引き起こすための、及び／又は本明細書に開示された投与量で本明細書に開示される病状のいずれかの治療、予防又はリスクを減少するための、ROMK の阻害に有用な薬剤の調製に用いることができる。

【0103】

20

医薬組成物中の式 I の活性化合物及び／又は薬学的に許容されるその塩の量は、例えば、これらに限定されないが、遊離の酸／遊離の塩基の重量を基準とし、投与量あたり 0.1 ~ 200 mg、好ましくは 0.1 ~ 50 mg であってもよいが、医薬組成物のタイプ及び活性成分の力価に依存し、低くなったり、高くなったりしてもよい。医薬組成物は、通常、遊離の酸／遊離の塩基の重量を基準とし、0.5 ~ 90 重量%の活性化合物を含む。

【0104】

式 I の化合物は ROMK を阻害する。この性質のため、人間医学及び獣医学における薬学的に活性な化合物としての利用から離れ、ROMK におけるそのような効果が意図される科学的ツールとして又は生化学的研究を補助するものとして、及び診断目的、例えば細胞試料又は組織試料のインビトロにおける診断に使用することもできる。式 I の化合物は、他の薬学的に活性な化合物の調製用中間体として使用することもできる。

30

【0105】

式 I の化合物と組み合わせて 1 種以上の追加の薬学的活性物質を投与してもよい。追加の活性物質（又は活性物質類）は、式 I の化合物とは異なる薬学的活性物質（又は活性物質類）であることが意図される。一般的に、抗高血圧薬、抗アテローム硬化薬、例えば脂質修飾剤、抗糖尿病薬及び／又は抗肥満薬を含むが、これらに限定されない任意の適切な活性物質（又は活性物質類）が、単一の剤形（固定用量併用剤）において式 I の化合物と任意に組み合わせて用いられ、又は活性物質の同時又は逐次的投与（別個の活性物質の同時投与）を可能にする 1 種以上の別個の剤形で患者に投与することができる。使用することのできる追加の活性物質の例には、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル又はトランドラプリル）、アンジオテンシン受容体遮断薬又は ARBs としても知られているアンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト（例えば、ロサルタン、すなわち、COZAAR（登録商標）、バルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、テルメサルタン及び HYZAAR（登録商標）のような、ヒドロクロチアジドと併用して用いられる任意の薬剤）、中性エンドペプチダーゼ阻害剤（例えば、チオルファン及びホスホラミドン）、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害剤（例えば、ジー及びトリペプチドの尿素誘導体（米国特許第 5,116,835 号を参照されたい）、アミノ酸及び誘導体（米国特

40

50

許第5, 095, 119号及び第5, 104, 869号)、非ペプチド結合により連結したアミノ酸鎖(米国特許第5, 114, 937号)、ジ-及びトリ-ペプチド誘導体(米国特許第5, 106, 835号)、ペプチジルアミノジオール類(米国特許第5, 063, 208号及び第4, 845, 079号)及びペプチジルペーターアミノアシルアミノジオールカルバマート類(米国特許第5, 089, 471号);また、米国特許第5, 071, 837号;第5, 064, 965号;第5, 063, 207号;第5, 036, 054号;第5, 036, 053号;第5, 034, 512号及び第4, 894, 437号に開示されている、種々の他のペプチド類似体、及び小分子レニン阻害剤(ジオールスルホンアミド及びスルフィニル(米国特許第5, 098, 924号)、N-モルホリノ誘導体(米国特許第5, 055, 466号)、N-ヘテロシクリルアルコール(米国特許第4, 885, 292号)及びピロールイミダゾロン(米国特許第5, 075, 451号);また、ペプスタチン誘導体(米国特許第4, 980, 283号)並びにスタトン(staton)含有ペプチドのフルオロー及びクロロ誘導体(米国特許第5, 066, 643号)、エナルクレイン、RO 42-5892、A 65317、CP 80794、ES 1005、ES 8891、SQ 34017、アリスキレン(2(S), 4(S), 5(S), 7(S)-N-(2-カルバモイル-2-メチルプロピル)-5-アミノ-4-ヒドロキシー-2, 7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-フェニル]-オクタンアミドヘミフマレート)SPP600、SPP630及びSPP635)、エンドセリン受容体アンタゴニスト、血管拡張薬(例えば、ニトロブリスド)、カルシウムチャネル遮断薬(例えば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ガロパミル、ニルジピン、ニモジピン、ニカルジピン)、カリウムチャネル活性化剤(例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アブリルカリム、ロプラゾラム)、利尿薬(例えば、ヒドロクロロチアジド)、交感神経抑制薬、ペーターアドレナリン遮断薬(例えば、プロプラノロール、アテノロール、ビソプロロール、カルベジロール、メトプロロール又は酒石酸メトプロロール)、アルファアドレナリン遮断薬(例えば、ドキサゾシン、プラゾシン又はアルファメチルドーパ)、中枢性アルファアドレナリン作動薬、末梢性血管拡張薬(例えば、ヒドララジン)、脂質低下薬(例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、例えば、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びロスバスタチン、並びにコレステロール吸収阻害剤、例えばエゼチミブ);即時放出又は制御放出型のナイアシン、並びに、特にラロピプラント(TREDAPTIVE(登録商標))などのDPアンタゴニスト及び/又はHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と併用するナイアシン;ナイアシン受容体アンタゴニスト、例えば、アスピモックス及びアシフラン、並びにナイアシン受容体部分アゴニスト;インシュリン増感剤、並びに糖尿病の治療のための関連化合物、例えばビグアニド(例えば、メトホルミン)、メグリチニド(例えば、レパグリニド、ナテグリニド)、スルホニル尿素(例えば、クロルプロパミド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、トラザミド、トルブタミド)、グリタゾンとも呼ばれるチアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン)、アルファグルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース、ミグリトール)、ジペプチジルペプチダーゼ阻害剤(例えば、シタグリプチン、サクサグリプチン)、麦角アルカロイド(例えば、プロモクリプチン)を含む代謝改変剤、JANUMET(登録商標)(メトホルミンを含むシタグリプチン)のような併用薬剤、並びにエキセナチド及び酢酸プラムリンチドのような注射可能な糖尿病薬;又はジアゾキシドを含むが、これに限定されない、前記疾患の予防又は治療に有益な他の薬剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0106】

以下のスキーム及び実施例に、本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法を開示する。出発原料及び中間体は、購入するか、公知の方法から製造するか、又は別に説明した通りである。以下のスキームにおいて示されるAr基は、前記に定義したようにZ¹又はZ²に見られる置換芳香族又は置換複素環基のいずれかを表わし得る。

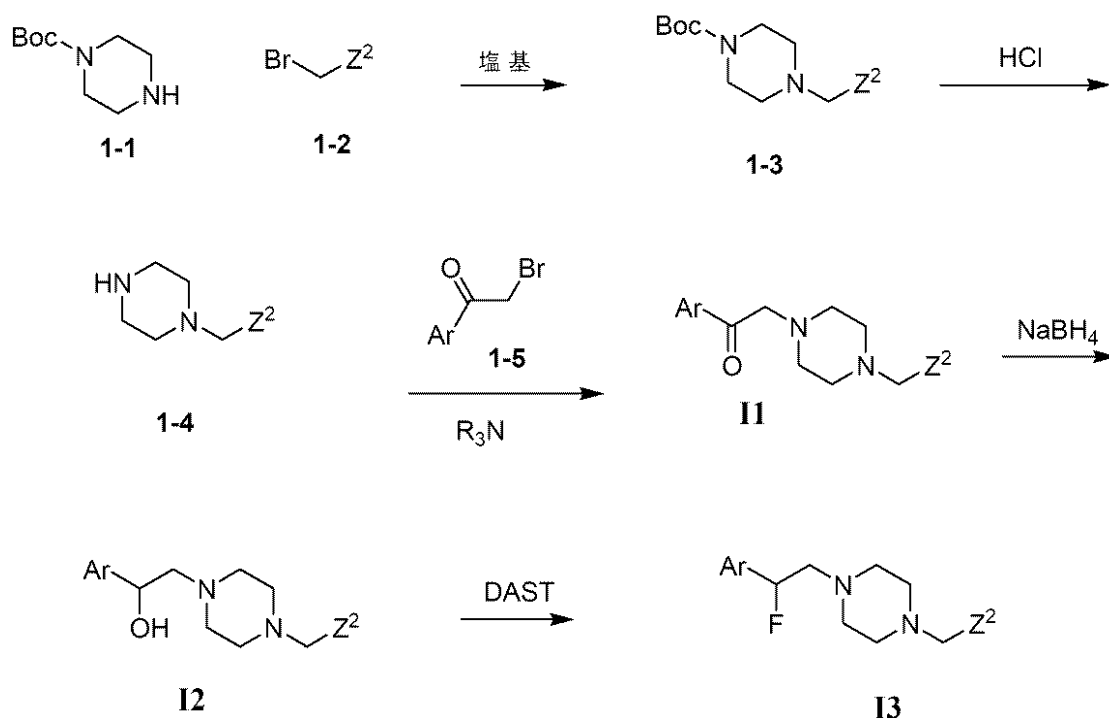
【0107】

化合物 I 1、I 2 及び I 3 の調製をスキーム 1 に詳述する。塩基性条件下（例えば、トリエチルアミンの存在下）、求電子試薬 1-2（例えば、臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレート）を 1-Boc ピペラジン 1-1 で処理し、アルキル化付加物 1-3 を得る。1-3 の Boc 保護基（Greene, T.; Wuts, P. G. M. *protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY 1991）は、酸性条件下、例えば、TFA 又は HCl を用いて除去することができる。また、ピペラジンを、他の保護基、例えば Cbz で保護し、次いで水素化分解により除去する。次いで、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下、プロモケトン 1-5（Ar-CO 基は、Z¹ の例を表す）を用いて、1-4 をアルキル化し、化合物 I 1 を得る。I 1 のベンジルカルボニルを、水素化ホウ素ナトリウムのような標準的還元剤を用いて、対応するアルコールに還元し、I 2 を得る（Ar-CHOH-基は Z¹ の例を表す）。DAST のようなフッ素化剤で処理することにより、化合物 I 2 を I 3（Ar-CHF-基は Z¹ の例を表す）に変換することができる（Hudlicky, M. *Organic Reactions*, 1988, 35）。

【0108】

【化26】

スキーム 1



【0109】

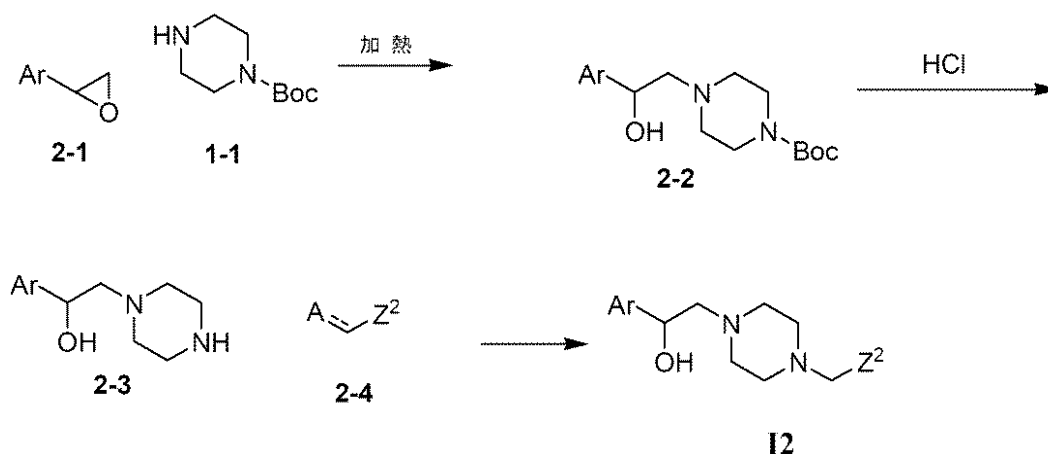
更に一般的には、式 I 2 の化合物は、スキーム 2 に詳述する順序によっても調製することができる。高温下で、エポキシド 2-1 を、市販の 1-Boc ピペラジンで処理し、アルコール 2-2 を得る（Nomura, Y. et al. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1995, 43 (2), 241-6）。また、ピペラジンは、Cbz のような他の保護基で保護してもよい。2-2 中の Ar-CHOH-基は Z¹ の例を表す。酸性条件化、例えば TFA 又は HCl を用い、Boc 基を除去し、ピペラジン 2-3 を得る（ピペラジンが Cbz 保護基で保護されている場合、水素、及び Pd/C のような触媒を用い、基を除去する）。2-3 及び 2-4 のカップリングは、2-4 の A が臭化物、ヨウ化物、メシレート又はトシレートである求電子試薬である場合には塩基性条件下で、2-4 の A がカルボニル酸素であるアルデヒドである場合には標準的な還元的アミノ化条件（例えば、水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素

化ホウ素ナトリウムを用いる)で実施することができる。

【0110】

【化27】

スキーム 2



10

【0111】

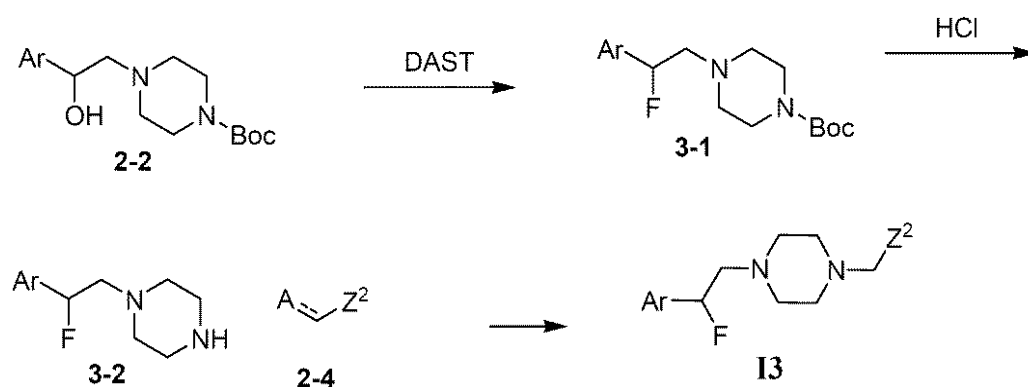
式 I 3 の化合物は、スキーム 2 において前述したアルコール 2-2 から調製することもできる (スキーム 3)。DAST のようなフッ素化試薬によるアルコール 2-2 の処理により、フッ化物 3-1 を得る (Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35)。3-1 中の Ar-CHF-基は Z¹ の例を表す。Boc 基を酸性条件下で除去しピペラジン 3-2 を得ることができ、次いで、スキーム 2 に前述したアルキル化反応又は還元的アミノ化条件により、2-4 とカップリングすることができる。

20

【0112】

【化28】

スキーム 3



30

【0113】

エポキシド 2-1 は、スキーム 4 A において詳述する方法に従い調製することができる。適切なホスフィンリガンドを用いるパラジウム触媒カップリング条件下、4-1 (A² は臭化物、ヨウ化物又はトリフルオロメタンスルホネートである) を、市販のビニルトリフルオロボラートカリウム 4-2 (Molander, G.; Luciana, A. Journal of Organic Chemistry, 2005, 70 (10), 3950-3956) で処理し、スチレン 4-3 を得る (Molander, G.; Brown, A. Journal of Organic Chemistry, 2006, 71 (26), 9681-9686)。例えば、mCPBA を用いる標準的エポキシ化条件下、オレフィンを対応するエポキシド 2-1 に変換することができる (Fringuelli, F. et al. Organic Preparations and Proc

40

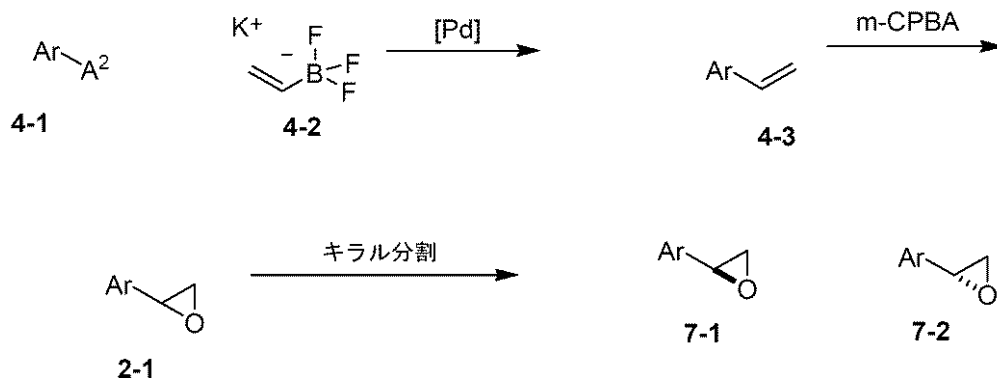
50

edures International, 1989, 21(6), 757-761)。
もし、Ar基がmCPBAの使用と適合しない複素環を含む場合は、例えば、Br₂/水を用いるブロモヒドリン中間体の形成、次いで塩基（例えば、Na₂CO₃）を用いるエポキシド形成、を伴う2段階順序で置換し得る。ラセミ体エポキシドは、キラルHPLCクロマトグラフィー条件下で分割しそのエナンチオマーを得ることができ、これは、スキーム2に従い2-1に代えて用いることができる。

【0114】

【化29】

スキーム 4A

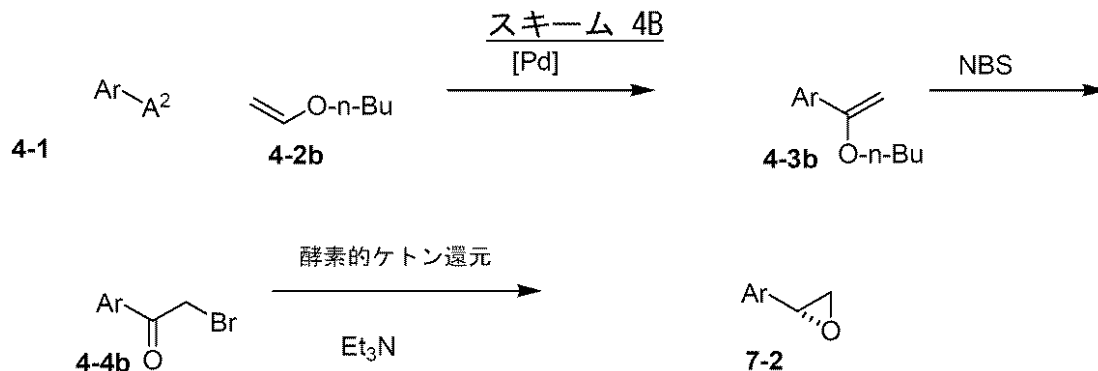


【0115】

また、エナンチオピュアなエポキシド7-1又は7-2は、スキーム4Bに示すようにして調製することができる。適切なリガンド（例えば、Pd(OAc)₂、DPPP）を用い、パラジウム触媒条件下、4-1（A²は臭化物、ヨウ化物又はトリフルオロメタンスルホナートである）を市販のビニルブチルエーテル4-2Bで処理し、エノールエーテル4-3bを得ることができる。NBS又は他の同様の試薬で処理し、対応するブロモメチルケトン4-4bを得る。これらは、種々のケトンの不斉還元条件、例えば、このような高エナンチオ選択性の変換に影響し得る酵素を用いた条件に供することができる。次いで、トリエチルアミンのような塩基で処理し環化をもたらし、エナンチオマーを豊富に有するエポキシド7-2を得る（又は、不斉還元剤に依存して7-1）。

【0116】

【化30】



【0117】

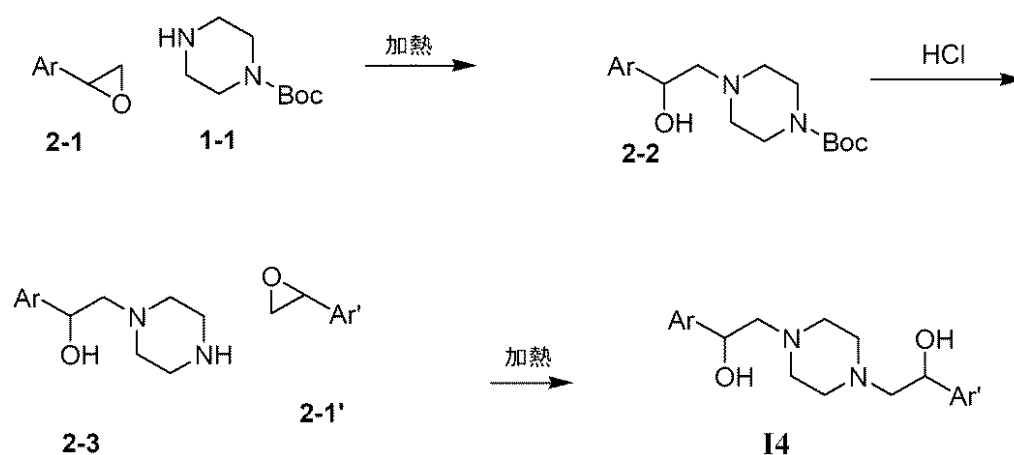
両方のベンジル位がOH基で置換されている化合物I4は、スキーム5に詳述する順序に従い調製することができる。高温下、エポキシド2-1を市販の1-Bocピペラジン1-1とカップリングし、アルコール2-2を形成する。また、1-Bocピペラジン1-1に代え、1-Cbzピペラジンを用いてもよい。2-2中のAr-CHOH基はZ¹の例を表す。HCl又はTFAのような酸性条件下、2-2のBoc基を除去し、2-3を得る（ピペラジンの保護基がCbzである場合、例えば、水素及びPd/Cのような触

媒を用いてそれを除去することができる)。多くの場合、塩基性水溶液で洗浄することにより、2-3をその遊離塩基の形態に変換することは、それに続くエポキシドの開環反応の成功のために有用である。次いで、遊離塩基の形態の2-3を、スキーム4に記載したのと類似の方法で調製した右側部分のエポキシドとカップリングし、化合物I4を得ることができる。2-2中のAr'-CHOH-基はZ²の例を表す。

【0118】

【化31】

スキーム 5



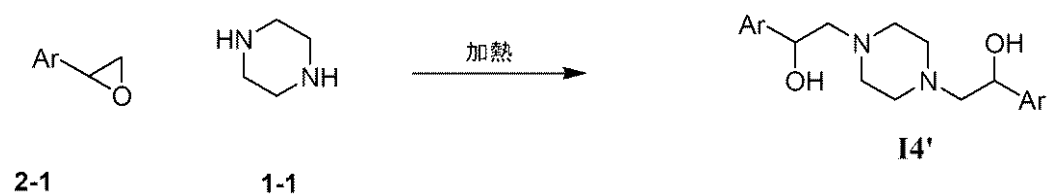
【0119】

同じ芳香族置換パターン（Z¹がZ²と同じである）を有するこのクラスの化合物は、高温下、エタノール又はDMSOのような溶媒中、エポキシド2-1をピペラジンで処理することにより一段階で調製することができる（スキーム6）。I4'中のAr-CHOH-基はZ¹又はZ²の例を表す。

【0120】

【化32】

スキーム 6

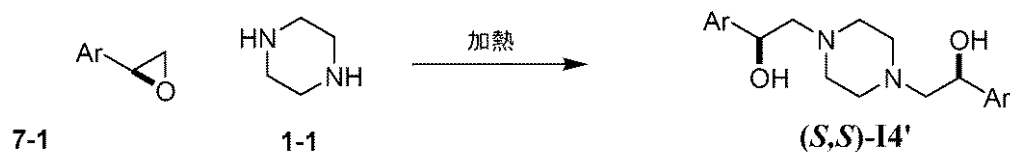


【0121】

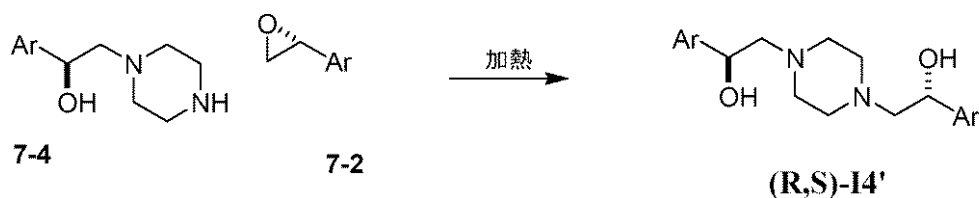
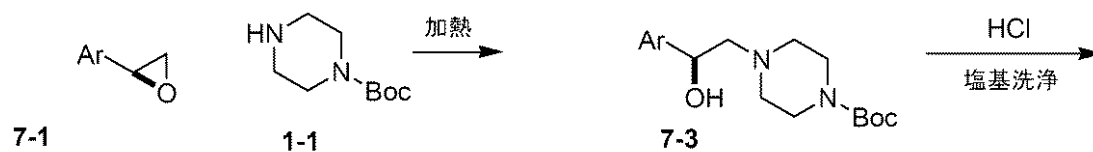
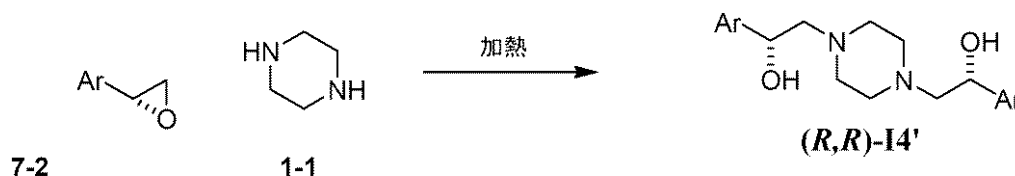
エポキシドの立体化学は、開環反応の際に保存される。従って、高温下でのエナンチオピュアなエポキシドとピペリジンとの反応により、I4'の(R,R)又は(S,S)異性体を得られる（スキーム7）。I4'の(R,S)-メソ異性体は、エポキシドの2種のエナンチオマーを用いた段階的エポキシド開環順序において調製することができる（スキーム7）。I4'中のAr-CHOH-基はZ¹又はZ²の例を表す。

【0122】

【化 3 3】

スキーム 7

10



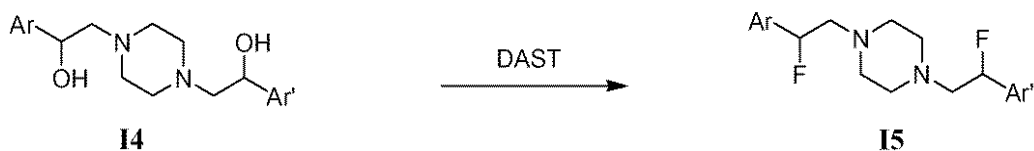
【0123】

30

ベンジル位がいずれもフッ素原子で置換されている化合物 I 5 は、化合物 I 4 を、DAST のようなフッ素化試薬で処理することにより一段階で調製することができる（スキーム 8）。I 4' 中の Ar-CHF-基は Z¹ 又は Z² の例を表す。

【0124】

【化 3 4】

スキーム 8

40

【0125】

化合物 I 6 の調製は、スキーム 9 に詳述する順序に従って達成することができる。高温下、エポキシド 2-1 を市販の 1-Boc ピペラジンで処理し、アルコール 2-2 を得る（Nomura, Y. et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1995, 43 (2), 241-6）。DAST のようなフッ素化試薬で処理することにより、2-2 のヒドロキシル基をフッ化物に変換することができる（Hudlicky, M. Organic Reactions, 1988, 35）。

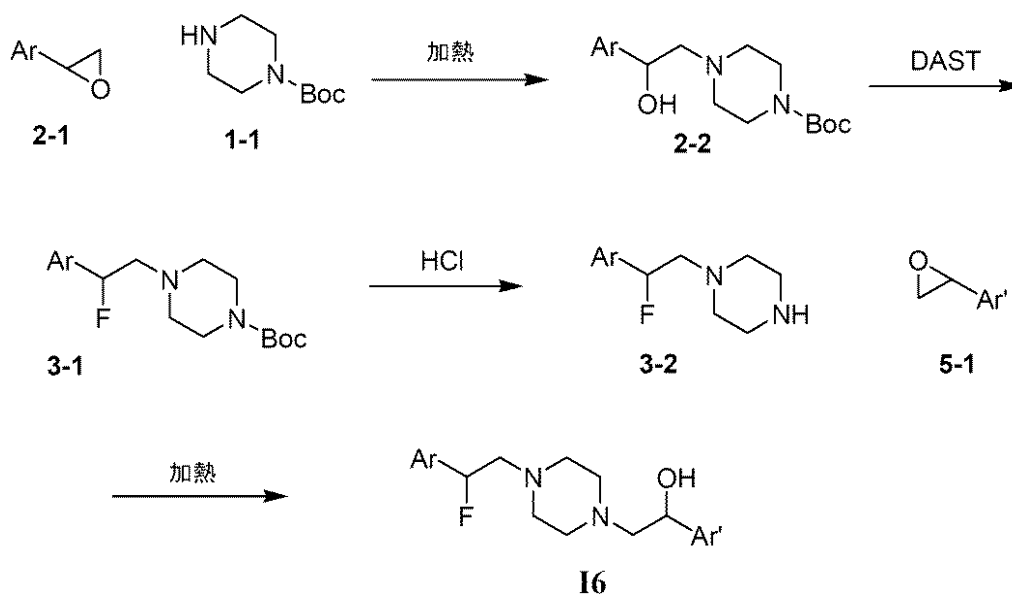
50

T F Aのような酸性条件下、3-1のB o c基を除去し、ピペラジン3-2を得る。ピペラジン3-2を塩基性の水溶液で洗浄し、次いで有機溶媒で抽出し、遊離の形態の塩基を得る。高温下で、3-2の遊離の塩基をエポキシド5-1とカップリングし、化合物I 6を得ることができる。I 6中のA r -C H F及びA r ' -C H O H基はZ¹又はZ²の例を表す。

【0126】

【化35】

スキーム 9



【0127】

基本手順

湿気又は空気に敏感な反応は、窒素又はアルゴン雰囲気下で、無水の溶媒及び試薬を用いて行なった。反応の進行は、E. MerckプレコーティッドTLCプレート、シリカゲル60F-254、層厚0.25mm、を用いて実施する分析用薄層クロマトグラフィー（TLC）、又は液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）のいずれかによって判定した。用いた分析用LC-MSシステムは、通常、オートサンプラーを備えたAgilent 1100シリーズHPLCにより、陽イオン検出モードで、エレクトロスプレーイオン化による、Waters ZQプラットフォームからなる。カラムは、通常、Water Xterra MS C18、3.0×50mm、5μmであった。流速は1mL/分であり、注入量は10μLであった。UVの検出は210～400nmの範囲であった。移動相は溶媒A（0.06% TFAを加えた水）及び溶媒B（0.05% TFAを加えたアセトニトリル）からなり、溶媒A 100%で0.7分間、3.75分間かけて溶媒B 100%に変更し、1.1分間維持し、次いで0.2分間かけて溶媒A 100%に戻す勾配を伴う。分取用HPLC精製は、通常、質量分析指向システム（directed system）を用いて実施した。通常、それらは、エレクトロスプレーイオン化を伴うWaters ZQシングルクワッドMSシステム、Waters 2525勾配ポンプ、Waters 2767インジェクター/コレクター、Waters 996 PDA検出器、150～750 amuのMS条件：陽性エレクトロスプレー、MSにより作動するコレクション、及びWaters Sunfire C-18 5ミクロン、30mm (id) × 100mmカラムからなる、LC-MSシステムにより構成されるWaters Chromatography Workstationにより実施した。移動相は、0.1% TFAを含む水中のアセトニトリル（10～100%）の混合物からなる。流速は50mL/分に維持し、注入量は1800μLであり、UV検出範囲は210～400nmであった。移動相の勾配は、個々の化合物について最適化した。

【0128】

マイクロ波照射を用いて実施する反応は、通常、Personal Chemistryにより製造されたEmrys Optimizer、又はBiotageにより製造されたInitiatorを用いて実施した。溶液の濃縮は、減圧下、ロータリーエバポレーターにより実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、通常、言及されるサイズのプレパックのシリカゲル（32～63mM、60Å細孔径）によるBiotageフラッシュクロマトグラフィー装置（Dyax Corp.）を用いて実施した。¹H NMRスペクトルは、特に明記しない限り、CDCl₃溶液中、500MHz分光計により得た。化学シフトは百万分率（ppm）で報告した。テトラメチルシラン（TMS）を、CD₃Cl溶液中の内部標準として用い、残渣のCH₃OHのピーク又はTMSをCD₃OD溶液中の内部標準として用いた。結合定数（J）はヘルツ（Hz）で報告した。キラル分析用クロマトグラフィーは、通常、Chiralpak AS、Chiralpak AD、Chiralcel OD、Chiralcel IA又はChiralcel OJカラム（250×4.6mm）（Daicel Chemical Industries, Ltd.）の1つにより、イソクラティック溶媒系としてヘキサン中の言及される割合のエタノール（%Et/Hex）、又はヘプタン中のイソプロパノール（%IPA/Hept）を用いて実施した。キラル分取用クロマトグラフィーは、通常、Chiralpak AS、Chiralpak AD、Chiralcel OD、Chiralcel IA又はChiralcel OJカラム（20×250mm）（Daicel Chemical Industries, Ltd.）の1つにより、キラル分析用クロマトグラフィー又は超臨界流体（SFC）条件により特定される、所望のイソクラティック溶媒系を用いて実施した。保持時間が提供される場合、保持時間はクロマトグラフィー条件及び用いられる装置に依存して変化するので、特定の化合物の確実な特徴であると意図されない。

【0129】

結晶生成物が実施例3B（方法2）に言及される場合はさておき、中間体及び実施例の項における結晶化法、結晶又は同様のものに言及する用語は、溶液から固形物の沈殿をもたらす方法及び生成物を示すために用いられ、必ずしも沈殿した固体が結晶性の物理的形態にあることを確認されたことを意味しない。

【0130】

本明細書において用いられる略語には：-C(O)CH₃（Ac）；酢酸（AcOH）；-OC(O)CH₃（OAc）；水性（aq）；Cbz（ベンジルオキシカルボニル）；N；N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）；ジエチルアミン（DEA）；N；N-ジメチルホルムアミド（DMF）；酢酸エチル（EtOAc）；ジエチルエーテル（エーテル又はEt₂O）；石油エーテル（PE）；グラム（g）；時間（h又はhr）；2-プロパノール（IPA）；イソブチルアルコール（IBA）；質量スペクトル（ms又はMS）；マイクロリットル（μL）；ミリグラム（mg）；ミリリットル（mL）；ミリモル（mmol）；分（min）；メチルtert-ブチルエーテル（MTBE）；（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（PyBOP）；保持時間（t_R）；室温（rt又はRT）；飽和塩化ナトリウム水溶液（食塩水）；トリフルオロ酢酸（TFA）；テトラヒドロフラン（THF）；フラッシュクロマトグラフィー（FC）；液体クロマトグラフィー（LC）；液体クロマトグラフィー-質量分析（LCMS又はLC-MS）；超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）；tert-ブチルオキシカルボニル（Boc又はBOC）；ジエチルアミノサルファートリフルオリド（DAST）；ジクロロメタン（DCM）；ジメチルアセトアミド（DMA；DMAC）；ジメチルスルホキシド（DMSO）；1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（DPPP）；酢酸（HOAc）；3-クロロベルオキシ安息香酸（mCPBA）；メチル（Me）；メタノール（MeOH）；N-ブロモスクシンアミド（NBS）；薄層クロマトグラフィー（TLC）；水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL-H）；Tmax（最高温度）；ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NA

DP)が含まれる。

【0131】

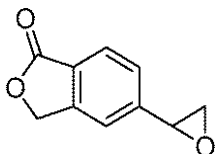
以下は、下記実施例において用いられる化合物、又は市販されていない以下の実施例において用いられる化合物の代替となりうる化合物の調製のための代表的な方法である。

【0132】

中間体1

【0133】

【化36】



【0134】

5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A: 5-アリル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

機械的攪拌器、熱電温度計、窒素バブラー及び冷却器を備えた22Lの4つ口の丸底フラスコに、5-ブロモフタリド(650g、3.0mol)、アリルトリー-n-ブチルスズ(1200g、3.6mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(100g、0.089mol)、塩化リチウム(250g、5.9mol)及びトルエン(8.8L)を入れた。混合物を真空にし、窒素を3回流し、次いで100℃で4時間攪拌した。室温までゆっくりと冷却した後、混合物をろ過し、濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル、0→40%)により精製し、5-アリル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.83(d, J=8.0Hz, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 5.98(m, 1H), 5.29(s, 2H), 5.11-5.18(m, 2H), 3.52(d, J=8.2Hz, 2H); LC/MS: [(M+1)]⁺=175.1; t_R=2.9分。

【0135】

工程B: 5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-アリル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.53g、8.78mmol)をメタノール(30mL)に溶解した。THFを加え、出発原料を可溶化した。得られた混合物をドライアイスアセトン槽(-78℃)内で冷却し、混合物の色がオレンジ色に変わるまで反応物にオゾンを吹き込んだ。反応物に窒素を1分間吹き込み、過剰のオゾン除去した。-78℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.65g、2.9mmol)を加え、反応混合物を室温まで加温した。反応混合物を途中まで濃縮し、酢酸エチル及び水に溶解した。層を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.77(m, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 5.23(s, 2H), 3.92(m, 2H), 2.99(m, 2H); LC/MS: [(M+1)]⁺=179.1; t_R=1.4分。

【0136】

工程C: 5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

0℃で、5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(0.50g、2.8mmol)及びEt₃N(0.65mL、4.7mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、塩化メタンスルホン(0.24mL、3.1mmol)を加えた。15分後、反応混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機物を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残渣(LC/MS: [(M+1)]⁺=257.2; t_R=0.45分)をジクロロメタン(5mL)に再溶解し、DBU(0.80mL、5.3mmol)で処理し、2時間攪拌した。TLCモニタリングは

10

20

30

40

50

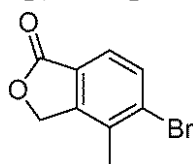
、オレフィンへの変化を示した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機物を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。得られたオレフィン(LC/MS: [(M+1)]⁺=161.2; t_R=0.86分)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、0℃で、メタークロロ過安息香酸(0.90g、3.7mmol)と処理した。3時間後、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで2回洗浄した。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗エポキシドをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5→80% EtOAc:ヘキサン)により精製し、5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.05(dd, J=2.6, 3.9Hz, 1H), 3.21(dd, J=4.3, 5.4Hz, 1H), 2.82(dd, J=2.4, 5.5Hz, 1H); LC/MS: [(M+1)]⁺=177.1; t_R=0.32分。

【0137】

中間体2

【0138】

【化37】



【0139】

5-ブロモ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A: (3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール

3-ブロモ-2-メチル安息香酸(35g、163mmol)のTHF(200mL)中の溶液に、ボランTHF錯体(1.0M、212mL、212mmol)を加えた。混合物を24時間攪拌した。TLCは単一の生成物のスポットを示した。水を用いて反応を停止した。溶媒THFを減圧下で除去した。得られた固体を酢酸エチル(500mL)に溶解し、1N HCl、炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、(3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノールを得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.76(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 2.42(s, 3H)。

【0140】

工程B: 5-ブロモ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

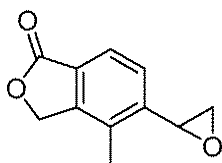
(3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール(6.0g、30mmol)を入れたフラスコに、トリフルオロ酢酸タリウム(16.2g、29.8mmol)の1M TFA溶液を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。TLCによる分析は、出発原料が残っていないことを示した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を高真空下で30分間空気を吸い出し、TFAを完全に除去した。次いで、残渣に塩化パラジウム(II)(529mg、2.98mmol)、塩化リチウム(2.53g、59.7mmol)、酸化マグネシウム(2.41g、59.7mmol)及びMeOH(150mL)を加えた。反応物にCOを2回流し、CO雰囲気下、室温で維持した。LCによる分析は、2時間以内に大きな生成物スポットを示した。この溶液に、酢酸エチルを加え、塩を沈殿させた。黒色の溶液をセライトパッドでろ過し、EtOAcで洗浄し、シリカに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 2.37(s, 3H)。

【0141】

中間体3

【0142】

【化38】



【0143】

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A：5-エテニル-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(598mg、4.47mmol)カリウムビニルトリフルオロボラート(507mg、2.23mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(182mg、0.223mmol)及びTEA(0.622mL、4.47mmol)を、20mLのマイクロ波チューブ中のエタノール10mLに加えた。チューブを密封し、脱気し、次いで140℃で20分間加熱した。LC-MSによる分析は生成物のピークを示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で2回洗浄し、乾燥し、濃縮して乾燥した。粗生成物を、0～80% EtOAc/ヘキサン溶媒系で溶出する、120g Redi-Sepカラムを用いたMPLCクロマトグラフィーにより精製し、5-エテニル-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ ppm 7.76(d, J=8Hz, 1H), 7.03(dd, J=11, 17Hz, 1H), 5.84(d, J=17Hz, 1H), 5.55(d, J=11Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 2.34(s, 3H). LC-MS: M+1=175; t_R=2.42分

【0144】

工程B：4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

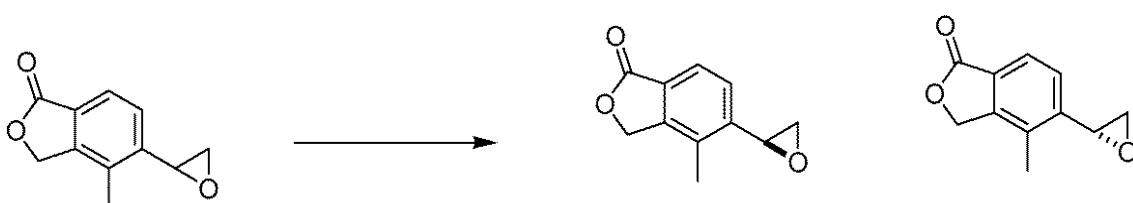
0℃で、5-エテニル-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.46g、8.38mmol)を、DCM(25mL)に加え、次いで、mCPBA(2.89g、16.8mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、飽和Na₂S₂O₃水溶液、NaHCO₃及び食塩水でそれぞれ1回づつ洗浄した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。粗材料を、0～80% EtOAc/ヘキサン溶媒系で溶出する、120g Redi-Sepカラムを用いたMPLCクロマトグラフィーにより精製し、4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ ppm 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.43(d, J=8Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.12(s, 1H), 3.27(t, J=4Hz, 1H), 2.735(dd, J=2.2, 5.5Hz, 1H), 2.43(s, 3H). LC-MS: M+1=191; t_R=2.2分.

【0145】

中間体3A及び3B(方法1)

【0146】

【化39】



遅溶出3A

速溶出3B

10

20

30

40

50

【0147】

3A：4-メチル-5-[(2S)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

3B：4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

ラセミ体の4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを、Berger MGIII分取用SFC装置による超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)条件下、Chiral Pak(登録商標)AD-Hカラム(5×25cm)により分割した。ラセミ体を1:1 DCM:MeOHで50mg/mLに希釈した。分割は、10% EtOH/CO₂、流速200mL/分、100バール、25℃で実施した。2.12分毎の間隔をあけ、500μLを注入した。速いエポキシド(4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン、3B)は5.2分に溶出し、遅いエポキシド(4-メチル-5-[(2S)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン、3A)は5.6分に溶出した。

10

【0148】

また、分割は、8%MeOH%98%CO₂の移動相を用い、100mL/分の流速で実施することもできる。このケースにおいては、試料は、メタノールに20mg/mLで溶解し、注入あたり1mL容量を用いる。分割後、画分を浴温40℃で、ロータリーエバポレータにより乾燥した。

【0149】

20

各エナンチオマーの絶対立体化学を、3B(実施例2A)を用いて製造した最終化合物のX-線結晶構造決定をベースにし、3B(中間体(R)-8の合成において記載したように製造したtert-ブチル-4-[(2R-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル}ピペラジン-1-カルボキシラートを用いる)から出発して製造したエステルのモッシャーエステル及びトロストエステルHNMR分析により、推測した。いずれのエポキシドも、本発明における有用性を満たす。

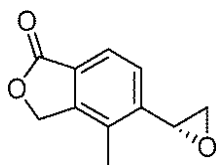
【0150】

中間体3B(方法2)

【0151】

30

【化40】



【0152】

4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A：3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェノール

40

オーバーヘッドスターラーを備えた5Lの3つ口RBに、NaBH₄(87.0g、2.30mol)及びTHF(3.0L)を加え、得られたスラリーを10℃まで冷却した。次いで、スラリーに3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸(175g、1.15mol)を20分かけて一部ずつ加えた(最高温度17℃)。攪拌可能なスラリーが形成され、更に10~15℃で45分間かけて熟成し、その後、BF₃·OEt₂(321mL、2.53mol)をゆっくりと1.5時間かけて加えた。スラリーを10℃~15℃で2時間熟成し、次いで、反応の完了についてアッセイした(98.5%が変換)。スラリーを10℃未満に冷却し、931mLのMeOHをゆっくりと1.5時間かけて加えて反応を停止した(ガス発生)。得られたスラリーを室温で一晩熟成した。バッチを10℃未満に冷却し、次いで、1N HCl(1.5L)で反応を停止し、均一な溶液を得(溶液のp

50

H約1)、30分間熟成し、次いで、ロータリーエバポレータにより総反応容量が約1.8 Lまで有機溶媒を除去した(浴温を50℃に設定し;ロータリーエバポレータによる蒸発後の濃縮物の内部温度は約40℃)。スラリーを45℃で30分間維持し、ゆっくりと15℃まで冷却した。固体をろ過し、冷水(15℃)(2×300 mL)で洗浄し、3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェノールを得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (s, 1H), 6.95 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.93 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H)。

【0153】

工程B: 4-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェノール

窒素雰囲気下、5 Lの3つ口フラスコ中で、3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェノール(113.9 g、824.0 mmol)を、アセトニトリル(850 mL)及びトリフルオロ酢酸(750.0 mL、9,735 mmol)の混合物に溶解した。反応混合物を-33℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド(141 g、791 mmol)を、添加の際の温度を-35~-33℃の範囲にして15分間かけて加えた。反応混合物を更に15分間攪拌し、その間、温度は-40℃まで低下した。冷却槽を除去し、水で合計1.0 mLに希釈した炭酸カリウム(741.0 g、5,358 mmol)を加えた。排気が観察され、温度は25℃に上昇した。MTBE(1.5 L)を加え、反応混合物を分液ロートに移した。層を分離した。水層を水(500 mL)で希釈し、MTBE(1 L)+EtOAc(500 mL)、次いでMTBE(500 mL)+EtOAc(250 mL)で抽出した。一緒にした有機層を水(240 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過により硫酸ナトリウムを除去し、追加のMTBEで洗浄し、減圧下で濃縮した。MTBE(684 mL、2倍容量)を加え、懸濁液を40℃に加熱し、均一な溶液を得た。溶液を室温まで冷却した。6倍容量のヘプタンを加え、懸濁液を一晩攪拌した。懸濁液をろ過し、結晶を4:1ヘプタン:MTBE(500 mL)、次いでヘプタン(500 mL)で洗浄した。固体を減圧下で乾燥し、4-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェノールを得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.88 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)

【0154】

工程C: 5-ヒドロキシ-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

オーバーヘッドスターラー、N₂注入口及び冷却器を備えた2 Lの3つ口フラスコに、4-ブロモ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェノール(100 g、461 mmol)、CuCN(83.0 g、921 mmol)及びDMF(500 mL)を入れた。溶液にN₂を15分間拡散し、次いで145℃に加熱し、均一な溶液を得た。溶液を145℃で2時間熟成し、次いで、反応混合物を95℃に冷却した。水41.5 mLを加え(N₂を拡散しながら)、反応物を20時間熟成した。反応物を室温まで冷却し、次いで固体をsolka flockを通してろ過し、ケーキを50 mLのDMFで洗浄した。1 LのEtOAcを含む3 LのフラスコにDMFろ液を加えた。フラスコの底部に沈殿コーティングが形成した。DMF/EtOAc懸濁液をsolka flockを通してろ過し、ケーキを250 mLのEtOAcで洗浄した。得られたろ液を5%食塩溶液(3×500 mL)で洗浄した。水層を500 mLのEtOAcで抽出し、一緒にした有機物をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。固体を、室温で250 mLのMTBE中でスラリーにし、次いでろ過し、100 mLのMTBEで洗浄した。固体を室温、減圧下で乾燥し、5-ヒドロキシ-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.52 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0155】

工程D：トリフルオロメタンスルホン酸4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イルエステル

窒素雰囲気下、5-ヒドロキシ-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン（46.8 g、285 mmol）を、オーバーヘッドスターラーを備えた2 Lの丸底フラスコ中で、ジクロロメタン（935 mL）に懸濁した。トリエチルアミン（59.5 mL、427 mmol）を加え、反応混合物を氷浴中、3.8℃まで冷却した。追加ロート（addition funnel）を通し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（67.4 mL、399 mmol）を50分間かけて加え、温度を10℃未満に維持した。反応混合物を更に15分間攪拌した後、水（200 mL）で反応液の反応を停止し、次いでDARCO（登録商標）KB（活性炭、25 g）と一緒に15分間攪拌した。二層混合物をSolkaflocによりろ過し、追加のジクロロメタンで洗浄し、分液ロートに移し、追加の水（300 L）で希釈した。層を分離し、有機層を水（500 mL）及び10%食塩水（200 mL）で洗浄した。ジクロロメタン溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。オレンジ赤色の固体をシリカゲル（27.5 g）に吸着し、シリカゲルのパッド（271 g）を、25%酢酸エチル／ヘキサンを用いて溶出させた。得られた溶液を減圧下で濃縮し、濃縮の間に生成物は結晶化した。懸濁液をろ過し、固体をヘプタンで洗浄し、減圧下及び窒素雰囲気下で乾燥し、トリフルオロメタンスルホン酸4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イルエステルを得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.87（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.47（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 5.32（s, 2H）, 2.41（s, 3H）

10

20

【0156】

工程E：5-（1-ブトキシ-ビニル）-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

1 Lの3つ口フラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イルエステル（63.0 g、213 mmol）、DMF（315 mL）、ブチルビニルエーテル（138 mL、1063 mmol）を、次いで、Et₃N（35.6 mL、255 mmol）を入れた。溶液にN₂を20分間拡散させた。溶液に、Pd（OAc）₂（1.19 g、5.32 mmol）及びDPPP（2.41 g、5.85 mmol）を加え、更に10分間拡散させ、次いで、80℃まで加熱した。1時間の熟成後、溶液を10℃未満に冷却し、次いで630 mLのEtOAcで反応を停止し、5%NH₄Cl（2×315 mL）、10%食塩水（2×315 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータにより濃縮し、EtOAc（3×100 mL）を流し、過剰のブチルビニルエーテルを除去し、粗5-（1-ブトキシ-ビニル）-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 7.67（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 7.48（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 5.42（s, 2H）, 4.54（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 4.27（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 3.85（t, J = 6.4 Hz, 2H）, 2.27（s, 3H）, 1.71-1.64（m, 2H）, 1.46-1.37（m, 2H）, 0.92（t, J = 7.4 Hz, 3H）

30

40

【0157】

工程F：5-（2-ブロモ-アセチル）-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

オーバーヘッドスターラーを備えた1 Lの3つ口フラスコに、5-（1-ブトキシ-ビニル）-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン（55.8 g）及びTHF（315 mL）を加えた。溶液を5℃未満に冷却し、その後、水（79 mL）を加え、溶液を5℃未満で維持した。次いで、T_{max} = 19℃に維持しながらNBS（41.6 g）を一部ずつ加えた。次いで、溶液を室温に30分間加温した。HBr（48%, 0.241 mL）を加え、反応物を室温で約1時間熟成し、その後、236 mLの水をバッチに加えた。温度を20℃に維持するために水浴を用いた。更に315 mLの水を加え（溶媒組成

50

1 : 2 THF : 水)、スラリーを15℃まで冷却した。得られた固体をろ過し、1 : 2 THF : 水(15℃)で洗浄し、150mLの置換洗浄、それに次いで100mLのスラリー洗浄を行った。固体を減圧下、室温で乾燥し、5-(2-ブロモアセチル)-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.99(d, J=7.8Hz, 1H), 7.82(d, J=7.8Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 4.92(s, 2H), 2.33(s, 3H)
【0158】

工程G: 4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

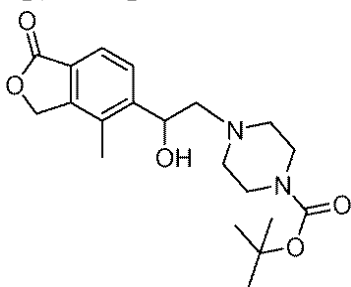
5-(2-ブロモアセチル)-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン(48.8g、181mmol)を、オーバーヘッドスターラー、熱電温度計及び加熱マントルを備えた5Lの3つ口丸底フラスコに入れた。2-プロパノール(1.22L)を、次いで、pH7の0.1Mのリン酸カリウムバッファー610mLを加えた。バッファー溶液(610mL)を1.0Lの三角フラスコに入れ、2.44gのNADPを三角フラスコに入れ、攪拌して溶解した。還元酵素、KRED MIF-20(2.44g)(Codexis, Inc., 200 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, www.codexis.com, tel. 1-650-421-8100から入手可能)を三角フラスコに加え、混合物を攪拌して固体を溶解した。得られた溶液を5Lの丸底フラスコに加え、次いで28℃に加熱し、6時間熟成し、この時点で、反応物を室温まで冷却し、トリエチルアミン(50.2mL、360mmol)を加えた。得られた溶液を40℃で1時間熟成した。薄いスラリー溶液を室温まで冷却し、122gのNaClを加えた。溶液を室温で熟成し、次いで、1.22Lの酢酸イソプロピル(IPAc)で抽出した。水層を400mLのIPAcで再抽出し、一緒にした有機物を400mLの20%食塩溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。得られた固体を100mLのIPAcに溶解した(粘度が高いスラリー)。ヘキサンを加え(400mL)、懸濁液を室温で熟成し、次いで、ろ過し、5:1ヘキサン:IPAc溶液(150mL)で洗浄した。結晶性固体を室温で減圧下で乾燥し、4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.75(d, J=8.1Hz, 1H), 7.42(d, J=8.1Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.10(dd, J=4.0, 2.8, 1H), 3.26(dd, J=5.6, 4.0, 1H), 2.72(dd, J=5.6, 2.8, 1H), 2.42(s, 3H)

【0159】

中間体4

【0160】

【化41】



【0161】

1, 1-ジメチルエチル-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラート

25mLのマイクロ波チューブに、4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベン

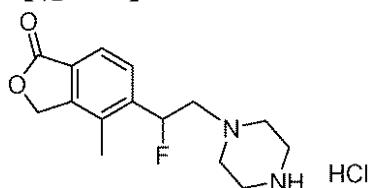
ゾフラン-1 (3H) -オン (1.2 g、6.0 mmol、1.0 当量) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.7 g、9.0 mmol、1.5 当量) を加えた。混合物に EtOH (15 mL) を加えた。反応物をマイクロ波装置中、150℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮して乾燥した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1, 1-ジメチルエチル-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.80 (1H, s), 7.26 (1H, s), 5.25 (2H, s), 5.10 (1H, dxd, J=3.0 Hz, J=10.8 Hz), 3.50 (4H, m), 2.73 (2H, m), 2.53-2.40 (4H, m), 2.28 (3H, s, Me), 1.47 (9H, s). LC-MS (IE, m/z): 377.1 [M+1]⁺; t_R=2.1 分.

【0162】

中間体5

【0163】

【化42】



【0164】

5-(1-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン塩酸塩

工程A: 1, 1-ジメチルエチル-4-[2-フルオロ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

1, 1-ジメチルエチル-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0.500 g、1.46 mmol) を、攪拌子を含む25 mLのフラスコに加え、THF (4 mL) で溶解した。溶液に、DAST (0.232 mL、1.76 mmol) 及びトリエチルアミン (0.175 mL、1.33 mmol) を加え、次いで45分間攪拌し; LC並びにTLC (ヘキサン/EtOAc=1/0.3) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して乾燥し、シリカゲルに吸収させ、シリカカラムに装填した。化合物1, 1-ジメチルエチル-4-[2-フルオロ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレートが得られた。

【0165】

工程B: 5-(1-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン塩酸塩

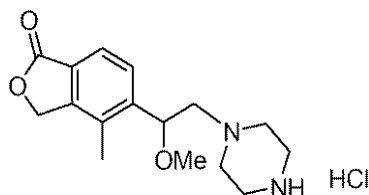
1, 1-ジメチルエチル-4-[2-フルオロ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート (0.18 g) を、ジオキサン (4 mL) 中の4M HClで処理し、室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して乾燥した。LCによる分析は、Boc基の完全な除去及び5-(1-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン塩酸塩の生成を示した。¹H-NMR (DMSO, 500 MHz), δ 7.744 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.612 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.264-6.167 (m, 1H), 5.382 (s, 2H), 3.362-3.309 (m, 2H), 3.255-3.125 (m, 8H), 3.078-3.049 (m, 1H), 2.499 (s, 3H)

【0166】

中間体6

【0167】

【化43】



【0168】

4-メチル-5-〔1-(メチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

工程A：1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)-2-(メチルオキシ)エチル〕-ピペラジン-1-カルボキシラート

50 mLのフラスコ中、1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル〕ピペラジン-1-カルボキシラート(0.10 g、0.27 mmol)を、DMF(2 mL)及びDCM(1 mL)と混合し、フラスコを-20℃の冷却槽に置いた。次いで、-20℃で、混合物をNaH(0.021 g、0.53 mmol)で処理し、30分間攪拌し、ヨードメタン(0.0414 mL、0.664 mmol)を加えた。得られた混合物を更に1時間攪拌し、その後、LC並びにTLC(DCM中5% MeOH)による分析は、反応が完了したことを示した。MeOHを加えることにより反応混合物の反応を停止し、室温で10分間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥し、EtOAcに溶解し、シリカゲルに吸収させ、シリカカラムで分離し、1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)-2-(メチルオキシ)エチル〕-ピペラジン-1-カルボキシラートを分離した。

【0169】

工程B：4-メチル-5-〔1-(メチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

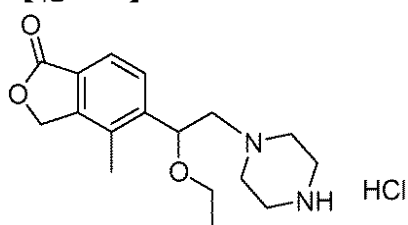
1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)-2-(メチルオキシ)エチル〕-ピペラジン-1-カルボキシラートを、ジオキサン(4 mL)中の4M HClで処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥した。LCによる分析は、Boc基の完全な除去及び4-メチル-5-〔1-(メチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル〕-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩の生成を示した。¹H-NMR(DMSO, 500 MHz), δ 7.747(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.577(d, J=7.5 Hz, 1H), 5.402-5.388(m, 2H), 5.113(d, J=9 Hz, 1H), 3.850(s, 3H), 3.496-3.327(m, 8H), 3.228-3.140(m, 3H), 2.500(s, 3H)。

【0170】

中間体7

【0171】

【化44】



10

20

30

40

50

【0172】

5-[1-(エチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

工程A: 1, 1-ジメチルエチル-4-[2-(エチルオキシ)-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラート

50 mLのフラスコ中、1, 1-ジメチルエチル-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラート(0.15 g、0.40 mmol)をDMF(1.5 mL)及びDCM(1.5 mL)に溶解し、フラスコを-30℃の冷却槽中に置いた。次いで、混合物をNaH(0.023 g、0.99 mmol)で処理し、得られた混合物を30分間攪拌し、次いで-30℃でヨードエタン(0.080 mL、0.99 mmol)で処理した。得られた混合物を更に1時間攪拌し、その後、LC並びにTLC(DCM中5% MeOH)は、反応が完了したことを示した。MeOHで反応混合物の反応を停止し、室温で10分間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮して乾燥し、EtOAcに溶解し、シリカゲルに吸収させ、シリカカラムで分離し、1, 1-ジメチルエチル-4-[2-(エチルオキシ)-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz), δ 7.683 (d, J=8 Hz, 1H), 7.554 (d, J=8 Hz, 1H), 5.200 (s, 2H), 3.356 (s, 1H), 2.899-2.810 (m, 5H), 2.703-2.660 (m, 8H), 2.253 (m, 2H), 1.405 (s, 3H), 1.386 (s, 9H).

【0173】

工程B: 5-[1-(エチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

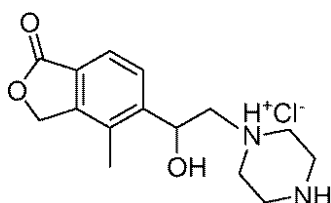
1, 1-ジメチルエチル-4-[2-(エチルオキシ)-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを、ジオキサン(4 mL)中の4M HClで処理し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾燥した。LCによる分析は、Boc基の完全な除去及び5-[1-(エチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩の生成を示した。LC-MS(IE, m/z): 305 [M+1]⁺; t_R=0.69分。

【0174】

中間体8

【0175】

【化45】



【0176】

1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イウムクロリド

tert-ブチル-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラート(800 mg、2.1 mmol、1.0当量)を、ジオキサン(4 mL)中の4N HClで処理した。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮した。生成物を高真空ポンプで6時間乾燥した。中間体は、たびたび、飽和Na₂CO₃溶液及びCHCl₃-IPA(3

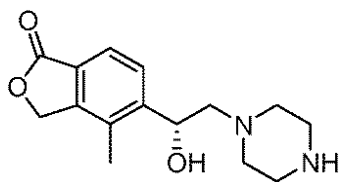
: 1) で分配することにより、使用前に対応する遊離塩基に変換される。LC-MS (IE, m/z): 277.1 [M+1]⁺; t_R = 0.4 分.

【0177】

中間体 (R) - 8 (遊離塩)

【0178】

【化46】



10

【0179】

5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

20 mL のマイクロ波チューブに、4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (1020 mg, 5.40 mmol) 及び攪拌子を入れ、1-Bocピペラジン (800 mg, 4.3 mmol) 及び EtOH (15 mL) を加えた。チューブを密封し、マイクロ波装置内で、150 °C で 1 時間加熱した。粗生成物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-10% EtOH を含む EtOAc: 0~100% 勾配) で精製し、溶媒を除去し、tert-ブチル-4-[(2R-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート]を得た。LCMS M+1 (計算値 377.20、実測値 377.13)。この生成物をニート状の TFA で 15 分間処理し、Boc 基を除去した。減圧下で TFA を除去した後、残渣を NaHCO₃ に溶解し、CHCl₃-IPA (3:1) で逆抽出した。有機層を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38, 5.35 (AB システム, J = 15.4, J = 16.7, 2H), 5.06 (dd, J = 3.9 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.34 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) [M+1]⁺ = 277.03.

20

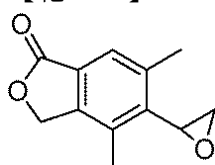
30

【0180】

中間体 9

【0181】

【化47】



40

【0182】

4,6-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン
工程 A: 3-ブロモ-2,4-ジメチル安息香酸

2,4-ジメチル安息香酸 (7.00 g, 46.6 mmol) 及び NBS (12.4 g, 69.9 mmol) を TFA (150 mL) に溶解した。次いで、混合物を 50 °C で一晩加熱した。LC 並びに TLC (ヘキサン/EtOAc = 1/1) による分析は、反応が完了したことを示した。減圧下で溶媒を除去し、得られた残渣を DCM に溶解し、シリカゲルに吸収させ、分離のためにシリカ MPLC カラムに乗せた。ヘキサン/EtOAc (

50

1/1) の溶媒系を用い、所望の生成物を分離し、3-ブロモ-2, 4-ジメチル安息香酸を得た。不要な異性体5-ブロモ2, 4-ジメチル安息香酸も分離した。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 7.868 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.2 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.793 (s, 3H), 2.526 (s, 3H)。

【0183】

工程B: (3-ブロモ-2, 4-ジメチルフェニル) メタノール

THF (50 mL) 中、3-ブロモ-2, 4-ジメチル安息香酸を、ボランテトラヒドロフラン錯体 (42.6 mL、42.6 mmol) で処理し、12時間攪拌した。LCによる分析は、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、DCMに再溶解し、食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた(3-ブロモ-2, 4-ジメチルフェニル) メタノールを、更に精製することなく次の工程のために用いた。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 7.227 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.122 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.730 (m, 2H), 2.492 (s, 3H), 2.456 (s, 3H)。

【0184】

工程C: 5-ブロモ-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

(3-ブロモ-2, 4-ジメチルフェニル) メタノール (2.0 g、9.3 mmol) 及びトリフルオロ酢酸タリウム (III) (7.50 g、14.0 mmol) を、攪拌子を含む250 mLのフラスコに加えた。次いで、フラスコを0℃の冷却槽に置いた。フラスコにTFA (150 mL) をゆっくりと加えた。次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下、30℃でTFAを除去し、得られた残渣をジクロロエタンに再溶解し、2回濃縮した (2×100 mL)。次いで、残渣を、高圧真空下、45分間ポンプで乾燥した。次いで、乾燥した残渣に、二塩化パラジウム (165 mg、0.930 mmol)、塩化リチウム (788 mg、18.6 mmol) 及び塩化マグネシウム (750 mg、18.6 mmol) を加えた。得られた混合物をMeOH (160 mL) に溶解した。次いで、混合物を脱気し、COでパージした (3回)。CO雰囲気下、フラスコを室温で4時間攪拌し; 反応混合物の色が白からクリーム色、次いで褐色に変化した。次いで、LC並びにTLC (ヘキサン/EtOAc=1/0.3) 分析により証明されるように反応が完了した時間に反応の色は最終的に褐色から黒色に変化した。次いで、反応混合物をDCM (400 mL) 及びEtOAc (400 mL) を含む1 Lの三角フラスコに注ぎ入れた。次いで、溶液をセライトプラグに通し、DCMにより全ての有機物質が通過するまで数回洗浄した。次いで、溶液を濃縮して乾燥し、DCMに再溶解し、シリカゲルに吸収させ、シリカカラムにより分離し、5-ブロモ-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンを得た。LC-MS: M+1=242

【0185】

工程D: 5-エテニル-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

5-ブロモ-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (375 mg、1.56 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (417 mg、3.11 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (127 mg、0.156 mmol) 及びトリエチルアミン (409 µL、3.11 mmol) を、EtOH (10 mL) 中で混合し、140℃で30分間加熱した。LC並びにTLC (ヘキサン/EtOAc=1/0.3) による分析は、反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、得られた残渣をジクロロメタンに再溶解し、シリカゲルに吸収させ、濃縮し、分離のためにシリカMP LCカラムに乗せ、5-エテニル-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンを得た。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ 7.626 (s, 1H), 6.771-6.712 (m, 1H), 5.746-5.723 (m, 1H), 5.383-5.346 (m, 1H), 5.254 (s, 2H), 2.415 (s, 3H), 2.349 (s, 3H)。

【0186】

工程 E : 4, 6-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

5-エテニル-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (150 mg、0.797 mmol)、mCPBA (275 mg、1.59 mmol) を DCM (20 mL) 中で混合し、室温で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物を DMC で希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、 NaHCO_3 溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、得られた残渣を DCM で再溶解し、シリカゲルに吸収させ、濃縮し、分離のためにシリカカラムに乗せ、4, 6-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz), δ 7.591 (s, 1H), 7.296 (s, 1H), 5.252 (s, 2H) 4.028 (s, 1H), 3.762-3.749 (m, 1H), 3.299 (s, 1H), 2.524 (s, 3H), 2.423 (s, 3H)

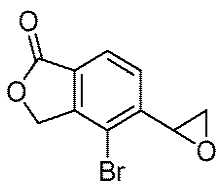
10

【0187】

中間体 10

【0188】

【化 48】



20

【0189】

4-ブロモ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

工程 A : 4, 5-ジブロモ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

攪拌子を含むフラスコに、5-ブロモ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (12.0 g, 56.3 mmol) 及び NBS (15 g, 84 mmol) を加えた。次いで、0℃でトリフルリク酸 (50 mL) を加え、得られた混合物を室温まで加温し、2 日間攪拌した。反応混合物の TLC 分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を氷に注ぎ入れ、有機層を分離し、食塩水、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、残渣をシリカゲルに吸収させ、シリカ MPLC カラムによる精製に供し、4, 5-ジブロモ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。LC-MS: $M+1 = 291$

30

【0190】

工程 B : 4-ブロモ-5-エテニル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

4, 5-ジブロモ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (3.00 g, 10.3 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート (12.7 g, 20.6 mmol) 及び Pd(dppf) Cl_2 (839 mg, 1.03 mmol) を、TEA (2.7 mL) 及び EtOH (15 mL) 中、60℃で 2 時間加熱した。TLC による分析は、きれいで完全な反応を示した。反応混合物を EtOAc (500 mL) で希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルによる精製に供し、4-ブロモ-5-エテニル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz), δ 7.867 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.768 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.184-7.127 (m, 1H), 5.957 (d, $J = 17.5\text{ Hz}$, 1H), 5.643 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 1H), 5.251 (m, 2H)

40

【0191】

工程 C : 4-ブロモ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

0℃で、4-ブロモ-5-エテニル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (2.00 g, 8.37 mmol) の DCM (20 mL) 中の溶液に、mCPBA (2.60 g, 8.37 mmol) をゆっくりと加えた。フラスコを室温まで加温し、次いで、混合物を 1

50

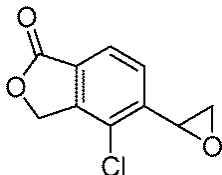
2時間攪拌した。TLC並びにLCによる分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 NaHCO_3 及び水で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルにより精製し、4-ブロモ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), δ 7.896 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.547 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 5.274 (m, 2H), 4.273 (s, 1H), 3.314 (s, 1H), 2.733 (s, 1H).

【0192】

中間体11

【0193】

【化49】



【0194】

4-クロロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A: 2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノール

0℃で、2-クロロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド(8.10g、51.7mmol)のMeOH中の溶液に、 NaBH_4 (1.96g、51.7mmol)を加えた。反応物を30分間攪拌した。TLCは、より極性のスポットへのきれいな変換を示した。反応物をEtOAc(400mL)で希釈し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノールを、更に精製することなく工程Bにおいて用いた。

【0195】

工程B: 4-ブロモ-2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノール

工程Aからの2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノール及び攪拌子を入れたフラスコに、NBS(10.8g、60.5mmol)及びTFA(50mL)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。TLCは、この時点で反応が完了したことを示した。減圧下で溶媒を除去した。残渣をEtOAcに再溶解し、水で洗浄し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。分離により、一对の位置異性体を集めた。極性の低いスポットは、 $^1\text{H-NMR}$ 分析により、所望の4-ブロモ-2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノールであった。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.42 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H).

【0196】

工程C: 4-クロロ-5-ヒドロキシ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

4-ブロモ-2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノール(2.44g、10.3mmol)及び攪拌子を入れたフラスコに、 CuCN (2.76g、30.8mmol)及びDMF(25mL)を加えた。フラスコに冷却器を取り付け、窒素で3回パージした。次いで、溶液を145℃で2時間加熱した。この時点で、反応物にシリンジを通して水(0.555mL、30.8mmol)を加え、反応物を100℃で更に24時間維持した。反応物を室温まで冷却し、DCM(100mL)で希釈し、セライトのパッドを通してろ過し固体を除去した。ろ液を飽和 NH_4OAc で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を除去した後、4-クロロ-5-ヒドロキシ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを集めた。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm 9.13 (ブロード, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H).

10

20

30

40

50

【0197】

工程D：4-クロロ-5-エテニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

4-クロロ-5-ヒドロキシ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.39g、7.53mmol)のDCM(25mL)中の冷却した溶液に、ヒューニツヒ塩基(3.29mL、18.8mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.54mL、15.1mmol)を加えた。混合物を16時間攪拌した。TLCによる分析は、全てのSMが完全に消費されたことを示した。反応物をヘキサンで希釈し、水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカカラムによるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。減圧下で溶媒を除去し、中間体トリフラートを得た。LC-MS(M+1=317)。トリフラートに、攪拌子、カリウムビニルトリフルオロボラート(1.33g、9.90mmol)、PdCl₂(dppf)(0.243g、0.332mmol)、トリエチルアミン(1.89mL、13.3mmol)及びイソプロパノール(50mL)を加えた。混合物に窒素を3回パージし、60℃で2時間加熱した。TLCは、この時点で反応が完了したことを示した。減圧下でほとんどの溶媒を除去した。粗残渣をEtOAc(200mL)で希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルに吸着させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4-クロロ-5-エテニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.18(dd, J=11, 17.5Hz, 1H), 5.97(d, J=17.5Hz, 1H), 5.65(d, J=11Hz, 1H), 5.31(s, 2H).

10

20

【0198】

工程E：4-クロロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

4-クロロ-5-エテニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.1g、5.7mmol)のDCM(40mL)中の溶液にmCPBA(1.9g、8.5mmol)を加えた。溶液を室温で16時間攪拌した。TLC及びLCによる分析は、未反応の出発原料を伴う所望の生成物の生成を示した。反応物をDCM(200mL)で希釈し、Na₂S₂O₃水溶液及びNa₂CO₃水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、4-クロロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 4.33(m, 1H), 3.33(m, 1H), 2.75(m, 1H).

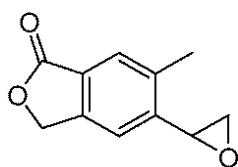
30

【0199】

中間体12(ラセミ体及び個々のエナンチオマー)

【0200】

【化50】



40

【0201】

6-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A：5-プロパー-2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(15.0g、70.4mmol)、アリールトリブチルスタナン(25.6g、77.5mmol)、LiCl(11.8g、282mmol)及びPd(PPh₃)₄(1.2g、1.0mmol)の混合物を、100mLのトルエン中、N₂雰囲気下、90~100℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後、混合物を250mLのEtOAcで希釈し、ろ過した。ろ液を水及び食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して乾燥した。残渣をカラム(DCM/石

50

油エーテル＝１：５）で精製し、５－プロパー２－エン－１－イル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを得た。

【０２０２】

工程Ｂ：５－（２－ヒドロキシエチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

－７８℃で、５－プロパー２－エン－１－イル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１３．５ｇ、４５．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（Ｖ／Ｖ＝１：１）２００ｍＬ中の溶液に、 O_3 を－７８℃で３０分間吹き込み、－７８℃で N_2 を更に１５分間吹き込んだ。次いで、２０ｍＬの Me_2S を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥した。残渣を $MeOH$ （１００ｍＬ）に溶解し、次いで０℃に冷却した。 $NaBH_4$ （５．９０ｇ、１５５ｍｍｏｌ）を一部ずつ加えた。得られた混合物を０℃で１時間攪拌し、次いで、クエン酸（水溶液）で反応を停止し、 $EtOAc$ で３回抽出した。一緒にした有機層を、 $NaHCO_3$ （水溶液）及び食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ $EtOAc$ ／石油エーテル＝１：５）で精製し、５－（２－ヒドロキシエチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを得た。¹H-NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm ７．８６（d， $J=7.8$ Hz，１H），７．４１（d， $J=7.8$ Hz，１H），７．３８（s，１H），５．２９（s，２H），３．９２～３．９８（m，２H），３．０１（t， $J=6.4$ Hz，２H）。

10

【０２０３】

工程Ｃ：５－（２－ヒドロキシエチル）－６－ヨード－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

20

５－（２－ヒドロキシエチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（９．００ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）の１００ｍＬの $TfOH$ の冷却した（０℃）溶液に、 NIS （１２．５ｇ、５５．６ｍｍｏｌ）を加え、次いで、混合物を０℃で２時間攪拌し、次いで、水（５００ｍＬ）に注ぎ入れた。溶液を５００ｍＬの $EtOAc$ で３回抽出し、一緒にした有機層を飽和 $NaHCO_3$ 及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ $EtOAc$ ／石油エーテル＝１：５）により精製し、所望の５－（２－ヒドロキシエチル）－６－ヨード－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（６ｇ）及び異性体の副生物５－（２－ヒドロキシエチル）－４－ヨード－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを得た。¹H-NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm ７．８４（d， $J=7.8$ Hz，１H），７．４６（d， $J=7.8$ Hz，１H），５．０９（s，２H），３．９３（q， $J=6.3$ Hz，２H），３．１６（t， $J=6.3$ Hz，２H），１．４５（t， $J=5.5$ Hz，１H）。

30

【０２０４】

工程Ｄ：５－（２－ヒドロキシエチル）－６－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

５－（２－ヒドロキシエチル）－６－ヨード－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（６．００ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）及び攪拌子を入れたフラスコに、 $Pd_2(dba)_3$ （４５２mg、０．４９３ｍｍｏｌ）、 PPh_3 （１g、４ｍｍｏｌ）及び NMP （５０mL）を加えた。混合物に N_2 をパージし、５０℃で１０分間加熱し、次いで、 CuI （３７５mg、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を更に１０分間加熱した後、反応物に $Sn(CH_3)_4$ （５．３０g、２９．６ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を飽和 NH_4Cl （２００mL）で希釈し、 $EtOAc$ （３×２００mL）で抽出した。一緒にした有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取用 $HPLC$ により精製し、５－（２－ヒドロキシエチル）－６－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを得た。¹H-NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ ppm ７．７２（s，１H），７．３３（s，１H），５．２７（s，２H），３．９３（t， $J=6.3$ Hz，２H），３．０１（t， $J=6.3$ Hz，２H），２．４４（s，３H）。

40

【０２０５】

工程Ｅ：２－（６－メチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－５－イ

50

ル) エチルメタンスルホナート

0℃で、5-(2-ヒドロキシエチル)-6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.20g、6.25mmol)及びTEA(2.5g、25mmol)のDCM(100mL)中の溶液に、MSCl(1.40g、12.5mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、水及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して乾燥した。集めた2-(6-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチルメタンスルホナートを、更に精製することなく次の工程のために用いた。

【0206】

工程F：5-エテニル-6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

10

0℃で、2-(6-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチルメタンスルホナート(2.00g、7.41mmol)及びTEA(5mL)のDCM(50mL)中の混合物に、DBU(5mL)をゆっくりと加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで50mLのDCMで希釈し、2N HClで3回、及び食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して乾燥した。残渣を分取用TLCにより精製し、5-エテニル-6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

【0207】

工程G：6-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

0℃で、5-エテニル-6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.00g、5.75mmol)のDCM50mL中の溶液に、mCPBA(3.50g、17.4mmol)をゆっくりと加えた。混合物を室温まで加温し、2日間攪拌した。混合物をNa₂SO₃水溶液で、KI指示紙の色が変化しなくなるまで洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣をシリカカラムにより精製し、生成物6-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。LC-MS M+1(計算値 191, 実測値 191)。生成物のエナンチオマーは、キラルHPLC(カラム：Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5µm; 移動相：MeCN中のメタノール15%)により分離した。異性体A：LC-[MS M+1] 191。異性体B：LC-[MS M+1] 191。

20

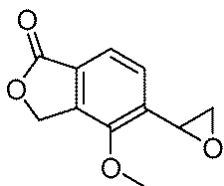
【0208】

中間体13

30

【0209】

【化51】



【0210】

4-(メチルオキシ)-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

40

工程A：(3-ブロモ-2-メトキシフェニル)メタノール

250mLの丸底フラスコ内で、3-ブロモ-2-メトキシ安息香酸(4.0g、17mmol、1.0当量)をTHF(100mL)に溶解した。溶液を0℃に冷却した。前記溶液に、ボラン/THF錯体(1N、17.3mL、17.3mmol)を滴下して加えた。溶液を室温まで加温し、室温で15時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えることにより反応を停止し、濃縮した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水及び水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物を精製することなく用いた。LC-MS (IE, m/z) : 200.95 [M+1-OH]⁺; t_R = 2.27分。

【0211】

50

工程B：5-ブロモ-4-メトキシ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

(3-ブロモ-2-メトキシフェニル)メタノール(3.0g、14mmol、1.0当量)を入れたフラスコに、トリフルオロ酢酸タリック(thallic trifluoroacetate)(10.0g、18.4mmol、1.3当量)を加えた。前記混合物にトリフルオロ酢酸(25mL)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌し、次いで濃縮した。高真空ポンプを用い、過剰のTFAを除去した。残渣に、塩化パラジウム(245mg、1.38mmol、0.1当量)、酸化マグネシウム(1.10g、27.6mmol、2.0当量)及びメタノール(35mL)を加えた。反応物に一酸化炭素を3回流し、CO雰囲気下、室温で2時間攪拌した。この溶液に酢酸エチルを加えた。混合物をセライトのパッドを通してろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムに乗せた。5-ブロモ-4-メトキシ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを含む画分を濃縮した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.72(1H, 芳香族性, d, J=8.0Hz), 7.49(1H, 芳香族性, d, J=8.0Hz), 5.44(2H, s, CH₂ラクトン), 4.00(3H, s, Me). LC-MS(IE, m/z): 244.88 [M+1]⁺; t_R=2.67分。

【0212】

工程C：4-メトキシ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

100mLの丸底フラスコに、5-ブロモ-4-メトキシ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(430mg、1.8mmol、1.0当量)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラート(474g、3.5mmol、2.0当量)、[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)・ジクロロメタン錯体(1:1)(144mg、0.2mmol、0.1当量)及びトリエチルアミン(493μL、3.5mmol、2.0当量)を加えた。前記混合物にエタノール(12mL)を加えた。フラスコを脱気し、窒素で満たした。反応物を、還流して12時間加熱した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、セライトのパッドを通してろ過し、食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、バイオタージ及び溶媒系(0~50% EtOAc/ヘキサン)を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含む画分を集め、濃縮し、4-メトキシ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃), ppm δ: 7.62(1H, 芳香族性, d, J=7.9Hz), 7.55(1H, 芳香族性, d, J=7.9Hz), 7.02(1H, -CH=CH₂, dx d, J=11.3Hz, J=17.8Hz), 5.79(1H, -CH=CH₂, d, J=17.7Hz), 5.24(1H, -CH=CH₂, d, J=11.3Hz), 5.39(2H, CH₂-O-, s), 3.88(3H, Me, s)。

【0213】

工程D：4-メトキシ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

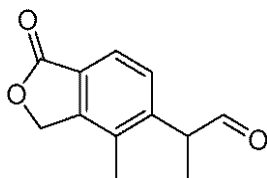
4-メトキシ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(120mg、0.63mmol、1.0当量)を100mLの丸底フラスコ内に加え、ジクロロメタン(5mL)で溶解した。溶液を0℃まで冷却し、3-クロロペルオキシ安息香酸(327mg、1.89mmol、2.0当量)を一部ずつ加えた。次いで、混合物をN₂でパージし、室温で18時間攪拌した。前記溶液に水(5mL)を加えた。粗生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 0~50%)により精製した。所望の生成物が得られた。¹H NMR(500MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.56(1H, 芳香族性, d, J=7.6Hz), 7.31(1H, 芳香族性, d, J=7.6Hz), 5.50(2H, m, CH₂, ラクトン), 4.23(1H, m), 4.02(3H, s, Me), 3.22(1H, m), 2.72(1H, m)。

【0214】

中間体14

【0215】

【化52】



【0216】

2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)プロパノール

10

工程A：4-メチル-5-プロパー2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(980mg、4.3mmol)、アリルトリブチルスタンナン(1.7g、5.2mmol)、LiCl(550mg、12.9mmol)及びPd(PPh₃)₄(0.1g)の混合物を、無水トルエン中、N₂雰囲気下、還流して一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物4-メチル-5-プロパー2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

【0217】

工程B：(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)酢酸

20

4-メチル-5-プロパー2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(2.10g、11.2mmol)のCCl₄(50mL)、アセトニトリル(50mL)及び水(75mL)中の撹拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(12g、55.8mmol)及び酸化ルテニウム水和物(210mg)を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を100mLのDCM及び100mLの水で希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)酢酸を得た。

【0218】

30

工程C：1,1-ジメチルエチル(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセタート

0℃、N₂雰囲気下で、(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)酢酸(100mg、0.48mmol)の無水DCM(10mL)中の溶液に、1,1-ジメチルエチル-N,N-ビス(1-メチルエチル)イミドカルバマート(485mg、2.50mmol)を滴下して加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を2N HCl及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、1,1-ジメチルエチル(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセタートを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.70(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.38(d, J=7.0 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.67(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.44(s, 9H).

40

【0219】

工程D：1,1-ジメチルエチル-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)プロパノアート

1,1-ジメチルエチル(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセタート(770mg、3.1mmol)の無水THF 30mL中の溶液を-78℃に冷却した。-78℃で、反応物にNaHMDs(4.0mmol)を加えた。添加後、混合物を-78℃で1時間撹拌し、次いで、-78℃でCH₃I(462mg、3.20mmol)を滴下して加えた。反応物を室温まで加温し、室温で一晩撹拌

50

した。 NH_4Cl 溶液で反応を停止し、 EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TL C により精製し、1, 1-ジメチルエチル-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) プロパノアートを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm 7.67 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.80 (dd, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.40 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 1.32 (s, 9H).

【0220】

工程 E: 2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) プロパン酸

10

室温で、1, 1-ジメチルエチル-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) プロパノアートを (400 mg , 1.4 mmol) の無水 DCM 10 mL 中の溶液に、 TFA (2.5 mL) を滴下して加えた。次いで、混合物を1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗 2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) プロパン酸を得、これは更に精製することなく次の工程のために用いた。

【0221】

工程 F: 5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

20

0°C で、2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) プロパン酸 (300 mg , 1.4 mmol) の無水 THF 18 mL 中の溶液に、 BH_3 、 THF (2 mL , 2 mmol) を滴下して加えた。次いで、混合物をゆっくりと室温まで加温し、次いで、3時間攪拌した。次いで、 MeOH で混合物の反応を停止し、減圧下で溶媒を除去した。残渣を分取用 TL C により精製し、5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ ppm 7.73 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.77 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.36~3.42 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H).

【0222】

30

工程 G: 2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) プロパナール

5-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (161 mg , 0.781 mmol , 1.0 当量) を DCM (6 mL) に溶解した。前記溶液に、デスマーチンペルヨージナン (397 mg , 0.937 mmol , 1.2 当量) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物に、 DCM (10 mL)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (6 mL) 及び H_2O (6 mL) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、2層を形成させた。底部の層を分離し、 NaHCO_3 水溶液、食塩水及び水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で用いた。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz , CDCl_3 , ppm δ): 9.70 (1H, s, CHO), 7.79 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 5.28 (2H, s), 3.27 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.50 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$).

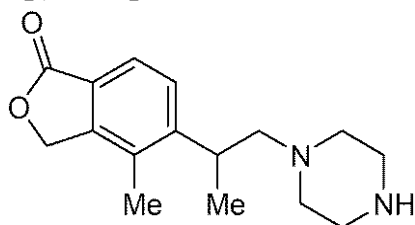
40

【0223】

中間体 15

【0224】

【化 5 3】



【0 2 2 5】

4-メチル-5-(1-メチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A: tert-ブチル-4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)プロピル]ピペラジン-1-カルボキシレート

100 mL の丸底フラスコ内で、2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)プロパナール(100 mg、0.49 mmol、1.0 当量)及びBoc-ピペラジン(91 mg、0.49 mmol、1.0 当量)をDCM(10 mL)に溶解した。前記溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(208 mg、0.98 mmol、2.0 当量)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。次いで、反応物をDCM(10 mL)で希釈し、炭酸水素塩水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(5% MeOH/DCM)により精製し、生成物を得た。LC-MS(IE, m/z): 375.41 [M+1]⁺; t_R = 2.47 分。

【0 2 2 6】

工程B: 4-メチル-5-(1-メチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

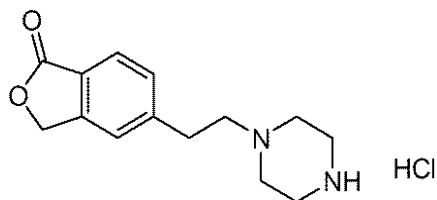
tert-ブチル-4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)プロピル]ピペラジン-1-カルボキシレート(160 mg, 0.43 mmol)を、TFA(3 mL)中、室温で3時間攪拌した。反応物を濃縮し、高真空ポンプにより一晩中排出し、所望の生成物を得、これを有機溶媒及び飽和NaHCO₃溶液で分配することにより、その遊離塩に変換することができた。LC-MS(IE, m/z): 275.38 [M+1]⁺; t_R = 0.38 分。

【0 2 2 7】

中間体16

【0 2 2 8】

【化 5 4】



【0 2 2 9】

5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

工程A: 5-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

攪拌子、耐火石材弁、熱電温度計、冷却器及び加熱マントルを備えた、5 L の3つ口フラスコに、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート(500 mg、1.72 mmol)、酢酸パラジウム(II)(250 mg、1.1 mmol)及び5-ブロモ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(100 g、469 mmol)を入れた。フラスコにDMF(1.88 L)を加え、真空と窒素パージとを交互に3回入れ替えることにより、混合物を脱気した。市販のプロモ(1,3-ジオキソラン-2-イルメチル)亜鉛溶

10

20

30

40

50

液（1.033 L、516 mmol）をカニューレを通して加え、混合物を、再度3回脱気した。次いで、混合物を85℃で5時間加熱した。HPLC-MSによる分析は、反応が完了していないことを示した。混合物を85℃で更に5時間攪拌した。次いで、混合物を室温で一晩放置した。2-メチルTHF（2 L）及び食塩水を加え、混合物を5分間攪拌した。層を分離し、水層を2-メチルTHFで再度抽出した。有機層を一緒にし、食塩水で3回（各4 L）洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン中0～20%酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィー（1.5 kg シリカカートリッジ）により精製し、5-（1, 3-ジオキソラン-2-イルメチル）-2-ベンゾフラン-1（3H）-オンを得た。MS：m/z 221（M+1）⁺。

【0230】

10

工程B：（1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）アセトアルデヒド

5-（1, 3-ジオキソラン-2-イルメチル）-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン（61 g、280 mmol）を、クライゼンアダプター、熱電温度計、攪拌子及び窒素バブラーを備えた5 Lの丸底フラスコ内で水（2.2 L）と混合した。HCl水溶液（2 M、1.14 L、2.29 mol）を加え、得られた混合物を40℃で8時間加熱した。次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を2 Lの酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした有機層を濃縮し、（1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）アセトアルデヒドを得た。MS：m/z 177（M+1）⁺。

【0231】

20

工程C：1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-（1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシラート

窒素バブラー、熱電温度計及び攪拌子を備えた5 Lの3つ口丸底フラスコに、（1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）アセトアルデヒド（46.1 g、262 mmol）及びジクロロメタン（1 L）を入れた。1 Lのジクロロメタン中の1-Boc-ピペラジン（48.7 g、262 mmol）を加え、混合物を5分間攪拌した。室温で、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（111 g、523 mmol）を一部ずつ加え、得られた混合物を1時間攪拌した。水（1 L）を加え、混合物を10分間攪拌した。ガスの発生が弱まった後、有機層を分離し、水層を塩化メチレン（1 L）で抽出した。有機層を一緒にして、食塩水で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、0～100%の5%メタノール/DCM溶液（溶媒A）～純粋なDCM（溶媒B）の勾配により溶出するシリカゲルMPLCにより精製し、1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-（1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

30

【0232】

工程D：5-（2-ピペラジン-1-イルエチル）-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン塩酸塩

ジオキサン（800 mL）中、1, 1-ジメチルエチル-4-〔2-（1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-カルボキシラート（120 g、347 mmol）に、ジオキサン（87.0 mL、347 mmol）中の4N HClを加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧で一晩保存し、5-（2-ピペラジン-1-イルエチル）-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン塩酸塩を得た。これは、そのまま、又は有機溶媒及び飽和NaHCO₃溶液で分配することにより遊離塩に変換して用いることができる。MS：m/z 247（M+1）⁺。

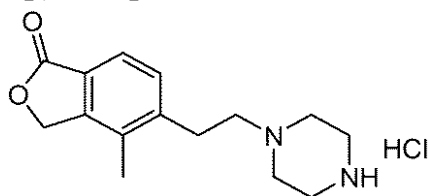
40

【0233】

中間体17

【0234】

【化 5 5】



【0 2 3 5】

4-メチル-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

工程A：4-メチル-5-プロパー-2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

10

5-ブromo-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(320mg、1.409mmol)及び攪拌子を入れたフラスコに、アリルトリー-n-ブチルスズ(0.655mL、2.11mmol)、Pd(PPh₃)₄(244mg、0.211mmol)、塩化リチウム(179mg、4.23mmol)及びトルエン(15mL)を加えた。反応物を窒素で2回パージし、次いで還流して4時間加熱した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、4-メチル-5-プロパー-2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

【0 2 3 6】

工程B：(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセトアルデヒド

20

前記オレフィン(220mg、1.2mmol)のMeOH(20mL)中の溶液を-78℃まで冷却した。この溶液に、反応物が青色に変化するまでオゾンを吹き込んだ。過剰のオゾンを出排させるために、窒素を反応物に吹き込み、次いでDMS(0.870mL、11.7mmol)を加えた。反応物を室温まで加温した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセトアルデヒドを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.78(s, 1H), 7.75(d, J=7.5Hz, 1H), 7.34(d, J=7.5Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 3.90(s, 2H), 2.23(s, 3H)。

30

【0 2 3 7】

工程C：1,1-ジメチルエチル-4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラート

(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセトアルデヒド(160mg、0.84mmol)及び1-Bocピペラジン(234mg、1.26mmol)のMeOH(5mL)中の溶液に、NaCNBH₃(149mg、2.52mmol)及び数滴の酢酸を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。この時点におけるTLCは、良好かつ完全な反応を示した。反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、NaHCO₃水溶液及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、シリカゲルに吸着させ、MPLCにより精製した。溶媒を除去した後、1,1-ジメチルエチル-4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを集めた。LCMS：m/z 361(M+1)⁺。

40

【0 2 3 8】

工程D：4-メチル-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩

1,1-ジメチルエチル-4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラート(245mg)を、ジオキサン中の4N HCl溶液で処理し、反応が完了するまで監視した。混合物を濃縮し、4-メチル-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-

50

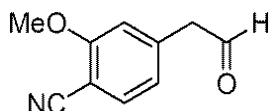
1 (3 H) - オン塩酸塩を得た。有機溶媒 (EtOAc、DCM又は30%IPA/CHCl₃) 及び飽和Na₂CO₃溶液を分配することにより、必要に応じ塩酸塩を遊離塩に変換することができる。¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 12.4 (ブロード, 1 H), 9.80 (ブロード, 2 H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 3.81 (m, 2 H), 3.64 - 3.27 (m, 10 H)。

【0239】

中間体18

【0240】

【化56】



【0241】

2-(メチルオキシ)-4-(2-オキソエチル)ベンゾニトリル

工程A: エチル(3-メトキシ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)アセタート

エチル(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)アセタート、12 g、57 mmolを無水ジクロロメタン(200 mL)に溶解した。4-ジメチルアミノピリジン(0.70 g、0.10当量)、次いでトリエチルアミン(9.6 mL、69 mmol)を加えた。次いで、窒素雰囲気下、ドライアイス及びアセトン浴中、溶液を-78℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(9.6 mL、57 mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温まで加温した。次いで、反応混合物をジクロロメタン(200 mL)で希釈し、水(2×100 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して乾燥し、エチル(3-メトキシ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)アセタートを得、これは更に精製することなく用いた。LC/MS [(M+1)-CO₂Et]⁺ = 269.0; t_R = 3.5分。

【0242】

工程B: エチル(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アセタート

エチル(3-メトキシ-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)アセタート(16.6 g)を無水ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解した。シアン化亜鉛(3.4 g、29 mmol)を加え、溶液に窒素を十分にパージした。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.6 g、4.9 mmol)を加え、反応混合物を80℃で4時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水(200 mL)で希釈した後、酢酸エチル(400 mL)を加え、混合物をろ過し、あらゆる固体を除去した。ろ液を分液ロートに移し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2×100 mL)で再抽出した。有機層を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、乾燥した有機物をろ過し、減圧下で濃縮して乾燥し、減圧下、65℃、1.5時間蒸発することにより過剰のジメチルホルムアミドを除去し、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン、2:3)により精製し、エチル(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アセタートを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.0 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LC/MS (M+1)⁺ = 220.17; t_R = 1.36分。

【0243】

工程C: 4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゾニトリル

0℃で、エチル(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アセタート(0.50 g、2.4 mmol)のTHF(25 mL)中の攪拌溶液に、LiBH₄(1.7 mL、3.4 mmol、THF中2 M)を加えた。得られた溶液を12時間攪拌した。水(15 mL)を

10

20

30

40

50

加え、得られた溶液をジクロロメタン（ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。一緒にした有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc - ヘキサン（ $7:3 \rightarrow 1:1$ ）で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンズニトリルを得た。 ^1H NMR（ 500 MHz , CDCl_3 ） δ 7.52（d, 1H, $J=7.0 \text{ Hz}$ ）, 6.91（d, 1H, $J=7.8 \text{ Hz}$ ）, 6.88（s, 1H）, 3.95（s, 3H）, 3.92（t, 2H, $J=6.4 \text{ Hz}$ ）, 2.93（t, 2H, $J=6.4 \text{ Hz}$ ）; LCMS: $[(M+1)]^+ = 178.3$; $t_R = 2.1$ 分.

【0244】

工程D: 2-メトキシ-4-（2-オキシエチル）ベンズニトリル

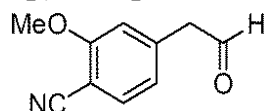
0°C で、4-（2-ヒドロキシエチル）-2-メトキシベンズニトリル（ 1.5 g 、 8.5 mmol ）の無水 CH_2Cl_2 （ 30 mL ）中の攪拌溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（ 3.6 g 、 8.5 mmol ）を一度に加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ （ 40 mL ）及び飽和 NaHCO_3 （ 40 mL ）の1:1混合物で反応を停止した。得られた混合物を CH_2Cl_2 （ 70 mL ）で希釈し、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 （ $2 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮して2-メトキシ-4-（2-オキシエチル）ベンズニトリルを得た。残渣を更に精製することなく次の工程で用いた。 ^1H NMR（ 500 MHz , CDCl_3 ） δ 9.77（s, 1H）, 7.52（d, 1H, $J=8.8 \text{ Hz}$ ）, 6.86（dd, 1H, $J=1.1 \text{ Hz}$ ）, 6.79（s, 1H）, 3.92（s, 3H）, 3.76（s, 2H）; LCMS: $[(M+1)]^+ = 176.26$; $t_R = 1.98$ 分.

【0245】

中間体18（方法2）

【0246】

【化57】



【0247】

2-（メチルオキシ）-4-（2-オキシエチル）ベンズニトリル

工程A: 2-（メチルオキシ）-4-プロパー2-エン-1-イルベンズニトリル

攪拌子を含む 50 mL のフラスコに、2-メトキシ-4-プロモベンズニトリル（ 0.30 g 、 1.4 mmol ）、パラジウムテトラキス（ 82 mg 、 0.071 mmol ）、アリトリ- n -ブチルスズ（ 0.877 mL 、 2.83 mmol ）及び塩化リチウム（ 0.120 g 、 2.83 mmol ）を加えた。次いで、得られた混合物を無水トルエン（ 16 mL ）に溶解し；フラスコを油浴中に入れ、 130°C に加熱し；LC並びにTLC（ヘキサン/ $\text{EtOAc} = 1/0.3$ ）は反応が完了したことを示した。油浴からフラスコを取り出し、室温まで冷却した。フラスコに EtOAc （ 40 mL ）を注ぎ入れ、混合物を分液ロートに移し、 NaCl 水溶液で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、DCMに溶解し、シリカゲルに吸収させた。次いで、ヘキサン/ EtOAc （ $1/0.3$ ）の溶媒系を用いた分離のために、シリカカラムにシリカゲルを乗せ；2-（メチルオキシ）-4-プロパー2-エン-1-イルベンズニトリルを得た。LC-MS（IE, m/z ）: $174 [M+1]^+$; $t_R = 2.10$ 分.

【0248】

工程B: 2-（メチルオキシ）-4-（2-オキシエチル）ベンズニトリル

攪拌子を含む 25 mL のフラスコに、化合物2-（メチルオキシ）-4-プロパー2-エン-1-イルベンズニトリル（ 0.150 g 、 0.866 mmol ）及び MeOH （ 8 mL ）を加えた。フラスコを、 -78°C の冷却槽に置いた。フラスコに約10分間、オゾンを吹き込み、次いでジメチルスルフィド（ 1.5 mL 、 0.024 mmol ）を加えた

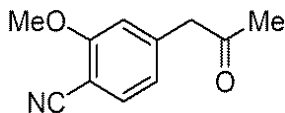
。冷却槽からフラスコを取り出し、室温で1時間攪拌し；LCは反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して乾燥し、2-(メチルオキシ)-4-(2-オキソエチル)ベンゾニトリルを得た。LC-MS (IE, m/z) : 176 [M+1]⁺ ; t_R = 1.49分。

【0249】

中間体19

【0250】

【化58】



【0251】

2-(メチルオキシ)-4-(2-オキソプロピル)ベンゾニトリル

工程A：4-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メトキシベンゾニトリル

0℃で、2-メトキシ-4-(2-オキソエチル)ベンゾニトリル (1.5 g、8.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の攪拌溶液に、3 Mの臭化メチルマグネシウムのTHF中の溶液 2.8 mL (8.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、12時間攪拌した。次いで、1 N塩酸 10 mLを加えることにより反応を停止し、ジクロロメタン (2×30 mL) で抽出した。一緒にした有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカ (溶離液として30% EtOAc/ヘキサン) により精製し、4-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メトキシベンゾニトリルを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 3.4 Hz), 6.82 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (d, 2H, J = 6.1 Hz) ; LCMS : [(M+1)]⁺ = 192.30 ; t_R = 2.39分。

【0252】

工程B：2-メトキシ-4-(2-オキソプロピル)ベンゾニトリル

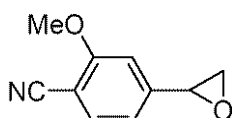
0℃で、4-(2-ヒドロキシプロピル)-2-メトキシベンゾニトリル (1.5 g、7.6 mmol) の無水CH₂Cl₂ (30 mL) 中の攪拌溶液に、デスーマーチンペルヨージナン (4.2 g、9.9 mmol) を一度に加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和Na₂S₂O₃ (20 mL) 及び飽和NaHCO₃ (20 mL) の1:1混合物で反応を停止した。得られた混合物をCH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、層を分離した。水層をCH₂Cl₂ (2×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して2-メトキシ-4-(2-オキソプロピル)ベンゾニトリルを得た。粗残渣を、更に精製することなく次の工程で用いた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, 1H, J = 1.6 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.83 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.25 (s, 3H) ; LCMS : [(M+1)]⁺ = 190.32 ; t_R = 2.31分。

【0253】

中間体20

【0254】

【化59】



【0255】

2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

工程A：4-ホルミル-2-メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナート

室温で、バニリン (20.0 g、131 mmol) のDMF (200 mL) 中の溶液に

10

20

30

40

50

、炭酸カリウム（36 g、263 mmol）及び4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホナート（54.0 g、197 mmol）を加え、反応混合物を8時間攪拌した。反応混合物にEtOAc（600 mL）を加え、有機層を水で3回洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いで、粗化合物を、フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン1：9→3：7）により精製し、4-ホルミル-2-メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナートを得た。¹H NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ 10.02（s, 1H）, 7.60（s, 1H）, 7.55（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.45（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.04（s, 3H）; LC/MS（IE, m/z）284.98 [M+1]⁺; t_R = 3.31分。

【0256】

10

工程B：4-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル

4-ホルミル-2-メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナート（37.0 g、130 mmol）、シアン化亜鉛（61.0 g、521 mmol）及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0）（22.6 g、19.5 mmol）の混合物を、DMF（300 mL）中、110℃で8時間攪拌した。反応混合物にEtOAcを加え、有機層を水で2回洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いで、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン 3：7）により精製し、4-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリルを得た。¹H NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ 10.08（s, 1H）, 7.80（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.55（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.51（s, 1H）, 4.06（s, 3H）; LC/MS（IE, m/z）162.07 [M+1]⁺。

20

【0257】

工程C：2-メトキシ-4-（オキシラン-2-イル）ベンゾニトリル

NaH（0.16 g、3.9 mmol）のTHF（40 mL）中の冷却溶液に、ヨウ化トリメチルスルホニウム（0.91 g、4.5 mmol）のDMSO（20 mL）中の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を、N₂雰囲気下、0℃で20分間攪拌した。4-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル（0.60 g、3.7 mmol）のTHF（20 mL）中の溶液を加えた。得られた反応混合物を、N₂雰囲気下、0℃で1時間攪拌し、次いで、徐々に室温まで加温し、その温度で12時間攪拌した。TLC（25%酢酸エチル／ヘキサン）により示されるように、出発原料は消費された。反応混合物を0℃まで冷却し、水を滴下して加えることにより反応を停止した。混合物を酢酸エチル（2×70 mL）で抽出した。一緒にした有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、10～30% EtOAc-ヘキサン）により精製し、2-メトキシ-4-（オキシラン-2-イル）ベンゾニトリルを得た。¹H NMR（CDCl₃, 500 MHz）δ 7.57（d, J = 8 Hz, 1H）, 6.99（dd, J = 1.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H）, 6.89（s, 1H）, 3.97（s, 3H）, 3.94-3.92（m, 1H）, 3.22（dd, J = 5.2 Hz, J = 4.1 Hz, 1H）, 2.77（J = 2.5 Hz, 1H）; LC/MS（IE, m/z）176.33 [M+1]⁺; t_R = 2.55分。

30

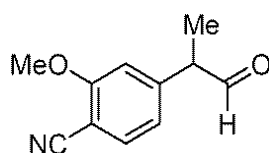
【0258】

40

中間体21

【0259】

【化60】



【0260】

4-（1-メチル-2-オキシエチル）-2-（メチルオキシ）ベンゾニトリル

工程A：エチル2-（4-シアノ-3-メトキシフェニル）プロパノアート

50

℃で、 N_2 雰囲気下、 NaH (0.18 g、4.6 mmol、鉱油中60%分散液) の THF (50 mL) 中の懸濁液に、エチル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) アセタート (1.0 g、4.6 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を滴下して加え、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。次いで、混合物を室温まで加温した。次いで、混合物を0℃に冷却した。ヨウ化メチル (0.28 mL、4.6 mmol) を加え、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を、1 M 塩酸で酸性にし、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 15/1) により精製し、エチル 2- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) プロパノアートを得た。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.95 (s, 1H), 4.17 (q, 2H, $J=3.4$ Hz), 3.97 (s, 3H), 3.76 (q, 1H, $J=9.1$ Hz), 1.53 (d, 3H, $J=7.1$ Hz), 1.25 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); LCMS: $[M+1]^+ = 234.28$; $t_R = 3.12$ 分。

【0261】

工程B: 4- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メトキシベンゾニトリル

0℃で、エチル 2- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) プロパノアートを (0.17 g、0.73 mmol) の THF (25 mL) 中の攪拌溶液に、 $LiBH_4$ (0.55 mL、1.1 mmol、THF 中 2 M) を加えた。得られた溶液を12時間攪拌した。水 (15 mL) を加え、得られた溶液をジクロロメタン (2×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc-ヘキサン (7:3 $\rightarrow$ 1:1) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、4- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メトキシベンゾニトリルを得た。 ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.88 (dd, 1H, $J=1.4$ Hz), 6.83 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (d, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.97 (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 1.28 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); LCMS: $[M+1]^+ = 192.32$; $t_R = 2.32$ 分。

【0262】

工程C: 2-メトキシ-4- (1-オキソプロパン-2-イル) ベンゾニトリル

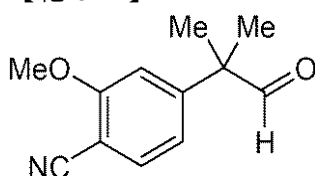
0℃で、4- (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メトキシベンゾニトリル (0.12 g、0.63 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (30 mL) 中の攪拌溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.35 g、0.82 mmol) を一度に加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和 $Na_2S_2O_3$ (20 mL) 及び飽和 $NaHCO_3$ (20 mL) の 1:1 混合物で反応を停止した。得られた混合物を CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈し、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 (2×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、粗 2-メトキシ-4- (1-オキソプロパン-2-イル) ベンゾニトリルを得た。粗残渣を、更に精製することなく次の反応で用いた。LCMS: $[M+1]^+ = 190.32$; $t_R = 2.47$ 分。

【0263】

中間体 22

【0264】

【化61】



【0265】

4- (1, 1-ジメチル-2-オキソエチル)-2- (メチルオキシ) ベンゾニトリル
 工程A: エチル (3-メトキシ-4- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ}
 フェニル) アセタート

エチル (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) アセタート (12.0 g、57.1 mmol) を無水ジクロロメタン (200 mL) に溶解した。4-ジメチルアミノピリジン (0.70 g、0.10 当量)、次いで、トリエチルアミン (9.55 mL、68.5 mmol) を加えた。次いで、溶液を、窒素雰囲気下、ドライアイス及びアセトン槽中で冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (9.60 mL、57.1 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を室温まで加温した。次いで、反応混合物をジクロロメタン (200 mL) で希釈し、水 (2×100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して乾燥し、粗エチル (3-メトキシ-4- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} フェニル) アセタートを得た。LC/MS [(M+1)-CO₂Et]⁺ = 269.0; t_R = 3.5 分。

【0266】

工程B: エチル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) アセタート

次いで、粗エチル (3-メトキシ-4- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} フェニル) アセタート (16.61 g) を無水ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶解した。シアン化亜鉛 (3.42 g、29.1 mmol) を加え、溶液を窒素を通してパージした。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5.61 g、4.85 mmol) を加え、反応混合物を 80℃ で 4 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL) で希釈した後、酢酸エチル (400 mL) を加えた。一緒にした層をろ過し、あらゆる固体を除去し、ろ液を分液ロートに移し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2×100 mL) で再抽出し、有機層部分を一緒にし硫酸マグネシウムで乾燥した。次いで、乾燥した有機層をろ過し、減圧下で濃縮して乾燥し、65℃、1.5 時間の減圧下における蒸発により、過剰のジメチルホルムアミドを除去し、標題の化合物 (20 g) を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン、2:3) により精製し、エチル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) アセタートを得た。NMR (500 MHz, DMSO-d₆) , δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC/MS (M+1)⁺ = 220.17; t_R = 1.36 分。

【0267】

工程C: エチル 2- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) -2-メチルプロパノアート

℃で、N₂ 雰囲気下、NaH (0.365 g、9.12 mmol、鉱油中 60% 分散液) の THF (50 mL) 中の懸濁液に、エチル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) アセタート (1.0 g、4.56 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を滴下して加え、混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を室温まで加温した。次いで、混合物を℃まで冷却した。ヨウ化メチル (0.570 mL、9.12 mmol) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。1 M 塩酸により反応混合物を酸性にし、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 15/1) により精製し、エチル 2- (4-シアノ-3-メトキシフェニル) -2-メチルプロパノアートを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 1.6 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 4.17 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.96 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.23 (t, 3H, J = 7.1 Hz); LCMS: [(M+1)]⁺ = 248.33; t_R = 3.28 分。

【0268】

工程D: 4- (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) -2-メトキシベンゾ

ニトリル

0℃で、 LiBH_4 (0.485 mL、0.971 mmol、THF中2M)を、エチル2-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパノアート (0.160 g、0.647 mmol)のTHF (25 mL)中の攪拌溶液に加えた。得られた溶液を12時間攪拌した。水 (15 mL)を加え、得られた溶液をジクロロメタン (2×50 mL)で抽出した。一緒にした有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc-ヘキサン (7:3→1:1)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、主として4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メトキシベンゾニトリルを含む分離できない混合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.02 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.38 (s, 6H); LCMS: $[(M+1)]^+ = 206.35$; $t_R = 2.65$ 分。

10

【0269】

工程E: 2-メトキシ-4-(2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ベンゾニトリル

0℃で、4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メトキシベンゾニトリル (0.120 g、0.585 mmol)の無水 CH_2Cl_2 (30 mL)中の攪拌溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.322 g、0.760 mmol)を一度に加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL)及び飽和 NaHCO_3 (20 mL)の1:1混合物で反応を停止した。得られた混合物を CH_2Cl_2 (50 mL)で希釈し、層を分離した。水層を CH_2Cl_2 (2×50 mL)で抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮し、粗アルデヒドを得た。粗残渣を更に精製することなく次の工程で用いた。LCMS: $[(M+1)]^+ = 204$; $t_R = 2.95$ 分。

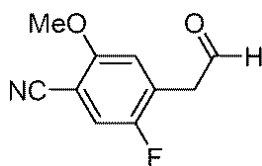
20

【0270】

中間体23

【0271】

【化62】



30

【0272】

5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-(2-オキソエチル)ベンゾニトリル

工程A: ジ-tert-ブチル(4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)プロパンジオアート

NaH (鉱油中60%、0.33 g、8.3 mmol)の無水DMF (20 mL)中の懸濁液を攪拌し、0℃に冷却し、ジ-tert-ブチルマロナート (1.5 g、7.1 mmol)を加えた。混合物を室温まで加温し、4,5-ジフルオロ-2-メトキシベンゾニトリル (1.0 g、5.9 mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら80℃で4時間加熱し、次いで反応混合物を室温まで冷却し、氷水 (100 mL)及びAcOEt (100 mL)の混合物に注ぎ入れた。層を分離し、有機層を水及び食塩水で連続的に洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン、0→10%)により精製し、ジ-tert-ブチル(4-シアノ-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)プロパンジオアートを得た。LCMS: $[(M+1)-t-\text{Bu}, \text{CO}_2-t-\text{Bu}]^+ = 210.1$; $t_R = 2.2$ 分。

40

【0273】

工程B: (4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)酢酸

室温で、トリフルオロ酢酸 (5 mL)をジ-tert-ブチル(4-シアノ-5-フル

50

オロ-2-メトキシフェニル) プロパンジオアート (1.3 g、28 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、残渣を Et₂O (10 mL) で処理し、結晶化を誘導させた。ろ過により結晶を集め、(4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル) 酢酸を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 2H); LC/MS: [(M+1)]⁺ = 210.1; t_R = 0.62 分。

【0274】

工程C: メチル (4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル) アセタート

0℃で、(4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル) 酢酸 (5.0 g、24 mmol) のメタノール (50 mL) 中の溶液に、塩化チオニル (2.3 mL、31 mmol) を滴下して加えた。混合物をゆっくりと室温まで加温し、12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥し、メチル (4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル) アセタートを得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 2H)。

【0275】

工程D: 5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゾニトリル

0℃で、メチル (4-シアノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル) アセタート (5.0 g、22 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素リチウム (14.6 mL、29.1 mmol) を加えた。反応物を12時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50→100% EtOAc:ヘキサン) により5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゾニトリルを得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 2.92 (m, 2H); LC/MS: [(M+1)]⁺ = 196.2; t_R = 0.58 分。

【0276】

工程E: 5-フルオロ-2-メトキシ-4-(2-オキシエチル) ベンゾニトリル

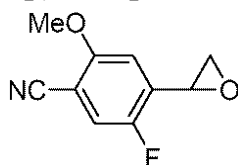
5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゾニトリル (175 mg、0.900 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (0.53 g、1.2 mmol) を加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、次いで、NaHCO₃ (飽和) 及び Na₂S₂O₃ (飽和) で希釈し、30分間攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタンで2回抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過し、濃縮して、所望のアルデヒドを得、これは更に精製することなく直接用いた。

【0277】

中間体24

【0278】

【化63】



【0279】

5-フルオロ-2-メトキシ-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

0℃で、5-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゾニトリル (0.68 g、3.5 mmol) 及び Et₃N (0.82 mL、5.9 mmol) のジク

10

20

30

40

50

クロロメタン（5 mL）中の溶液に、塩化メタンスルホン（0.33 mL、4.2 mmol）を加えた。15分後、反応混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで、乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（5 mL）に再溶解し、DBU（0.79 mL、5.2 mmol）で処理し、2時間攪拌した。TLCモニターは、オレフィンへの変換を示した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥し（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。得られたオレフィンをジクロロメタン（5 mL）に溶解し、0℃でメタクロロ過安息香酸（0.72 g、4.2 mmol）で処理した。3時間後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した（2回）。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗エポキシドを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（5→80% EtOAc／ヘキサン）により精製し、5-フルオロ-2-メトキシ-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルを得た。¹H NMR（500 MHz, CD₃OD）δ 7.32（d, J = 5.3 Hz, 1H）, 6.82（d, J = 5.4 Hz, 1H）, 4.19（m, 1H）, 3.96（s, 3H）, 3.27（m, 1H）, 2.76（m, 1H）; LC/MS: [(M+1)]⁺ = 194.1; t_R = 0.58分。

10

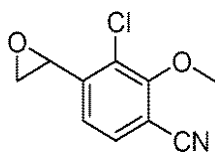
【0280】

中間体25

【0281】

20

【化64】



【0282】

(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エチレンオキシド

工程A: t-ブチル, メチル (R, S) - 2 - (2-クロロ-4-シアノ-3-フルオロフェニル) マロナート

DMF（50 mL）中のt-ブチルメチルマロナート（7.5 g、43 mmol）を氷浴中で冷却し、NaH（鉱油中60%、1.0 g、42 mmol）を、水素を発生させながら5分間かけて1部ずつ加えた。懸濁液を30分間かけて室温まで加温し、この時点では全てが溶液であった。3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンゾニトリル（5.0 g、28.8 mmol）を固体として加え、反応物を90℃で4時間、次いで室温で12時間加熱した。TLC（15% 酢酸エチル／ヘキサン）は、未だにいくつかの出発原料があるが、ほとんどの生成物はわずかに低いR_fであることを示した。反応物をエーテルで希釈し、2N HClを含む水中で反応を停止した。混合物をエーテルで2回抽出し、エーテル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を1:1 メタノール:ジクロロメタン（50 mL）に溶解し、エーテル中の2Mトリメチルシリルジアゾメタンを、任意の酸の再エステル化に対して黄色が持続するまで加えた。酢酸を用いて過剰のジアゾメタンをクエンチし、混合物を再濃縮した。生成物の混合物を、フラッシュクロマトグラフィー（5~10% 酢酸エチル／ヘキサン、次いで10~20%）により精製し、最初にいくつかの出発原料を回収し、次いで、t-ブチル, メチル (R, S) - 2 - (2-クロロ-6-シアノ-3-フルオロフェニル) マロナート（900 mg）の生成物及び異性体を得（NMR）、次いで、きれいな標題の生成物異性体を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 1.46（s, 9H）, 3.79（s, 3H）, 5.15（s, 1H）, 7.448（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 7.56（dd, J = 6.0, 8.2, 1H）。

30

40

【0283】

工程B: メチル (2-クロロ-4-シアノ-3-フルオロフェニル) アセタート

50

t-ブチル、メチル(R, S)-2-(2-クロロ-4-シアノ-3-フルオロフェニル)マロネート(4.80g、14.6mmol)の1:1 TFA:ジクロロメタン(50:50mL)中の溶液を室温で20時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、HPLC/MS及びTLCにより脱カルボキシル化が完了するまで還流して加熱した。混合物を再濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(10~40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、きれいな標題の生成物の異性体を得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.73(s, 3H), 3.86(s, 2H), 7.234(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56(dd, J=6.1, 8.0Hz, 1H)。

【0284】

工程C:メチル(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)アセタート

メチル(2-クロロ-4-シアノ-3-フルオロフェニル)アセタート(1.40g、6.15mmol)のメタノール(30mL)中の溶液を2個の20mLのマイクロ波(MW)バイアル中に分けた。炭酸カリウム(2×850mg)を、各MWバイアルに加えた。それぞれをマイクロ波中、130℃で60分間加熱し、この時点において、HPLC/MSは、出発原料が残留しておらず、生成物が全て酸に加水分解されたことを示した。ほとんどのメタノールを減圧下で除去し、残渣を水で希釈し、2M HClで酸性にし、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、1:1 メタノール:ジクロロメタン(50mL)に溶解し、エーテル中の2Mトリメチルシリルジアゾメタンを任意の酸の再エステル化に対して黄色が持続するまで加えた。酢酸を用いて過剰のジアゾメタンをクエンチし、混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(40%DCM/ヘキサン~100%DCM)により精製し、標題の生成物を得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.73(s, 3H), 3.83(s, 2H), 4.07(s, 3H), 7.139(d, J=8.1Hz, 1H), 7.468(d, J=8.0, 1H)。

【0285】

工程D:2-(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エタノール

メチル(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)アセタート(700mg、2.92mmol)のTHF(30mL)中の溶液に、2M水素化ホウ素リチウム(1.46mL、2.92mmol)を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をエーテルで希釈し、2N HCl含む水で反応を停止した。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物の混合物をフラッシュクロマトグラフィー(10~40%酢酸エチル/ヘキサン)により分離し、標題の生成物を得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.10(t, J=6.4Hz, 2H), 3.94(t, J=6.4Hz, 2H), 4.08(s, 3H), 7.175(d, J=7.8Hz, 1H), 7.46(d, J=7.8Hz, 1H)。

【0286】

工程E:2-(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エチルメタンスルホナート

2-(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エタノール(205mg、0.969mmol)、DIPEA(0.846mL、4.84mmol)及びピリジン(0.078mL、0.969mmol)のDCM(3mL)中の溶液を塩化メシル(0.110mL、1.417mmol)を滴下して処理した。反応物を2時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、クエン酸水溶液で2回洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(20~50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題の中間体を得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 3.00(s, 3H), 3.30(t, J=6.6Hz, 2H), 4.11(s, 3H), 4.50(t, J=6.6Hz, 2H), 7.189(d, J=8.0Hz, 1H), 7.508(d, J=8.0Hz, 1H)。

【0287】

工程F：(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エチレン

2-(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エチルメタンスルホナート(207mg、0.714mmol)のDCM(4mL)中の溶液をDBU(0.538mL、3.57mmol)で処理し、40℃で一晩撹拌した。TLC(50%酢酸エチル/ヘキサン)は、生成物について、より速く強いUVバンドへの完全な変換を示した。次いで、反応物をDMC及びクエン酸水溶液で希釈し、混合物をDCMで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(5~20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題の中間体を得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 4.09(s, 3H), 5.59(d, J=11Hz, 1H), 5.87(d, J=17.4Hz, 1H), 7.11(dd, J=11, 17.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.3Hz, 1H), 7.47(d, J=8.3Hz, 1H).

10

【0288】

工程G：(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エチレンオキシド

(2-クロロ-4-シアノ-3-メトキシフェニル)エチレン(120mg、0.620mmol)のDCM(6mL)中の溶液を85%mCPBA(208mg、0.930mmol)で処理し、室温で5時間撹拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、いくらかの亜硫酸水素ナトリウムを含む飽和炭酸水素ナトリウムと一緒に撹拌した。次いで、混合物をDCMで2回抽出し、有機層を別の炭酸水素ナトリウム部分及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して標題の粗エポキシドを得た。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 2.68(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 3.28(dd, J=4.1, 5.5Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 4.24(dd, J=2.5, 3.9Hz, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H).

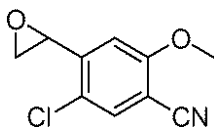
20

【0289】

中間体26

【0290】

【化65】



30

【0291】

(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)エチレンオキシド

工程A：ジ-tert-ブチル2-(2-クロロ-4-シアノ-5-フロオロフェニル)マロナート

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(鉱油中60%、3.75g、94mmol)に、無水DMF(150mL)を加え、懸濁液を氷浴中で冷却した。ジ-tert-ブチルマロナート(8.1g、37.5mmol)を、水素を発生させながらシリンジを通して15分間かけて滴下して加えた。懸濁液を30分間撹拌し、その後、DMF(10mL)中の5-クロロ-2,4-ジフルオロベンズニトリル(5.0g、28.8mmol)を15分間かけて滴下して加え、反応物を80℃で12時間加熱し、TLC(15%酢酸エチル/ヘキサン)はほとんど生成物であることを示した。反応物をエーテルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液を含む水中で反応を停止した。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(2~10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、標題の生成物を得た。NMRは、生成物及び異性体ジ-tert-ブチル, 2-(4-クロロ-2-シアノ-5-フロオロフェニル)マロナートの約6:1混合物であることを示した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46(s, 18H), 5.05(s, 1H), 7.55(d, J=8.3Hz, 1H), 7.65(d, J=8.3Hz, 1H), 7.75(d, J=8.3Hz, 1H), 7.85(d, J=8.3Hz, 1H).

40

50

3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0, 1H) (主要異性体) 及び 1.46 (s, 18H), 4.95 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.0, 1H) (微量異性体).

【0292】

工程B: メチル(2-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)アセタート

ジ-tert-ブチル 2-(2-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)マロナート (9.10 g, 24.6 mmol) の 1:2 TFA:ジクロロメタン (25:50 mL) 中の溶液を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、トルエンで2回蒸発させた後、固体 (5.05 g) を得た。固体の4gの一定量を 1:1 メタノール:ジクロロメタン (50 mL) に溶解し、エーテル中の 2 M トリメチルシリルジアゾメタンを黄色が持続するまで加えた。酢酸により過剰のジアゾメタンをクエンチし、混合物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5~15% 酢酸エチル/5% DCM を含むヘキサン (溶解性のため)) により精製し、高い R^f の 4-クロロ-2-シアノ-5-フルオロフェニル異性体及び更に純粋でない標題の生成物の異性体からの分離を得た。フラッシュクロマトグラフィー (50~100% DCM/ヘキサン) を繰り返し、きれいな標題の生成物 (NMR による) を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H).

10

【0293】

工程C: メチル(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)アセタート

メチル(2-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル)アセタート (1.40 g, 6.15 mmol) のメタノール (30 mL) 中の溶液を2個の20 mL マイクロ波バイアルに分けた。各バイアルに炭酸カリウム (2×850 mg) を加えた。それぞれを、マイクロ波中、130℃で60分間加熱し、この時点で、HPLC/MS は、出発原料が残っておらず、生成物が全て酸に加水分解したことを示した。減圧下でほとんどのメタノールを除去し、残渣を水で希釈し、2 M HCl で酸性にし、混合物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を 1:1 メタノール:ジクロロメタン (50 mL) に溶解し、エーテル中の 2 M トリメチルシリルジアゾメタンを、任意の酸の再エステル化に対して黄色が持続するまで加えた。酢酸により過剰のジアゾメタンをクエンチし、混合物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40% DCM/ヘキサン~100% DCM) により、メチル(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)アセタートを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 7.139 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.468 (d, J = 8.0, 1H).

20

30

【0294】

工程D: 2-(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)エタノール

メチル(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)アセタート (200 mg, 0.835 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、2 M 水素化ホウ素リチウム (0.835 mL, 1.67 mmol) を加え、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をエーテルで希釈し、2 N HCl を含む水中で反応を停止した。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。生成物の混合物を MPLC (40+S; 20~60% 酢酸エチル/ヘキサン) により分離し、標題の生成物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.927 (s, 1H), 7.536 (s, 1H).

40

【0295】

工程E: 2-(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)エチルメタンスルホナート

2-(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)エタノール (205 mg, 0

50

． 969 mmol)、DIPEA (0.846 mL、4.84 mmol) 及びピリジン (0.0780 mL、0.969 mmol) のDCM (3 mL) 中の溶液を、塩化メシル (0.110 mL、1.42 mmol) を滴下して処理した。反応物を2時間攪拌し、DCMで希釈し、クエン酸水溶液で2回洗浄し、次いで、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (20～50%酢酸エチル／ヘキサン) により精製し、標題の中間体を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.99 (s, 3H), 3.24 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.962 (s, 1H), 7.563 (s, 1H)。

【0296】

工程F：(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) エチレン

2-(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) エチルメタンスルホナート (274 mg、0.945 mmol) のDCM (4 mL) 中の溶液を、DBU (0.712 mL、4.73 mmol) で処理し、50℃で3時間、次いで室温で12時間攪拌した。TLC (50%酢酸エチル／ヘキサン) は、生成物についての、より速く強いUVバンドへの完全な変換を示した。次いで、反応物をDMC及びクエン酸水溶液で希釈し、混合物をDCMで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (10～20%酢酸エチル／ヘキサン) により精製し、標題の中間体を得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.98 (s, 3H), 5.59 (d, J=11 Hz, 1H), 5.86 (d, J=17.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11, 17.4 Hz, 1H), 7.115 (s, 1H), 7.557 (s, 1H)。

【0297】

工程G：(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) エチレンオキシド

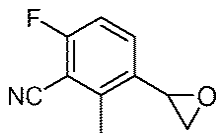
(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) エチレン (130 mg、0.671 mmol) のDCM (6 mL) 中の溶液を、85%mCPBA (226 mg、1.10 mmol) で処理し、室温で5時間攪拌し、別のmCPBA (115 mg) を加えた。反応物を室温で更に16時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、いくらかの亜硫酸水素ナトリウムを含む飽和炭酸水素ナトリウムと一緒に攪拌した。次いで、混合物をDCMで2回抽出し、有機層を別の炭酸水素ナトリウムの一部及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、標題の粗エポキシドを得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.67 (dd, J=2.6, 5.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J=4.1, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (dd, J=2.5, 3.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.564 (s, 1H)。

【0298】

中間体27

【0299】

【化66】



【0300】

6-フロオロ-2-メチル-3-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

工程A：3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル

2-フルオロ-6-メチルベンゾニトリル (5.0 g、37 mmol) の濃H₂SO₄ 100 mL中の冷却 (0℃) 溶液に、NBS (6.93 g、38.9 mmol) を加えた。0℃で混合物を3時間攪拌し、氷水 (1 L) に注ぎ入れた。溶液をEtOAc (200 mL) で3回抽出し、一緒にした有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精

10

20

30

40

50

製し、3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルベンゾニトリルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.71~7.74 (m, 1H), 6.95 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

【0301】

工程B: 3-エテニル-6-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル

3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル (8.8 g, 41 mmol)、トリブチル(ビニル)スズ (14.3 g, 45.2 mmol)、 LiCl (5.20 g, 123 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.3 g, 2.0 mmol) の混合物を、トルエン (200 mL) 中、 N_2 雰囲気下、100~110℃で一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-エテニル-6-フルオロ-2-メチルベンゾニトリルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.54~7.58 (m, 1H), 6.95 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.73~6.81 (m, 1H), 5.54 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

【0302】

工程C: 6-フルオロ-2-メチル-3-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

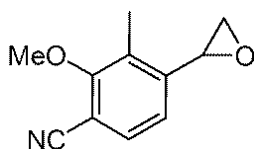
3-エテニル-6-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル (6.05 g, 37.6 mmol) の DCM 200 mL 中の冷却 (0℃) 溶液に、 mCPBA (15.30 g, 85% 純度、75.16 mmol) を加えた。次いで、混合物を室温で12時間攪拌し、 DCM (300 mL) で希釈し、飽和 Na_2SO_3 (4×300 mL) 及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、6-フルオロ-2-メチル-3-オキシラン-2-イルベンゾニトリルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.41~7.44 (m, 1H), 7.02 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 3.16~3.19 (m, 1H), 2.60~2.62 (m, 4H).

【0303】

中間体28

【0304】

【化67】



【0305】

3-メチル-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

工程A: 4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル

-78℃で、 Ar 雰囲気下、 DIPA (12.1 g, 0.120 mmol) の無水 THF 20 mL 中の溶液に、2.5 M の $n\text{-BuLi}$ (44 mL, 0.11 mmol) を滴下して加え、次いで、反応物を0℃まで加温した。1時間攪拌した後、-78℃で、 Ar 雰囲気下、溶液を、4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル (20 g, 0.1 mmol) の無水 THF 200 mL 中の溶液に加え、混合物を3時間攪拌し、次いで、 MeI (15.6 g, 0.110 mmol) を一度に加え、混合物を更に30分間攪拌した。次いで、 NH_4Cl 水溶液により反応を停止し、 EtOAc (200 mL×3) で抽出した。一緒にした有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥し、褐色の油状物質に濃縮し、シリカゲルカラムにより精製し、4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリルを得た。

【0306】

工程B: 4-ブロモ-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

ナトリウム (3.00 g, 130 mmol) を、80 mL のメタノールに一度に加え、混合物をナトリウムが完全に溶解するまで20分間攪拌した。次いで、4-ブロモ-2-フルオロ-3-メチルベンゾニトリル (8.00 g, 37.3 mmol) を加え、溶液を

10

20

30

40

50

4時間還流し、冷却した。反応混合物を氷／水（300 mL）に注ぎ入れ、得られた沈殿をろ過により集めた。得られた固体を、40℃、減圧下で乾燥し、4-ブロモ-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0307】

工程C：4-エテニル-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

4-ブロモ-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル（8.10 g、35.8 mmol）、カリウムビニルトリフルオロボラート（6.24 g、46.6 mmol）及びPdCl₂(dppf)₂（0.55 g、0.70 mmol）の混合物を、160 mLのEtOH及び40 mLのTEA中、Ar雰囲気下で4時間還流した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc=20：1）により精製し、4-エテニル-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 5.70 (d, J=17.6 Hz, 1H), 5.45 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0308】

工程D：3-メチル-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

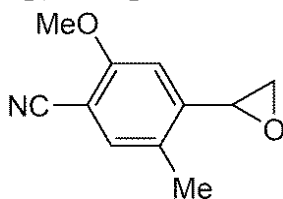
4-エテニル-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル（3.90 g、22.5 mmol）及びmCPBA（85%、11.7 g、67.6 mmol）の混合物を、300 mLのDCM中、室温で120時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、飽和NaHCO₃（50 mL）、飽和Na₂SO₃（50 mL）、5%NaOH（50 mL×2）及び食塩水（50 mL）で連続的に洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc=20：1）により精製し、3-メチル-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.95-3.97 (m, 4H), 3.17-3.19 (m, 1H), 2.60-2.62 (m, 1H)。

【0309】

中間体29

【0310】

【化68】



【0311】

5-メチル-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

工程A：4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルベンズアルデヒド

-5℃で、2-メトキシ-5-メチルフェノール（50.0 g、362 mmol）のCH₂Cl₂（1000 mL）中の溶液に、塩化チタン（IV）（80.0 mL、724 mmol）（添加の間、内部温度を0℃未満に維持する）及びジクロロメチルメチルエーテル（52.9 mL、593 mmol）をシリンジを通してゆっくりと加えた。室温で3時間攪拌した後、混合物を氷水に注ぎ入れた。得られた沈殿をろ過により集め、次いで、EtOAc及びEt₂Oで洗浄し、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルベンズアルデヒドを得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) (M+1)⁺=167.0; t_R=2.50

06分.

【0312】

工程B：4-ホルミル-2-メトキシ-5-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホナート

室温で、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メチルベンズアルデヒド (20.0 g、122 mmol) のDMF (200 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (33.3 g、241 mmol) 及び4-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルホナート (49.0 g、181 mmol) を加え、反応混合物を8時間攪拌した。反応混合物にEtOAc (600 mL) を加え、有機層を水で3回洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いで、粗化合物を、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9→3:7) により精製し、4-ホルミル-2-メトキシ-5-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホナートを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) [M+1]⁺ = 298.97; t_R = 3.44分.

10

【0313】

工程C：4-ホルミル-2-メトキシ-5-メチルベンズニトリル

4-ホルミル-2-メトキシ-5-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホナート (35.0 g、117 mmol)、シアン化亜鉛 (55.1 g、469 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (20.34 g、17.60 mmol) の混合物を、DMF (300 mL) 中、110℃、窒素雰囲気下で8時間攪拌した。反応混合物にEtOAcを加え、有機層を水で2回洗浄し、乾燥し、ろ過し、濃縮した。次いで、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 3:7) により精製し、4-ホルミル-2-メトキシ-5-メチルベンズニトリルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 10.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) [M+1]⁺ = 176.06; t_R = 2.71分.

20

【0314】

工程D：2-メトキシ-5-メチル-4-(オキシラン-2-イル)ベンズニトリル

NaH (1.20 g、30.0 mmol) のTHF (300 mL) 中の溶液に、ヨウ化トリメチルスルホニウム (8.74 g、42.8 mmol) のDMSO (80 mL) 中の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を、N₂ 雰囲気下、0℃で20分間攪拌した。4-ホルミル-2-メトキシ-5-メチルベンズニトリル (5.00 g、28.5 mmol) のTHF (60 mL) 中の溶液を加えた。得られた反応混合物を、N₂ 雰囲気下、0℃で1時間攪拌し、次いで、徐々に室温まで加温し、その温度で12時間攪拌した。TLC (25%酢酸エチル/ヘキサン) により示されるように、出発原料は消費された。反応混合物を0℃まで冷却し、水を滴下して加えて反応を停止した。混合物を酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。一緒にした有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10~30% EtOAc-ヘキサン) により精製し、2-メトキシ-5-メチル-4-(オキシラン-2-イル)ベンズニトリルを得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.35 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) [M+1]⁺ = 190.0; t_R = 2.85分.

30

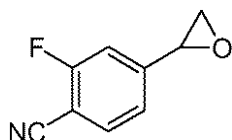
40

【0315】

中間体30

【0316】

【化 6 9】



【0317】

2-フルオロ-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

工程A：(4-シアノ-3-フルオロフェニル)酢酸

窒素雰囲気下、無水ジイソプロピルアミン (16.5 g、163 mmol) の無水 THF (150 mL) 中の溶液を -78°C のドライアイス/アセトン槽で冷却し、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.50 M、65.2 mL) をゆっくりと加えた。得られた溶液を室温まで 10 分間かけて加温し、次いで、再度 -78°C まで冷却した。HMPA (30.0 mL、168 mmol)、次いで、2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル (20.0 g、148 mmol) の無水 THF 50 mL 中の溶液を加えた。 -78°C で 2 時間攪拌した後、溶液に 20 分間、 CO_2 を吹き込み、次いで、混合物をゆっくりと 0°C まで加温した。次いで、1 N HCl を pH = 2 になるまで加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、(4-シアノ-3-フルオロフェニル)酢酸を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.58~7.61 (m, 1H), 7.19~7.21 (m, 2H), 3.72 (s, 2H).

【0318】

工程B：2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル

(4-シアノ-3-フルオロフェニル)酢酸 (25.6 g、143 mmol) の無水 THF 150 mL 中の溶液を氷/水で冷却し、 $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ (10 M、15.7 mL、157 mmol) をゆっくりと加えた。反応物を室温まで加温し、一晩攪拌した。MeOH により混合物の反応を停止し、濃縮して乾燥した。残渣を水及び EtOAc で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.52~7.56 (m, 1H), 7.11~7.15 (m, 2H), 3.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H).

【0319】

工程C：2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート

0°C で、2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル (22.5 g、136 mmol) 及び MsCl (23.3 g、205 mmol) の無水 DCM 200 mL 中の溶液に、TEA (27.5 g、273 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥した。残渣を 300 mL の EtOAc に溶解し、1 N HCl 及び食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、粗 2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナートを得た。MS m/z 244 ($M+1$)⁺.

【0320】

工程D：4-エテニル-2-フルオロベンゾニトリル

0°C で、2-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート (35.0 g、144 mmol) 及びトリエチルアミン (50 mL) の DCM (200 mL) 中の溶液に DBU (50 mL) を滴下して加えた。室温で一晩攪拌した後、溶液を DCM で希釈し、1 N HCl 及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-エテニル-2-フルオロベンゾニトリルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.53~7.57 (m, 1H), 7.20~7.26 (m, 2H), 6.64~6.71 (m, 1H), 5.48~5.90 (m, 2H).

【0321】

工程 E：2-フルオロ-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

0℃で、4-エチル-2-フルオロベンゾニトリル(18.0g、122mmol)のDCM 200mL中の溶液に、mCPBA(74.8g、367.347mmol)をゆっくりと一度に加えた。混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。溶液を、KI紙が色を変化させなくなるまでNa₂SO₃水溶液で洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-フルオロ-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.59~7.62(m, 1H), 7.12~7.22(m, 2H), 3.89~3.91(m, 1H), 3.20~3.22(m, 1H), 2.72~2.74(m, 1H).

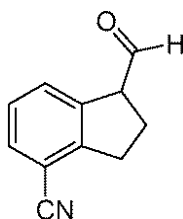
10

【0322】

中間体 31

【0323】

【化70】



20

【0324】

1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル工程 A：1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

4-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(1.00g、4.74mmol)のDMF 5mL中の溶液に、Zn(CN)₂(556mg、4.74mmol)及びPd(PPh₃)₄(77mg、0.14mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波照射下、165℃で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、粗化合物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製し、1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを得た。

【0325】

30

工程 B：(1E)-1-[(メチルオキシ)メチリデン]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

0℃で、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(2mL、4mmol、THF中2M)を、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(1.47g、4.29mmol)の無水THF(20mL)中の攪拌された懸濁液に35分間かけて加え、そして、1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(450mg、2.86mmol)のTHF(10mL)中の溶液を10分間かけて加えた。混合物を0℃で2時間、室温で1時間攪拌した。水を加え、混合物をEtOAc及び食塩水で分配した。有機層を乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取用TLC(PE:EtOAc=10:1)により精製し、(1E)-1-[(メチルオキシ)メチリデン]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00(d, J=8.3Hz, 0.4H), 7.42(d, J=8.3Hz, 0.6H), 7.30-7.40(m, 1H), 7.18-7.22(m, 1H), 6.70(s, 0.6H), 6.22(s, 0.4H), 3.72(s, 3H), 3.15(t, J=5.7Hz, 2H), 2.70-2.82(m, 2H).

40

【0326】

工程 C：1-ホルミル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

-78℃で、N₂雰囲気下、(1E)-1-[(メチルオキシ)メチリデン]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(250mg、1.05mmol)のDCM(5mL)中の溶液にBBr₃を滴下して加えた。次いで、混合物をこの温度で3

50

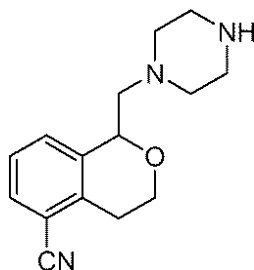
時間攪拌した。氷－飽和 NaHCO_3 溶液に注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、粗1－ホルミル－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－4－カルボニトリルを得（150mg、粗製）、これは次の工程で直接用いた。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ ppm 9.72（s，1H），7.54（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，2H），7.34（t， $J=7.6\text{Hz}$ ，1H），3.76（s，1H），3.18－3.24（m，2H），2.42－2.58（m，2H）。

【0327】

中間体32

【0328】

【化71】



【0329】

1－（ピペラジン－1－イルメチル）－3，4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－5－カルボニトリル

工程A：2－（2－ブロモフェニル）エタノール

（2－ブロモフェニル）酢酸（100g、0.46mmol）の無水THF（2L）中の溶液に、 NaBH_4 （29g、0.77mol）を一度に加えた。内容物を0℃に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （123mL、0.77mol）を1時間かけて滴下して加えた。混合物を25℃まで加温し、16時間攪拌した。反応物を0℃まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて慎重に反応を停止した。内容物を3時間攪拌し、次いで、 EtOAc で抽出した。有機層を乾燥し、濃縮し、2－（2－ブロモフェニル）エタノールを得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ 7.54～7.56（m，1H），7.23～7.28（m，2H），7.07～7.11（m，1H），3.88（s， $J=6.6\text{Hz}$ ，2H），3.03（t， $J=6.8\text{Hz}$ ，2H）。

【0330】

工程B：メチル5－ブロモ－3，4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－カルボキシラート

2－（2－ブロモフェニル）エタノール（20g、0.1mol）及びエチルビス（エチルオキシ）アセタート（21.1g、0.12mol）の CH_3NO_2 120mL中の氷冷した混合物に、 TiCl_4 （76g、0.4mol）を10分間かけて加えた。10分間攪拌した後、氷浴を除去し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を氷／1N HCl に注ぎ入れた。DCMで抽出し、1N HCl 及び食塩水で逆洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物メチル5－ブロモ－3，4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－カルボキシラートを得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ 7.42～7.47（m，1H），7.29（d， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H），7.02（t， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H），5.22（s，1H），4.16～4.26（m，3H），3.95～4.01（m，1H），3.46～3.63（m，1H），2.99～3.03（m，1H），1.24（t， $J=8.0\text{Hz}$ ，3H）。

【0331】

工程C：5－ブロモ－3，4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－カルボン酸

メチル5－ブロモ－3，4－ジヒドロ－1H－イソクロメン－1－カルボキシラート（12.1g、42.4mmol）の $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ （2／2／1） 200m

10

20

30

40

50

L中の溶液に、LiOH・H₂O（5.34g、0.127mol）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣に100mLの水を加え、エーテルで抽出した。次いで、水浴中で、水層を4N HClでpH=4~5まで酸性にし、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸を得た。

¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.41~7.47（m, 2H）, 7.05（t, J=8.0Hz, 1H）, 5.27（s, 1H）, 4.19~4.25（m, 1H）, 3.95~4.00（m, 1H）, 2.80（t, J=6.0Hz, 2H）。

【0332】

工程D：5-ブロモ-N-メチル-N-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシアミド

10

5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸（9.10g、35.4mmol）及びCDI（4.14g、42.5mmol）の混合物を、無水DCM200mL中、室温で30分間攪拌し、次いで、O,N-ジメチル-ヒドロキシルアミン（5.99g、42.5mmol）を加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-N-メチル-N-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシアミドを得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.40（d, J=8.0Hz, 1H）, 6.99（t, J=8.0Hz, 1H）, 6.93（d, J=8.0Hz, 1H）, 5.63（s, 1H）, 4.23~4.28（m, 1H）, 3.87~3.92（m, 1H）, 3.71（s, 3H）, 3.19（s, 3H）, 2.71~2.87（m, 2H）。

20

【0333】

工程E：5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド

5-ブロモ-N-メチル-N-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシアミド（3.0g、10mmol）の無水THF60mL中の溶液を-30℃まで冷却し、次いでDIBAL-H（20mmol）を加えた。混合物を-30℃で1時間攪拌した。水で反応を停止し、DCMで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒドを更に精製することなく次の工程で用いた。

30

【0334】

工程F：1,1-ジメチルエチル-4-〔（5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル）メチル〕ピペラジン-1-カルボキシラート

5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド（1.62g、6.72mmol）、アミン（1.25g、6.72mmol）及びNaBH（OAc）₃（7.12g、33.6mmol）の無水DCM50mL中の溶液を、室温で一晩攪拌した。反応混合物に50mLのDCMを加え、食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1,1-ジメチルエチル-4-〔（5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル）メチル〕ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ 7.43（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.14（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.04（t, J=8.0Hz, 1H）, 4.90（d, J=8.0Hz, 1H）, 4.15~4.21（m, 1H）, 3.71~3.77（m, 1H）, 3.48~3.49（m, 4H）, 3.36（t, J=4.0Hz, 1H）, 2.76~2.81（m, 2H）, 2.50~2.54（m, 4H）, 2.41（s, 1H）, 1.45（s, 9H）。

40

【0335】

工程G：1,1-ジメチルエチル-4-〔（5-シアノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル）メチル〕ピペラジン-1-カルボキシラート

1,1-ジメチルエチル-4-〔（5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメ

50

ン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラート(210mg、0.51mmol)、Pd(PPh₃)₄(118mg、0.100mmol)及びZn(CN)₂(120mg、1.0mmol)の無水DMF10mL中の溶液を、N₂雰囲気下、2時間、120℃にした。室温まで冷却した後、混合物をEtOAc及び水で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCで精製し、1,1-ジメチルエチル4-[(5-シアノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0336】

工程H: 1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル

10

1,1-ジメチルエチル4-[(5-シアノ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラート(150mg、0.42mmol)のDCM10mL中の溶液に、4N HCl/ジオキサン5mLを加え、混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリルを得た。¹H-NMR(400MHz, MeOD) δ 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.11~4.17(m, 1H), 3.82~3.88(m, 9H), 3.55~3.61(m, 2H), 2.87~2.99(m, 2H)。

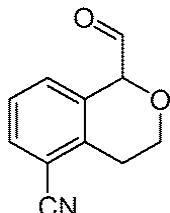
【0337】

20

中間体33

【0338】

【化72】



【0339】

30

1-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル

工程A: 2-(2-ブロモフェニル)エタノール

(2-ブロモフェニル)酢酸(100g、0.46mmol)の無水THF(2L)中の溶液に、NaBH₄(29g、0.77mol)を一度に加えた。内容物を0℃まで冷却し、BF₃·Et₂O(123mL、0.770mol)を1時間かけ、滴下して加えた。混合物を25℃まで加温し、16時間攪拌した。反応物を0℃まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて慎重に反応を停止した。内容物を3時間攪拌し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮し、2-(2-ブロモフェニル)エタノールを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.54~7.56(m, 1H), 7.23~7.28(m, 2H), 7.07~7.11(m, 1H), 3.88(s, J=6.6Hz, 2H), 3.03(t, J=6.8Hz, 2H)。

40

【0340】

工程B: 5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸

2-(2-ブロモフェニル)エタノール(40g、0.2mol)及びグリオキシル酸(16g、0.22mol)のトリフルオロ酢酸100mL中の溶液を一晩還流した。溶媒を濃縮した。水及び水酸化アンモニウムを残渣に加え、溶液のpHを7以上に調整した。溶液をジエチルエーテルで抽出し、1M HClで水層のpHを約3に調整し、次いで、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。残渣の精製なしで、5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸を得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.52(d, J=7.6Hz, 1H), 7.12(t,

50

J = 7.8 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.27~4.33 (m, 1H), 3.99~4.06 (m, 1H), 2.87~2.89 (m, 2H).

【0341】

工程C: (5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル) メタノール

0℃で、5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸 (0.500 g、1.94 mmol) のTHF 1 mL中の溶液に、BH₃・THF (3.88 mL、3.88 mmol) を滴下して加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。水及び飽和水酸化ナトリウム (1N、2 mL) で反応を停止した。内容物を3時間攪拌し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮し、(5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル) メタノールを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97~7.04 (m, 2H), 4.75~4.77 (m, 1H), 3.88~3.92 (m, 1H), 3.73~3.79 (m, 2H), 2.71~2.86 (m, 2H).

10

【0342】

工程D: 1-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル

(5-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル) メタノール (390 mg、1.6 mmol)、Zn(CN)₂ (113 mg、0.960 mmol)、TMEDA (0.37 mg)、キサントホス (4.6 mg) 及びPd(dba)₃ (2.6 mg) の混合物を、無水DMF中、100℃で10分間マイクロ波照射した。水で反応を停止し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を分取用HPLCにより精製し、1-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリルを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.49~7.50 (m, 1H), 7.24~7.48 (m, 2H), 4.76~4.78 (m, 1H), 4.17~4.22 (m, 1H), 3.76~3.95 (m, 3H), 3.01~3.09 (m, 1H), 2.89~2.95 (m, 1H).

20

【0343】

工程E: 1-ホルミル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル

0℃で、1-(ヒドロキシメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル (0.16 g、0.85 mmol) のDCM 4 mL中の溶液に、デスマーチン試薬 (0.72 g、1.7 mmol) を一度に加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、1-ホルミル-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリルを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 7.93~7.95 (m, 1H), 7.64~7.68 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.03~4.09 (m, 2H), 2.99~3.04 (m, 2H).

30

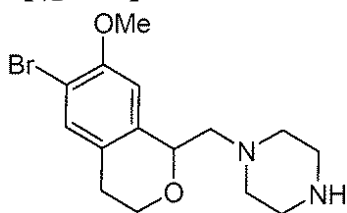
【0344】

中間体34

【0345】

【化73】

40



【0346】

1-{[6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル} ピペラジン

工程A: 2-[3-ブロモ-4-(メチルオキシ)フェニル] エタノール

50

0℃で、[3-ブロモ-4-(メチルオキシ)フェニル]酢酸(10.0g、40.8mmol)の無水THF(50mL)中の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (5.3mL、53mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で3時間撹拌した。次いで、ガスの発生が減少するまで混合物をMeOHで処理し、次いで減圧下で濃縮した。次いで、残渣を水及びEtOAcで分配した。有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、粗2-[3-ブロモ-4-(メチルオキシ)フェニル]エタノールを得、これは更に精製することなく次の工程で用いた。

【0347】

工程B：メチル6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシラート

10

2-[3-ブロモ-4-(メチルオキシ)フェニル]エタノール(9.5g、41mmol)及びエチルビス(エチルオキシ)アセタート(8.7g、48mmol)の CH_3NO_2 60mL中の氷冷した混合物に、 TiCl_4 (31.2g、169mmol)を20分間かけて加えた。10分間撹拌した後、氷浴を除去し、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、氷/1N HClに注ぎ入れた。DCMにより抽出し、1N HCl及び食塩水により逆洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシラートを得た。

【0348】

工程C：6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸

20

6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシラート(12g、38mmol)のMeOH/THF/ H_2O (2/2/1) 50mL中の溶液にLiOH・ H_2O (4.79g、114mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣に水50mLを加え、混合物をエーテルで抽出した。4N HClにより水層をpH=3まで水槽中で酸性にし、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸を得た。

【0349】

30

工程D：6-ブロモ-N-メチル-N,7-ビス(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキサミド

6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸(5.9g、21mmol)及びCDI(4.0g、25mmol)の混合物を、無水DCM 60mL中、室温で0.5時間撹拌し、次いで、O,N-ジメチル-ヒドロキシルアミン(2.4g、25mmol)を加えた。得られた混合物を一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣をカラムにより精製し、6-ブロモ-N-メチル-N,7-ビス(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキサミドを得た。

【0350】

40

工程E：6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド

6-ブロモ-N-メチル-N,7-ビス(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキサミド(800mg、2.4mmol)の無水THF 20mL中の溶液を-78℃に冷却し、次いでDIBAL-H(4.8mL、4.8mmol、1M)を加えた。混合物を-78℃で1時間撹拌した。水で反応を停止し、DCMで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒドを更に精製することなく用いた。

【0351】

50

工程 F：1，1-ジメチルエチル 4- { [6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボキシラート
6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド (700 mg、2.6 mmol) の DCM 20 mL 中の溶液に、1，1-ジメチルエチルピペラジン-1-カルボキシラート (481 mg、2.60 mmol) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.7 g、12 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を DCM で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC により精製し、1，1-ジメチルエチル 4- { [6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

10

【0352】

工程 G：1- { [6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル} ピペラジン

1，1-ジメチルエチル 4- { [6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-カルボキシラート (150 mg、0.34 mmol) の DCM 5 mL 中の溶液に、TFA 5 mL を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を濃縮し、1- { [6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3，4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル} ピペラジンを次の工程で直接用いた。

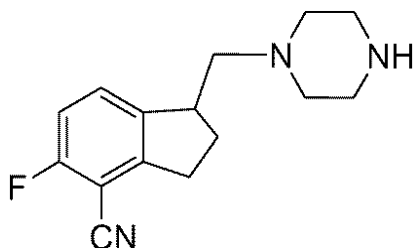
【0353】

20

中間体 35

【0354】

【化74】



30

【0355】

5-フルオロ-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

工程 A：3-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパン酸

2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゼン (2.0 g、7.5 mmol) 及び攪拌子を入れたフラスコに、ジメチルマロナート (20.0 mL、174 mmol) を加えた。氷浴中、溶液を 0℃ まで冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (0.597 g、14.9 mmol) を少しずつ慎重に加えた。添加した時、反応物を更に 30 分攪拌した。 NH_4Cl により反応を停止し、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸 (50 mL) に溶解した。この溶液に、HCl (50 mL、330 mmol) を加え、反応物を還流して 16 時間加熱した。LC による分析は、所望の酸が生成したことを示した。ほとんどの溶媒をロータリーエバポレータにより除去した。残存する溶液を水 50 mL で希釈し、エーテル (50 mL × 3) で抽出した。抽出物を一緒にし、1N NaOH (50 mL × 2) で洗浄した。この時点で、酸は塩として水溶液中にある。水性の洗浄液と一緒にし、酸性にし、DCM (100 mL × 2) で逆抽出した。抽出物を一緒にし、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、3-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)プロパン酸を得た。

40

【0356】

工程 B：4-ブロモ-5-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

PPA (20 mL) 及び攪拌子を入れたフラスコを 90℃ で加熱した。3-(2-ブロ

50

モ-3-フルオロフェニル)プロパン酸(2.0g)を混合物に入れた。反応混合物を100℃に加熱し、全ての固体をゆっくりと溶解した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、多少のふわふわした固体が沈殿した。固体をろ過により集め、4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンを得た。LC-MS M+1(計算値 229, 実測値 229)。

【0357】

工程C: 5-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(500mg、2.2mmol)及び攪拌子を入れたマイクロ波チューブに、Pd₂(dba)₃(40.0mg、0.044mmol)、S-ホス(45mg、0.11mmol)、シアニ化亜鉛(333mg、2.84mmol)、DMF(15mL)及び水(0.15mL)を加えた。チューブを密封し、窒素で3回パージした。次いで、マイクロ波反応器中、反応物を175℃で3分間加熱した。TLCは、少量のジメチルアニリン付加物と共に所望の生成物が生成したことを示した。粗生成物混合物をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカに吸着させ、MPLCにより精製した。溶媒を除去した後、5-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを集めた。LC-MS M+1(計算値 176.05, 実測値 276.17)。

【0358】

工程D: 5-フルオロ-1-メチリデン-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

臭化メチルトリフェニルホスフィン(816mg、2.28mmol)をTHF(10mL)に溶解し、-20℃の冷却槽に投入した。次いで、混合物をn-ブチルリチウム(913μL、2.28mmol)で処理し、-20℃で20分間攪拌した。次いで、混合物に、カニューレを通して5-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(200mg、1.14mmol)を加え、次いで-20℃で20分間攪拌し; LC並びにTLC(ヘキサン/EtOAc=1/0.3)は、反応が半分完了したことを示した。混合物にNH₄Clを注ぎ込み、溶液を分液ロートに移し、EtOAcで希釈し、NH₄Cl、NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、残渣をシリカゲルに吸収させ、ヘキサン/EtOAc(1/0.3)の溶媒系を用いたシリカカラムにより分離し、5-フルオロ-1-メチリデン-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを得た。LC-MS (IE, m/z): 174 [M+1]⁺; t_R=2.10分。

【0359】

工程E: 5-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

0℃で、THF(6mL)中の5-フルオロ-1-メチリデン-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(100mg、0.577mmol)をボランテトラヒドロフラン(1M、0.751mL、0.751mmol)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し; LC分析は出発原料が消費されたことを示した。混合物に、過酸化水素(0.083mL、0.81mmol)及び2M NaOH(0.404mL、0.808mmol)の組合せを加えた。次いで、得られた混合物を2時間攪拌した。LC分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルに吸収させ、ヘキサン/EtOAc(1/1)の溶媒系を用いる分離のためのシリカカラムに乗せ、所望の生成物、5-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを得た。

【0360】

工程F: 1,1-ジメチルエチル-4-[(4-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジヒド

ロー1H-インデン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラート

DCM (4 mL) 中の5-フルオロ-1-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (0.055 g, 0.29 mmol) を、攪拌子を含むフラスコに加え; フラスコを、0℃の冷却槽に置いた。次いで、混合物にデスマーチンペルヨージナン (0.183 g, 0.431 mmol) を加え、得られた溶液を2時間攪拌し; LC分析は、反応が完了したことを示した。次いで、混合物にDCM (10 mL) 及びNa₂S₂O₃水溶液 (10 mL) を加え、次いで、混合物を2時間攪拌した。有機層を分離し、水層をDCMで抽出し、NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し; 得られた有機残渣 (0.060 g, 0.13 mmol) をMeOH (10 mL) に溶解した。この溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート (0.118 g, 0.634 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.199 g, 3.17 mmol) 及び数滴のAcOHを加えた。次いで、反応混合物を、N₂雰囲気下、一晩攪拌した。LC分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して乾燥し、EtOAcに再溶解し、NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルに吸収させ、MeOH中の5%DCMの溶媒系を用いる分離のためのシリカカラムに乗せ、所望の生成物、1,1-ジメチルエチル-4-[(4-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。LC-MS (IE, m/z): 360 [M+1]⁺; t_R = 2.55分。

【0361】

工程G: 5-フルオロ-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

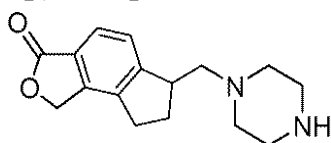
室温で、1,1-ジメチルエチル-4-[(4-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラート (0.060 g) のDCM (2 mL) 中の溶液に、4N HCl (2 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。ロータリーエバポレータにより溶媒を除去し、残渣をNaHCO₃水溶液に再溶解した。溶液をIPA-CHCl₃ (3:1) で2回 (各50 mL) 抽出した。抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、5-フルオロ-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリルを得た。LC-MS (IE, m/z): 260 [M+1]⁺。

【0362】

中間体36

【0363】

【化75】



【0364】

6-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,6,7,8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4,5-c]フラン-3-オン

工程A: メチル3-ブロモ-2-ブタ-3-エン-1-イルベンゾアート

-78℃で、n-BuLi及びi-Pr₂NHから新たに調製したLDA (42 mmol) を入れたフラスコに、3-ブロモ-2-メチル安息香酸 (3.0 g, 14 mmol) の溶液を滴下した。反応物はすぐに赤色になった。混合物を15分間攪拌した後、臭化アリル (8.4 g, 70 mmol) を反応物に滴下した。反応物を0℃まで加温した。1N HClで反応を停止し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。抽出物を一緒にし、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、淡黄色の油状物質を得た。油状物質をトルエン (30 mL) 及びメタノール (10 mL) に溶解し、過剰のTMSジアゾメタン (10 mL、エーテル中2.0 M) で処理した。TLCが、反応が起こったことを示

した時に、酢酸を用いて過剰のTMSジアゾメタンをクエンチした。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、メチル3-ブロモ-2-ブター3-エン-1-イルベンゾアートを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.12 (d, 17 Hz, 1H), 5.04 (d, $J=10\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.41 (m, 2H).

【0365】

工程B：メチル1-メチリデン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシラート

10

メチル3-ブロモ-2-ブター3-エン-1-イルベンゾアート (800 mg, 3.0 mmol) 及び攪拌子を入れたマイクロ波チューブに、酢酸パラジウム (II) (67 mg, 0.30 mmol)、トリフェニルホスフィン (310 mg, 1.19 mmol)、炭酸カリウム (2.46 g, 18.0 mmol) 及びアセトニトリル (20 mL) を加えた。反応チューブを密封し、溶液に窒素を3回パージし、マイクロ波装置内で、120°Cで10分間加熱した。TLCは、大きな青色のスポットを出発原料のすぐ下に示した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離した。LC-MS $M+1$ (計算値 189, 実測値 189).

【0366】

工程C：2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4-ジイルジメタノール

20

0°Cで、メチル1-メチリデン-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシラート (1.4 g, 7.4 mmol) のTHF (15 mL) 中の溶液に、ボランTHF錯体 (1.0 M, 9.7 mL, 9.7 mmol) を加えた。混合物を3時間攪拌した。反応物に2N水酸化ナトリウム (7.5 mL, 15 mmol) 及び30%過酸化水素 (1.7 mL, 15 mmol) を加えた。次いで、混合物を室温まで加温した。LC分析は、30分以内に反応が完了したことを示した。 NH_4Cl で反応物を中和し、EtOAcで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を除去した後、中間体、ヒドロキシエステル (1.1 g) を集めた。-78°Cで、ヒドロキシエステル (750 mg, 3.6 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に、DIBAL-H (18 mL, 18 mmol) を加えた。反応物を16時間攪拌し、ゆっくりと室温まで加温した。反応物をDCM (30 mL) で希釈し、ロシエル塩で処理した。分液ロートを用いて有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4-ジイルジメタノールを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.30 (m, 3H), 4.72 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).

30

【0367】

工程D：6-(ヒドロキシメチル)-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-インデン [4, 5-c] フラン-3-オン

40

0°Cで、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4-ジイルジメタノール (210 mg, 1.2 mmol) 及び攪拌子を入れたフラスコに、トリフルオロ酢酸タリウム (770 mg, 1.4 mmol) 及びTFA (2 mL) を加えた。混合物を16時間攪拌した。LCは、この時点で出発原料が残っていないことを示した。減圧下で揮発成分を除去し、残渣をDCMに溶解し、全てのTFAを共沸除去に影響させるために2回濃縮した。高真空下で20分間、残渣をポンプで排出し、塩化パラジウム (21 mg, 0.18 mmol)、塩化リチウム (75 mg, 1.8 mmol)、酸化マグネシウム (190 mg, 4.7 mmol) 及びMeOH (10 mL) をフラスコに加えた。混合物を、CO雰囲気下、2時間処理した。この混合物にDCM及びEtOAcを加え、全ての無機固体を沈殿させた。粗溶液をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を集め、シリカゲルに吸着させ、MP

50

LCにより精製し、6-(ヒドロキシメチル)-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4, 5-c]フラン-3-オンを得た。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.91 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.85 (dd, J=6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.14 (m, 1H).

【0368】

工程E: 3-オキソ-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-インデノ[4, 5-c]フラン-6-カルバルデヒド

6-(ヒドロキシメチル)-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4, 5-c]フラン-3-オン (55 mg, 0.27 mmol) のDCM (5 mL) 中の溶液にデスーマーチンペルヨードート (171 mg, 0.400 mmol) を加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。LC分析は、所望の生成物が生成し出発原料が残っていないことを示した。溶液をDCM (30 mL) で希釈し、そこにNa₂S₂O₃ (10%水溶液、15 mL) を加え、過剰のデスーマーチン試薬を消費した。2層に分離するまで混合物を攪拌した。底のDCM層を集め、Na₂CO₃水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3-オキソ-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-インデノ[4, 5-c]フラン-6-カルバルデヒドを得た。LC-MS (IE, m/z): 203 [M+1]⁺; t_R = 0.58 分。

【0369】

工程F: 1, 1-ジメチルエチル-4-[(3-オキソ-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-インデノ[4, 5-c]フラン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラート

前記で得られた3-オキソ-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-インデノ[4, 5-c]フラン-6-カルバルデヒドに、1-Bocピペラジン (110 mg, 0.59 mmol)、NaCNCH₃ (186 mg, 3.0 mmol)、MeOH (6 mL) 及び3滴の酢酸を加えた。次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。LC分析は、反応が完了したことを示した。次いで、粗溶液を濃縮して乾燥し、EtOAc (50 mL) に再溶解し、NaHCO₃ 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1, 1-ジメチルエチル-4-[(3-オキソ-3, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1H-インデノ[4, 5-c]フラン-6-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。LC-MS (IE, m/z): 373 [M+1]⁺; t_R = 2.51 分。

【0370】

工程G: 6-(ピペラジン-1-イルメチル)-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4, 5-c]フラン-3-オン

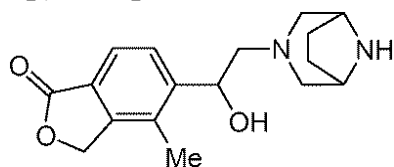
室温で、出発原料 (0.050 g) のDCM (2 mL) 中の溶液に4N HCl (2 mL) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。ロータリーエバポレータにより溶媒を除去し、残渣をNaHCO₃水溶液に再溶解した。溶液をIPA-CHCl₃ (3:1) で2回 (各50 mL) で抽出した。抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、6-(ピペラジン-1-イルメチル)-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4, 5-c]フラン-3-オンを得た。LC-MS (IE, m/z): 273 [M+1]⁺.

【0371】

中間体37A及び37B

【0372】

【化 7 6】



【0 3 7 3】

5- [2- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル) -1-ヒドロキシエチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

工程 A: 5- {1-ヒドロキシ-2- [8- (フェニルメチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル] エチル} -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (1.0 g、3.7 mmol) 及び 8- (フェニルメチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (748 mg、3.68 mmol) の混合物を、2 mL の DMSO 中、マイクロ波条件下 (150 °C)、1 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮した。残渣を TLC (MeOH/DCM = 1:15) により精製し、5- {1-ヒドロキシ-2- [8- (フェニルメチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル] エチル} -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンを得た。SFC キラルクロマトグラフィーにより 2 種の異性体を分離し、同じ MS m/z 393 (M+1)⁺ の 2 種の単一の異性体、異性体 A 及び異性体 B を得た。

【0 3 7 4】

工程 B: 5- [2- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル) -1-ヒドロキシエチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

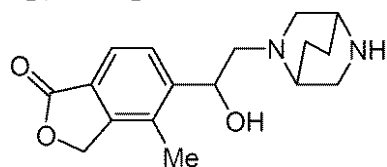
工程 A からの異性体 A (230 mg、0.585 mmol) の EtOAc 50 mL 中の溶液に、Pd/C 100 mg を加え、H₂ 雰囲気下、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を分取用 TLC (MeOH/DCM = 1:15) により精製し、5- [2- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル) -1-ヒドロキシエチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンの 1 種の異性体 (37A) を得た。MS m/z 303 (M+1)⁺。Ar 雰囲気下、工程 A からの異性体 B (210 mg、0.536 mmol) の EtOAc 50 mL の溶液に、Pd/C 100 mg を加え、H₂ 雰囲気下、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を分取用 TLC (MeOH/DCM = 1:15) により精製し、5- [2- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イル) -1-ヒドロキシエチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンの第二の異性体 (37B) を得た。MS m/z 303 (M+1)⁺。

【0 3 7 5】

中間体 38 (及び分離された異性体)

【0 3 7 6】

【化 7 7】



【0 3 7 7】

5- [2- (2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-イル) -1-ヒドロキシエチル] -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

工程A：1，1-ジメチルエチル5-〔2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1，3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-2-カルボキシラート

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(700mg、3.68mmol)及び1，1-ジメチルエチル2，5-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-2-カルボキシラート(748mg、3.68mmol)の混合物を、DMSO 2mL中、マイクロ波条件下(150℃)、1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。残渣をTLC(MeOH/DCM=1:15)により精製し、4種の異性体の混合物として1，1-ジメチルエチル5-〔2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1，3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-2-カルボキシラートを得、これをSFCキラルクロマトグラフィーにより分離し、同じMS m/z 403 (M+1)⁺を有する、4種のキラル異性体又はA、B、C及びDの異性体混合物を得た。

【0378】

工程B：5-〔2-(2，5-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタ-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

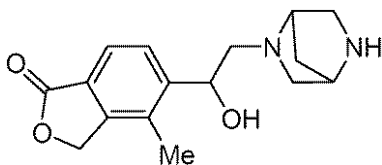
前記工程Aからの異性体A、B、C及びD(150~190mg)のDCM 5mL中の溶液に、TFA 5mLを加え、混合物を2時間攪拌し、濃縮した。次いで、残渣を20mLのCH₃CNに溶解し、500mgのNa₂CO₃を加えた。混合物を室温で攪拌し、次いでろ過した。ろ液を濃縮し、同じMS m/z 303 (M+1)⁺を有する、5-〔2-(2，5-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタ-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(38A、38B、38C及び38D)の対応する遊離アミンの単一の異性体を得た。

【0379】

中間体39

【0380】

【化78】



【0381】

5-〔2-(2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタ-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A：フェニルメチル-5-〔2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1，3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-カルボキシラート

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(700mg、3.68mmol)及びフェニルメチル2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-カルボキシラート(748mg、3.68mmol)の混合物を、2mLのDMSO中、マイクロ波条件下(150℃)で、1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。残渣をTLC(MeOH/DCM=1:15)により精製し、ラセミ生成物(950mg)を得、これを、SFCキラルクロマトグラフィーにより分離し、同じMS m/z 423 (M+1)⁺を有する、フェニルメチル-5-〔2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1，3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2，5-ジアザビシクロ〔

2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシラートの2種の異性体の混合物、異性体A及び異性体Bを得た。

【0382】

工程B: 5-[2-(2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

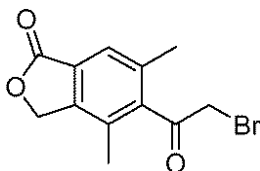
A r 雰囲気下、フェニルメチル-5-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシラートの異性体A (340mg, 0.804mmol) のEtOAc 50mL中の溶液にPd/C 100mgを加え、混合物を、H₂ 雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を分取用TLC (MeOH/DCM=1:15) により精製し、5-[2-(2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンの異性体Aを得た。MS m/z 289 (M+1)⁺. A r 雰囲気下、フェニルメチル-5-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシラートの異性体B (470mg, 1.114mmol) のEtOAc 50mLの溶液に、100mgのPd/Cを加え、H₂ 雰囲気下、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を分取用TLC (MeOH/DCM=1:15) により精製し、5-[2-(2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプター-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンの異性体Bを得た。MS m/z 289 (M+1)⁺.

【0383】

中間体40

【0384】

【化79】



【0385】

5-(プロモアセチル)-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A: 5-アセチル-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

攪拌子を含む20mLのマイクロ波チューブに、4, 6-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(中間体9からの合成、1.0g, 4.2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.240g, 0.207mmol)及びトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(2.20g, 6.22mmol)を加え;混合物に無水トルエン(18mL)を加え、チューブに蓋をし、脱気し、N₂をパージした。次いで、チューブを油浴内に置き、110℃で12時間加熱し;LCは、いくらかの生成物が形成されたことを示した。チューブを油浴から取り出し、室温まで冷却した。減圧下で溶液を濃縮して乾燥し、次いで、得られた残渣を4MHCl(10mL)で処理し;得られた溶液を室温で1時間攪拌し;LC分析は反応が完了したことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、残渣をDCMに再溶解し、シリカゲルに吸収させ、次いで、ヘキサン/EtOAc(1/1)の溶媒系を用いる分離のためのシリカカラムに乗せ;これにより、5-アセチル-4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(CDCl₃, 500MHz), δ7.645(s, 1H), 5.271(s, 2H), 2.558(s, 3H), 2.393(s, 3H), 2.623(s, 3H). LC-MS(IE, m/z): 205 [M+1]⁺; t_R=3.08分.

【0386】

工程B：5-（ブロモアセチル）-4，6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン

室温で、5-アセチル-4，6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン（370mg、1.8mmol）のTHF（4mL）中の溶液に二臭化銅（II）（486mg、2.20mmol）を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応物をEtOAc（100mL）で希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を除去した後、5-（ブロモアセチル）-4，6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オンを集めた。¹H-NMR（CDCl₃，500MHz），δ7.671（s，1H），5.286（s，2H），4.314（s，2H），2.414（s，3H），2.288（s，3H）

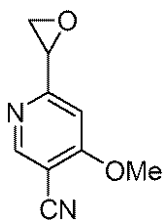
10

【0387】

中間体41

【0388】

【化80】



20

【0389】

4-メトキシ-6-（オキシラン-2-イル）ピリジン-3-カルボニトリル

工程A：5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリジン

0℃で、2-クロロ-4-メトキシピリジン（10.0g、69.7mmol）の硫酸50mL中の溶液にNBSを加えた。反応混合物を攪拌し、2時間かけて室温まで加温し、次いで60℃で5時間加熱した。次いで、室温まで冷却し、1N NaOHで中和し（pH約7）、水（50mL）で希釈し、水層を酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。有機層を水（2×50mL）、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥し、濃縮し、油状物質を得、これをクロマトグラフに付した。0～25% EtOAc／ヘキサンで溶出し、最終生成物を得た。¹H NMR（500MHz，DMSO-d₆），δ8.4（s，1H），7.29（s，1H），3.97（s，3H）；LC/MS（M+1）⁺=223.81；t_R=2.75分。

30

【0390】

工程B：6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル

5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシピリジン（5.0g、22.48mmol）のDMF（80mL）中の溶液を窒素で15分間パージした。この時点で、Zn（CN）₂（3.96g、33.7mmol）及びPd（Ph₃P）₄（2.60g、2.25mmol）を連続的に加えた。得られた懸濁液を、窒素雰囲気下、95℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過し、無機固体を除去した。溶媒（DMF）を蒸発させ、粗残渣を油状物質として得、これを、0～30%酢酸エチル／ヘキサンで溶出するシリカゲルにより精製し、生成物を得た。¹H NMR（500MHz，DMSO-d₆），δ8.69（s，1H），7.50（s，1H），4.04（s，3H）；LC/MS（M+1）⁺=168.96；t_R=2.05分。

40

【0391】

工程C：6-エテニル-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル

20mLのマイクロ波チューブに、6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル（200.0mg、1.2mmol）、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（II）のジクロロメタンとの錯体（97.0mg、0.12mmol）、カリウムビニルトリフルオロボラート（318.0mg、2.37mmol）及

50

びトリエチルアミン (0.33 mL、2.37 mmol) 及び EtOH (6 mL) を入れた。マイクロ波チューブの溶媒を排出し、窒素を充填し (2 回)、140 °C に加熱した。1 時間後、反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。抽出物を濃縮し、SiO₂ (溶離液として 0~30% EtOAc/ヘキサン) のカラムによりクロマトグラフ分析した。溶媒を蒸発させ、標題の化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 8.65 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (dd, J=10.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J=10.6 Hz, 1H) 4.05 (s, 3H); LC/MS (M+1)⁺=161.03; t_R=1.67 分。

【0392】

工程 D: 6-(2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル

6-エテニル-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル (80.0 mg、0.499 mmol) の 1, 4-ジオキサン (8 mL) 及び H₂O (4 mL) 中の溶液を、N-ブロモスクシンイミド (89.0 mg、0.499 mmol、1.0 当量) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を H₂O (8 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。一緒にした有機層を飽和 NaCl 水溶液 (1×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、油状物質を得、これを SiO₂ (溶離液として 0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製し、6-(2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリルを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 8.65 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.05 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (dd, J=4.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=6.1 Hz, 1H); LC/MS (M+1)⁺=240.89; t_R=1.31 分。

【0393】

工程 E: 4-メトキシ-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

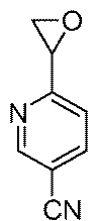
6-(2-ブロモ-1-ヒドロキシエチル)-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル (74.0 mg、0.288 mmol) の無水メタノール (7 mL) 中の溶液を、炭酸ナトリウム (61.0 mg、0.576 mmol、2.0 当量) で処理し、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣を EtOAc (30 mL) に溶解し、水及び食塩水で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥した後、有機層を除去し、残渣を SiO₂ (溶離液として 10~45% EtOAc/ヘキサン) により精製し、4-メトキシ-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 8.64 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.08 (dd, J=2.6 Hz, J=2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.26 (dd, J=4.6 Hz, J=5.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=2.2 Hz, J=2.4 Hz, 1H); LC/MS (M+1)⁺=177.11; t_R=1.68 分。

【0394】

中間体 42

【0395】

【化 81】



【0396】

6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

工程 A: 6-エテニルピリジン-3-カルボニトリル

6-ブロモピリジン-3-カルボニトリル (2.0 g、10.9 mmol) の EtOH (70 mL) 中の攪拌溶液に、ビス [(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとの錯体 (0.892 mg、0.10 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート (2.93 g、21.9 mmol)、トリエチルアミン (3.0 mL、21.9 mmol) 及び水 (0.5 mL) を加えた。反応混合物を還流して加熱した。逆相 HPLC-MS (1~2 時間) 及び TLC (溶離液: ヘキサン中 10% 酢酸エチル) での検出による反応完了により、反応物を室温まで冷却し、次いで水で希釈し、EtOAc で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。抽出物を濃縮し、SiO₂ (溶離液として 0~20% EtOAc/ヘキサン) のカラムによりクロマトグラフに付した。溶媒の蒸発により、6-エテニルピリジン-3-カルボニトリルを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ 8.85 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=10.8, Hz, 1H), 6.42 (d, J=17.4 Hz, 1H); LC/MS (M+1)⁺=131.06.

【0397】

工程 B: 6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

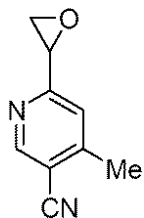
6-エテニルピリジン-3-カルボニトリル (0.742 g、5.70 mmol) の、比率 2:1 の H₂O:t-BuOH (30 mL) 中の溶液を、5 分間にわたって、N-ブロモスクシンイミド (1.07 g、5.99 mmol) で一度に処理し、40℃で 1 時間攪拌した。5℃まで冷却した後、反応物に水酸化ナトリウム (H₂O 5 mL 中、0.684 g、17.1 mmol) を滴下して加えることにより塩基性にし、更に 1 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を飽和 NaCl 水溶液 (1×30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、SiO₂ (溶離液として 0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製し、6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ 8.87 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.08 (dd, J=2.6 Hz, J=2.3 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.94 (m, 1H); LC/MS (M+1)⁺=147.09. エポキシドの分離を実施し (分取用 SFC、160 mL/分、SC-CO₂ 中 10% MeOH、AD-H)、異性体 A: (M+1)⁺=147.09、異性体 B: (M+1)⁺=147.09 を得た。

【0398】

中間体 43

【0399】

【化 82】



【0400】

4-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

6-クロロ-4-メチルピリジン-3-カルボニトリルから開始し、中間体 42 の合成について開示された方法に類似の方法で 4-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺=161.13.

【0401】

中間体 44

【0402】

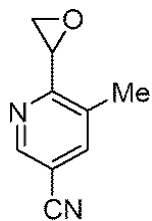
10

20

30

40

【化 8 3】



【0 4 0 3】

5-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

6-クロロ-5-メチルピリジン-3-カルボニトリルから開始し、中間体 4 2 の合成について開示された方法に類似の方法で 5-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺ = 161.10.

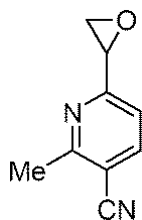
10

【0 4 0 4】

中間体 4 5

【0 4 0 5】

【化 8 4】



20

【0 4 0 6】

2-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

6-クロロ-2-メチルピリジン-3-カルボニトリルから開始し、中間体 4 2 の合成について開示された方法に類似の方法で 2-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺ = 161.16.

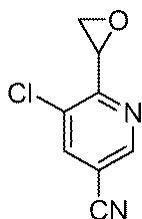
【0 4 0 7】

中間体 4 6

【0 4 0 8】

30

【化 8 5】



【0 4 0 9】

5-クロロ-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

5, 6-ジクロロピリジン-3-カルボニトリルから開始し、中間体 4 2 の合成について開示された方法に類似の方法で 5-クロロ-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺ = 180.99.

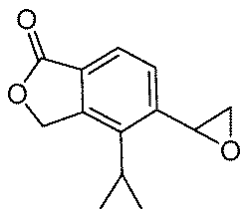
40

【0 4 1 0】

中間体 4 7

【0 4 1 1】

【化 8 6】



【0 4 1 2】

4-シクロプロピル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン
 工程A: 5-ブロモ-4-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

10

5-ブロモ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(50g, 0.235mol)のトリフルオロメタンスルホン酸(400mL)中の冷却(0℃)溶液に、N-ヨードスクシンイミド(55.5g, 0.247mol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、氷水(2L)にゆっくりと注ぎ入れ、ろ過し、ろ液をEtOAcで抽出した。一緒にした有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、5-ブロモ-4-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

【0 4 1 3】

工程B: 5-ブロモ-4-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1g, 2.95mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(474mg, 3.54mmol)及びPd(dppf)Cl₂(200mg)の混合物を、TEA 20mL及びEtOH 20mL中、N₂雰囲気下、2時間、還流して加熱した。TLCは、反応が完了したことを示した。ほとんどの溶媒を除去し、残渣をEtOAc(100mL)に溶解した。溶液を0.1N HCl、炭酸水素ナトリウム及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、5-ブロモ-4-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

20

【0 4 1 4】

工程C: 5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(2.2g, 9.21mmol)及びPd(OAc)₂(100mg)のEtOAc(50mL)中の冷却した(0℃)混合物に、CH₂N₂のエーテル(100mL)中の溶液をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、酢酸で反応を停止し、ろ過し、ろ液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

30

【0 4 1 5】

工程D: 4-シクロプロピル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-シクロプロピル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(760mg, 3.004mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(805mg, 6.008mmol)及びPd(dppf)Cl₂(100mg)の混合物を、TEA 20mL及びEtOH 20mL中、N₂雰囲気下、8時間、還流して加熱した。TLCが反応が完了したことを示した時、ほとんどの溶媒を除去し、残渣をEtOAc(100mL)に溶解した。溶液を0.1N HCl、炭酸水素ナトリウム及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた油状物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-シクロプロピル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

40

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.74(d, J=8.6Hz, 1H), 7.67(d, J=7.8Hz, 1H), 7.34-7.41(m, 1H), 5.81(d, J=17.2Hz, 1H), 5.50(d, J=11.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 1.84-1.90(m, 1H), 1.04-1.09(m, 2H), 0.61-0.65(m, 2H).

【0 4 1 6】

工程E: 4-シクロプロピル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

50

)-オン

0℃で、4-シクロプロピル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(440mg、2.2mmol)のDCM50mL中の溶液に、DCM50mL中のmCPBA(1.14g、6.6mmol)を加えた。室温まで加温した後、混合物を12時間攪拌した。混合物を、Na₂SO₃水溶液でKI紙の色が変化しなくなるまで洗浄した。有機層を一緒にし、食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、生成物、4-シクロプロピル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77(d, J=8.6Hz, 1H), 7.39(d, J=7.8Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.43-4.45(m, 1H), 3.26-3.28(m, 1H), 2.68-2.70(m, 1H), 1.94-2.01(m, 1H), 1.08-1.12(m, 2H), 0.65-0.75(m, 2H).

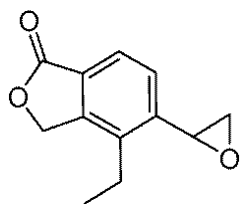
10

【0417】

中間体48

【0418】

【化87】



20

【0419】

4-エチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A: 5-ブロモ-4-エチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(2.0g、8.37mmol)及びPd/C(400mg)の混合物を、MeOH50mL中、H₂雰囲気下(1気圧)、室温で一晩攪拌し、ろ過した。ろ液を濃縮した。得られた油状物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-4-エチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71(d, J=7.8Hz, 1H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 2.76(q, J=7.4Hz, 2H), 1.21(t, J=7.4Hz, 3H).

30

【0420】

工程B: 4-エチル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-エチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.81g、7.51mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(1.21g、9.01mmol)及びPd(dppf)Cl₂(200mg)の混合物を、TEA20mL及びEtOH20mL中、N₂雰囲気下、一晩還流して加熱し、次いで濃縮した。得られた油状物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-エチル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73(d, J=7.8Hz, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00-7.07(m, 1H), 5.82(d, J=17.2Hz, 1H), 5.51(d, J=11.0Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 2.69(q, J=7.4Hz, 2H), 1.19(t, J=7.4Hz, 3H).

40

【0421】

工程C: 4-エチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

0℃で、4-エチル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.1g、5.85mmol)のDCM50mL中の溶液に、DCM50mL中のmCPBA(3.60g、85%純度、17.6mmol)を加えた。室温まで加温し、混合物を3日間攪

50

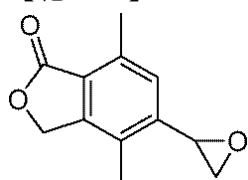
拌した。混合物を Na_2SO_3 水溶液で、KI紙の色が変化しなくなるまで洗浄した。有機層を一緒にし、食塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物、4-エチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.11–4.13 (m, 1H), 3.23–3.25 (m, 1H), 2.75–2.82 (m, 2H), 2.70–2.72 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H).

【0422】

中間体49

【0423】

【化88】



【0424】

4, 7-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン
工程A: 3-ブロモ-2, 5-ジメチル安息香酸

2, 5-ジメチル安息香酸 (20 g, 133 mmol) の濃硫酸 100 mL 中の溶液を 0°C に冷却し、次いで、N-ブロモスクシンイミド (24 g, 139 mmol) を加えた。反応物を 0°C で 1.5 時間攪拌した。混合物を氷/水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-ブロモ-2, 5-ジメチル安息香酸を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.343 (s, 3H).

【0425】

工程B: (3-ブロモ-2, 5-ジメチルフェニル)メタノール

0°C で、3-ブロモ-2, 5-ジメチル安息香酸 (3.5 g, 15 mmol) の無水 THF 中の溶液に、ボラン THF 錯体 (1.0 M, 25 mL, 25 mmol) を加え、次いで、反応物を一晩室温に加温した。MeOH で反応を停止し、濃縮し、(3-ブロモ-2, 5-ジメチルフェニル)メタノールを得た。

【0426】

工程C: 5-ブロモ-4, 7-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

室温で、(3-ブロモ-2, 5-ジメチルフェニル)メタノール (1.6 g, 7.4 mmol) のトリフルオロ酢酸 (20 mL) 中の溶液に、 $\text{Ti}(\text{OCF}_3)_3$ (4 g, 7.4 mmol) を加え、次いで、 N_2 雰囲気下、反応物を室温で一晩攪拌した。減圧下で混合物を濃縮した。残渣の固体、 LiCl (0.6 g, 14.9 mmol)、 MgO (0.6 g, 14.9 mmol) 及び PdCl_2 (0.13 g, 0.74 mmol) を、MeOH 中、1 MPa の CO 雰囲気下、一晩攪拌した。混合物に EtOAc を加え、ろ過した。有機層を濃縮し、5-ブロモ-4, 7-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

【0427】

工程D: 4, 7-ジメチル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4, 7-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (0.7 g, 2.9 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート (0.544 g, 4 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.07 g) の混合物を、EtOH 20 mL 及び TEA 20 mL 中、 N_2 雰囲気下、4 時間還流した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4, 7-ジメチル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-

10

20

30

40

50

オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30 (s, 1H), 6.85–6.92 (m, 1H), 5.70 (d, $J=17.3\text{ Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

【0428】

工程E: 4, 7-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

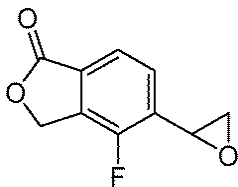
0℃で、4, 7-ジメチル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (0.4 g、2.1 mmol) のDCM 60 mL中の溶液に、mCPBA (85%、0.7 g、4.2 mmol) を加えた。室温まで加温した後、混合物を48時間攪拌した。次いで、混合物を飽和 NaHCO_3 、 Na_2SO_3 水溶液、5% NaOH 及び食塩水で洗浄した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4, 7-ジメチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.07 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.96–3.98 (m, 1H), 3.14–3.16 (m, 1H), 2.61–2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

【0429】

中間体50

【0430】

【化89】



【0431】

4-フルオロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

工程A: 5-ブロモ-4-フルオロ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

−70℃で、 $n\text{-BuLi}$ (40 mL、100 mmol) の溶液を、ジイソプロピルアミン (10.6 g、105 mmol) のTHF 150 mL中の溶液に滴下して加えた。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、再度−70℃まで冷却した。4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸の溶液 (10 g、45.7 mmol、THF 50 mL中) を滴下して加えた。得られた混合物を−70℃で1時間攪拌し、次いで CH_2O ガス (5.1 gのパラホルムアルデヒドを200℃に加熱することにより生成) を混合物に吹き込んだ。得られた混合物を−70℃で1時間攪拌し、次いで室温まで加温し、更に2時間攪拌した。懸濁液に HCl ガスを15分間吹き込み、透明な溶液を得た。混合物を EtOAc 1 Lで希釈し、次いで、水、飽和 Na_2CO_3 及び食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、5-ブロモ-4-フルオロ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72–7.75 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.36 (s, 2H).

【0432】

工程B: 4-フルオロ-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

5-ブロモ-4-フルオロ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (5.0 g、21.6 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (4.4 g、32.5 mmol) 及び Pd(dppf)Cl_2 (500 mg) の混合物を、TEA 100 mL及び EtOH 100 mL中、 N_2 雰囲気下、4時間、還流して加熱し、次いで濃縮した。得られた油状物質をカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-フルオロ-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67–7.68 (m, 2H), 6.90–6.97 (m, 1H), 6.00 (d, $J=17.2\text{ Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H).

H) .

【0433】

工程C：4-フルオロ-5-オキシラニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

0℃で、4-フルオロ-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン（4.0g、17.3mmol）のDCM100mL中の溶液に、DCM50mL中のmCPBA（6.0g、85%純度、34.6mmol）をゆっくりと加えた。室温まで加温した後、混合物を一晩攪拌した。混合物を、Na₂SO₃水溶液でKI紙の色が変化しなくなるまで洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物、4-フルオロ-5-オキシラニル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.71（d, J=7.8Hz, 1H）, 7.37-7.40（m, 1H）, 5.37（s, 2H）, 4.21-4.22（m, 1H）, 3.25-3.27（m, 1H）, 2.80-2.82（m, 1H）.

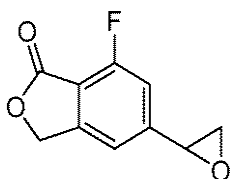
10

【0434】

中間体51

【0435】

【化90】



20

【0436】

7-フルオロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン

工程A：2, 4-ジブromo-6-フルオロ安息香酸

-70℃で、n-BuLi（20mL、50.0mmol）の溶液を、ジイソプロピルアミン（5.6g、55.0mmol）のTHF200mL中の溶液に滴下して加えた。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで-70℃に冷却した。1, 3-ジブromo-5-フルオロベンゼン（12.7g、50.0mmol、THF50mL中）を滴下して加えた。得られた混合物を-70℃で2時間攪拌し、次いで、新鮮なドライアイスに注ぎ入れ、一晩攪拌した。混合物をエーテル1Lで希釈し、水で2回洗浄した。一緒にした水層をエーテルで洗浄し、次いで、塩酸を用いてpH=2まで酸性にし、EtOAcで2回抽出した。一緒にしたEtOAc層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、2, 4-ジブromo-6-フルオロ安息香酸を白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz, d₆-DMSO）δ ppm 7.85（s, 1H）, 7.76（d, J=8.8Hz, 1H）.

30

【0437】

工程B：5-ブromo-7-フルオロ-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン

-70℃で、n-BuLi（36.7mL、91.6mmol）の溶液を、2, 4-ジブromo-6-フルオロ安息香酸の溶液（13.0g、43.6mmol、THF200mL中）に加えた。-70℃で、得られた溶液を15分間攪拌し、CH₂Oガス（5.1gのパラホルムアルデヒドを200℃に加熱することにより生成）を混合物に吹き込んだ。懸濁液を1時間攪拌し、次いで、室温まで加温し、更に2時間攪拌した。HClガスを懸濁液に15分間吹き込み、透明な溶液を得た。混合物をEtOAc1Lで希釈し、次いで、水、飽和Na₂CO₃及び食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc=5：1）により精製し、5-ブromo-7-フルオロ-2-ベンゾフラン-1（3H）-オンを白色固体として得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）δ ppm 7.46（s, 1H）, 7.36（d, J=8.0Hz, 1H）, 5.29（s, 2H）.

40

【0438】

50

工程C：7-フルオロ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-7-フルオロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(4.6g、20.0mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(2.9g、22mmol)及びPd(dppf)₂Cl₂(0.5g)の混合物を、EtOH40mL及びTEA40mL中、Ar雰囲気下、4時間還流した。濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=20:1)により精製し、7-フルオロ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23(s, 1H), 7.17(d, J=10.0Hz, 1H), 6.70-6.77(m, 1H), 5.89(d, J=17.2Hz, 1H), 5.51(d, J=11.2Hz, 1H), 5.28(s, 2H).

10

【0439】

工程D：7-フルオロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

0℃で、7-フルオロ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(2.9g, 16.3mmol)のDCM300mL中の溶液に、mCPBA(85%、9.9g、48.9mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌し、0℃まで冷却した。混合物を、飽和NaHCO₃(50mL)、Na₂SO₃水溶液(50mL×2)、5%NaOH(50mL)及び食塩水で連続的に洗浄し、次いで、濃縮した。残渣をDCMで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、7-フルオロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.20(s, 1H), 7.09(d, J=9.6Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 3.94-3.96(m, 1H), 3.21-3.24(m, 1H), 2.75-2.77(m, 1H); MS m/z 195(M+1)⁺.

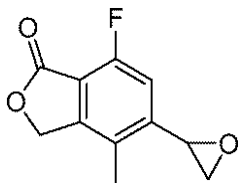
20

【0440】

中間体52

【0441】

【化91】



30

【0442】

7-フルオロ-4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A：3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-安息香酸

5-フルオロ-2-メチル-安息香酸(20g、130mmol)の濃硫酸(200mL)中の冷却(0℃)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(24.3g、136mmol)を一部ずつ加えた。得られた混合物を0℃で3時間攪拌し、次いで室温まで加温し、16時間攪拌した。次いで、混合物を氷水(2L)にゆっくりと注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層を水及び食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-安息香酸を得、これは次の工程で直接用いた。

40

【0443】

工程B：(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノール

3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-安息香酸(3g、12.9mmol)の無水THF(20mL)中の冷却(0℃)溶液に、ボランTHF錯体(25.8mL、THF中1M、25.8mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、MeOHで反応を停止し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノールを得た。¹H-N

50

MR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 (dd, J = 8.6 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

【0444】

工程C：5-ブロモ-7-フルオロ-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

(3-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-メタノール(1.7 g、7.76 mmol)のトリフルオロ酢酸(20 mL)中の溶液に、Tl(CF₃COO)₃(4.2 g、7.76 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮して乾燥した。残渣をMeOH(50 mL)に溶解した。混合物に、PdCl₂(137 mg、0.776 mmol)、LiCl(652 mg、15.5 mmol)及びMgO(652 mg、15.5 mmol)を加えた。得られた混合物を、CO(50 psi)雰囲気下、室温で一晩反応させ、次いでろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブロモ-7-フルオロ-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。

10

【0445】

工程D：7-フルオロ-4-メチル-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン

5-ブロモ-7-フルオロ-4-メチル-3H-イソベンゾフラン-1-オン(0.6 g、2.45 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(492 mg、3.67 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(100 mg)の混合物を、TEA 20 mL及びEtOH 20 mL中、N₂雰囲気下、4時間還流して加熱し、次いで濃縮した。得られた油状物質を分取用TLCにより精製し、7-フルオロ-4-メチル-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オンを得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.89–6.97 (m, 1H), 5.80 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

20

【0446】

工程E：7-フルオロ-4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

0℃で、7-フルオロ-4-メチル-5-ビニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン(420 mg、1.71 mmol)のDCM 10 mLの溶液に、mCPBA(741 mg、85%純度、3.43 mmol)をゆっくりと加えた。室温まで加温した後、混合物を一晩攪拌した。混合物を、Na₂SO₃水溶液でKI紙の色が変化しなくなるまで洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物、7-フルオロ-4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1-オンを得た。生成物のエナンチオマーを、SFC(カラム：Chiralpak AD-H 250×4.6 mm I.D., 5 μm; 移動相：CO₂中のメタノール(0.05% DEA) 5%~40%; 流速：2.35 mL/分; 波長：220 nm)により分離した。MS m/z 209 (M+1)⁺.

30

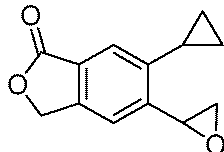
【0447】

中間体53

40

【0448】

【化92】



【0449】

6-シクロプロピル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

工程A：5-(2-ヒドロキシエチル)-6-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

50

攪拌子を含む500 mLのフラスコに、5-(2-ヒドロキシエチル)-6-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(5 g、16.4 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート(3.3 g、24.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.6 g、0.822 mmol)及びTEA(2.3 mL)を加えた。次いで、混合物をEtOH(50 mL)に溶解し、シリコン油浴中、100℃で2時間加熱し；TLCは反応が完了したことを示した。フラスコを室温まで冷却し、EtOAc(150 mL)で処理し、分液ロートに注ぎ入れ、食塩水(2×100 mL)で洗浄した。次いで、有機層を分離し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して乾燥した。得られた有機残渣をDCMに溶解し、シリカゲルに吸収させ、MPLC(溶離液、ヘキサン/EtOAc；1/1)により精製し、5-(2-ヒドロキシエチル)-6-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H NMR(500 MHz, CD₃Cl) δ 8.03 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.023-7.08 (m, 1H), 5.79 (d, J=17 Hz, 1H), 5.47 (d, J=11 Hz, 1H), 5.31-5.36 (m, 3H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 2H).

10

【0450】

工程B：6-シクロプロピル-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

攪拌子を含む100 mLのフラスコに、5-(2-ヒドロキシエチル)-6-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(0.9 g、4.41 mmol)及び二酢酸パラジウム(0.049 g、0.220 mmol)を加え、次いで、ジエチルエーテル(10 mL)中の新たに調製したジアゾメタン(3.7 g、88 mmol)を20分間かけて加えた。次いで、得られた混合物を、遮蔽環境で、室温で1時間攪拌した。反応が完了した時、溶媒を濃縮して乾燥し、EtOAcに溶解し、食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して乾燥した。得られた残渣を、更に精製することなく次の工程で用いた。¹H NMR(500 MHz, CD₃Cl) δ 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.28-5.32 (m, 3H), 3.97-4.03 (m, 3H), 3.23-3.26 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H)；LC/MS：[(M+1)]⁺=219.

20

【0451】

工程C：6-シクロプロピル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

攪拌子を含む100 mLのフラスコに、化合物、6-シクロプロピル-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(0.5 g、2.29 mmol)、TEA(20 mL)を加え、次いで、ジクロロメタン(25 mL)を加えた。フラスコを℃の冷却槽に置き、塩化メタンスルホン(6.5 mL、83 mmol)でゆっくり処理した。次いで、得られた混合物を20分間攪拌した。TLC(ヘキサン/EtOAc=1/1)は、反応が完了したことを示した。混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ入れ、DCMで抽出した。一緒にした有機層を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣(LC/MS：[(M+1)]⁺=297；t_R=1.01分)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、DBU(0.7 mL、4.72 mmol)で処理し、2時間攪拌した。TLCのモニターは、オレフィンに変換したことを示した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。物質を更に精製することなく次の工程で用いた。

30

40

【0452】

工程D：6-シクロプロピル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

0℃で、6-シクロプロピル-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(0.45 g、2.25 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、メタクロ安息香酸(1 g、6.3 mmol)で処理し、12時間攪拌した。TLCは、反応が完了

50

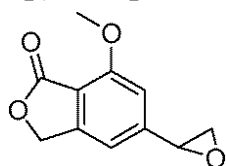
したことを示し；混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタン（2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、減圧下で濃縮した。エポキシドを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ EtOAc ＝1／1）により精製し、6-シクロプロピル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オンを得た。オキシランをキラルカラムにより更に分割して、2種の異性体を得た。オキシランA- ^1H NMR（500MHz, CD_3Cl ） δ 7.63（s, 1H）, 7.41（s, 1H）, 5.29–5.33（m, 2H）, 4.21–4.42（m, 1H）, 3.16–3.34（m, 1H）, 2.71–2.72（m, 1H）, 2.09–2.11（m, 1H）, 1.07–1.14（m, 2H）, 0.76–0.88（m, 2H）。オキシランB- ^1H NMR（500MHz, CD_3Cl ） δ 7.63（s, 1H）, 7.41（s, 1H）, 5.29–5.30（m, 2H）, 4.412–4.42（m, 1H）, 3.31–3.33（m, 1H）, 2.71–2.72（m, 1H）, 2.09–2.12（m, 1H）, 1.07–1.60（m, 2H）, 0.76–0.87（m, 2H）

【0453】

中間体54

【0454】

【化93】



【0455】

7-メトキシ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン

工程A：メチル4-アリル-2-ホルミル-6-メトキシベンゾアート

5-アリル-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド（5.0g、26.0mmol）及びN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを含むフラスコにDCM（75mL）を加えた。フラスコを0℃に置き、 Et_3N （4mL）で処理し、室温で2日間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濃縮した。フラスコ内の残渣を、dppf（0.18g、0.45mmol）、 PdOAc_2 （0.1g、0.44mmol）及び Et_3N （8mL、56mmol）で処理し、次いで、DMF（45mL）及びMeOH（30mL）を加えた。次いで、反応混合物を脱気し、COで3回脱気し、CO雰囲気下、70℃で6時間攪拌した。LCが出発原料の消費を示した時、溶液を濃縮して乾燥した。有機残渣をMPLC（ヘキサン／ EtOAc ＝1／0.2）により精製し、メチル4-アリル-2-ホルミル-6-メトキシベンゾアートを得た。LC/MS：〔M+1〕 $^+$ ＝236.

【0456】

工程B：5-アリル-7-メトキシ-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン

メチル4-アリル-2-ホルミル-6-メトキシベンゾアート（0.77g、1mmol）を入れたフラスコに、水素化ホウ素ナトリウム（0.36g、9.33mmol）を加え；次いで、混合物をMeOH（10mL）に溶解し、室温で18時間攪拌した。LCは、反応が完了したことを示した。混合物を EtOAc （150mL）で希釈し、食塩水（2×100mL）で洗浄した。次いで、有機層を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をMPLC（ヘキサン／ EtOAc ＝1／0.5）により精製し、5-アリル-7-メトキシ-2-ベンゾフラン-1（3H）-オンを得た。LC/MS：〔M+1〕 $^+$ ＝205.

【0457】

工程C：（7-メトキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル

) アセトアルデヒド

−78℃で、MeOH (10 mL) 中の5-アリル-7-メトキシ-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (0.24 g, 1.18 mmol) を含むフラスコに、10分間オゾン吹き込み、次いで、硫化ジメチル (5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。LCは、反応が完了したことを示した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、EtOAcで抽出した (2回)。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮し、(7-メトキシ-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) アセトアルデヒドを得た。LC/MS: [(M+1)]⁺ = 207.

【0458】

10

工程D: 5-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

(7-メトキシ-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) アセトアルデヒド (0.12 g, 0.58 mmol) を、水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g, 1.45 mmol) 及びメタノール (10 mL) で処理し; 得られた混合物を室温で1時間攪拌した。該溶液を濃縮して乾燥させ、EtOAcに溶解し、水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮し、5-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。LC/MS: [(M+1)]⁺ = 209.

【0459】

20

工程E: 7-メトキシ-5-ビニル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

5-(2-ヒドロキシエチル)-7-メトキシ-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンのジクロロメタン溶液を0℃に冷却し、塩化メタンスルホニル (0.11 mL, 1.4 mmol) 及びTEA (0.2 mL, 1.44 mmol) でゆっくりと処理した。次いで、得られた混合物を20分間攪拌した。TLC (ヘキサン/EtOAc = 1/1) は、反応が完了したことを示した。混合物を飽和塩化アンモニウムに注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、次いで、乾燥し (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣 (LC/MS: [(M+1)]⁺ = 287; t_R = 0.81分) (0.16 g, 0.56 mmol) に、DBU (0.19 mL, 1.26 mmol) 及びジクロロメタン (2 mL) を加え、2時間攪拌した。TLCモニタリングは、オレフィンへ変換したことを示した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機層を1N HCl、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濃縮して乾燥した。得られた油状物質を、更に精製することなく次の工程で用いた。

30

【0460】

工程F: 7-メトキシ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

0℃で、7-メトキシ-5-ビニル-2-ベンゾフラン (3H)-オンのDCM (5 mL) 中の溶液に、メタクロロ過安息香酸 (0.18 g, 1.05 mmol) を加え、12時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示し; 混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、DCMで抽出した (2回)。一緒にした有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られたエポキシドを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/1) により精製し、7-メトキシ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。LC/MS: [(M+1)]⁺ = 207.

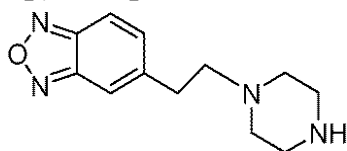
40

【0461】

中間体55

【0462】

【化 9 4】



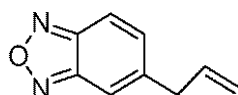
【0 4 6 3】

5-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

工程 A: 5-(プロパー-2-エン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

【0 4 6 4】

【化 9 5】



【0 4 6 5】

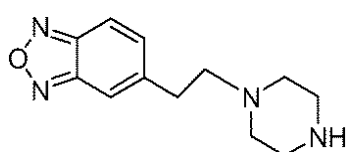
5-ブロモ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (10 g、50.3 mmol) をトルエン (300 mL) に溶解し、塩化リチウム (6.39 g、151 mmol)、Pd (Ph₃P)₄ (2.90 g、2.51 mmol) 及びアリルトリブチルスタンナン (18.66 mL、60.3 mmol) で処理した。混合物を脱気し、N₂ 雰囲気下、3 時間還流した。反応混合物は黒色になった。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮して乾燥した。残渣を、120 g I

【0 4 6 6】

工程 B: 5-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

【0 4 6 7】

【化 9 6】



5-(プロパー-2-エン-1-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (480, 3.0 mmol) を DCM に溶解し、-78℃ まで冷却した。オゾン、反応混合物が青みがかった赤になるまで反応混合物に吹き込み、次いで、混合物に窒素を吹き込み、過剰のオゾンを出した。次いで、Boc-ピペラジン (558 mg、3.0 mmol) を加え、次いでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2541 mg、11.99 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を 1 N NaOH に注ぎ入れ、酢酸エチルで 2 回抽出した。酢酸エチル層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。残渣を、40 g Redi-sep カラムにより精製し、tert-ブチル 4-[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)エチル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得、これをジオキサンに溶解し、ジオキサン中の 4 M HCl 7 mL で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を酢酸エチルに溶解し、1 N NaOH を加えることによりアルカリ性にした。酢酸エチルを分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して乾燥した。残渣を、95% DCM 中の 5% (1 N NH₄OH: 10 MeOH) を用いる MPLC クロマトグラフィーにより精製し、5-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾールを得た。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.92 (t, J=4.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.65 (t,

10

20

30

40

50

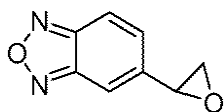
$J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H) LC-MS: $M + 1 = 233$.

【0468】

中間体56

【0469】

【化97】



【0470】

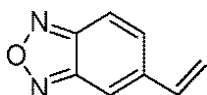
5-(オキシラン-2-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

10

工程A: 5-エテニル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

【0471】

【化98】



【0472】

5-ブロモ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (5.5 g、27.6 mmol)、カリウムビニルフルオロボラート (7.40 g、55.3 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (1.088 g、1.332 mmol) を、エタノール 75 mL に懸濁し、次いで TEA (7.70 mL、55.3 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を脱気し、3時間、還流して加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。残渣を、20% EtOAc/ヘキサンで溶出する、330 g ISCO Redi-Sep シリカゲルプラグにより精製し、5-エテニル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾールを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.81 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 0.5H), 6.80 (d, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 0.5H), 5.94 (d, $J = 17.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.55 (d, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H).

20

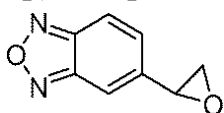
【0473】

30

工程B: 5-(オキシラン-2-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール

【0474】

【化99】



【0475】

5-エテニル-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール (2.82 g、19.30 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、次いで mCPBA (9.99 g、57.9 mmol) を加え、48時間攪拌した。反応混合物を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1×25 mL)、次いで、1N NaOH (1×25 mL)、次いで食塩水 (1×25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。混合物をろ過し、濃縮して乾燥した。残渣を、120 g ISCO Redi-Sep カラムを用い、0%~100% EtOAc/ヘキサン溶媒系で溶出する MPLC により精製し、5-(オキシラン-2-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾールを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.83 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.98 (t, $J = 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.24 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.84 (dd, $J = 5.2 \text{ Hz}$, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H).

40

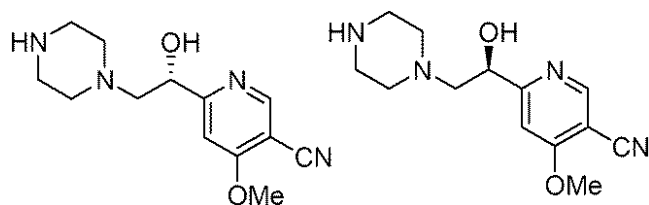
【0476】

中間体57A及び57B

50

【0477】

【化100】



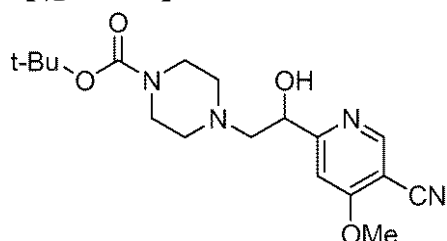
【0478】

工程A: tert-ブチル 4-[2-(5-シアノ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【0479】

【化101】



20

【0480】

20 mLのPyrex容器に、攪拌子、(1.68 g、9.54 mmol)の4-メトキシ-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル、(2.66 g、14.3 mmol)のtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート及び10 mLのEtOHを入れた。次いで、マイクロ波反応器に導入し、150℃で1時間照射した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1~10% MeOH/ジクロロメタン)により精製し、生成物を異性体混合物として得た。LC/MS: (IE, m/z) 307.09 [(M+1)-t-Bu]⁺.

【0481】

この混合物を、SFC-HPLC、21×250 mmのChiralpak AD-H カラムを用い、10% MeOH/CO₂+0.2% IBAを、流速70 mL/分、100 バール、(1:1 MeOH:MeCN)中、50 mg/mL、40℃、220 nm、Ther=200により更に分離した。エナンチオマーAは約4.56分に溶出し、エナンチオマーBは約5.72分に溶出した。異性体A: 分析用キラルHPLC (4.6×250 mm Chiralpak AD-Hカラム、15% MeOH (0.2% IBA)/CO₂、2.4 mL/分で溶出): t_R=4.56分。LC/MS: (IE, m/z) t_R=2.25分; [(M+1)-t-Bu]⁺=307.07。異性体B: 分析用キラルHPLC (4.6×250 mm Chiralpak AD-Hカラム、15% MeOH (0.2% IBA)/CO₂、2.4 mL/分で溶出): t_R=5.72分。LC/MS: (IE, m/z) t_R=2.25分; [(M+1)-t-Bu]⁺=307.07。

30

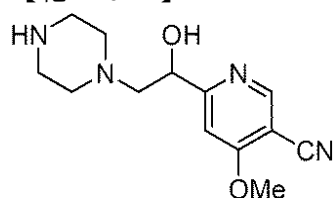
40

【0482】

工程B: 6-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4-メトキシ-ピリジン-3-カルボニトリル

【0483】

【化102】



50

【0484】

tert-ブチル4-[2-(5-シアノ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]ピペラジーン-1-カルボキシラート(1.30g、3.59mmol)のエナンチオマーA(1.30g、3.59mmol)をTFA 5mLに溶解し、室温で2時間攪拌した。混合物を元の容量の1/4まで濃縮し、ジエチルエーテル10mLで希釈した。沈殿物をろ過し、高真空下で乾燥し、アミンTFA塩を得た。この中間体を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、10N NaOHを加え、抽出物のpHを10以上にした。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して生成物を得た。LC/MS: (IE, m/z) t_R = 0.39分; [M+1]⁺ = 263.12。tert-ブチル4-[2-(5-シアノ-4-メトキシ-2-ピリジル)-2-ヒドロキシ-エチル]ピペラジーン-1-カルボキシラートのエナンチオマーB(1.0g、2.76mmol)をTFA 5mLに溶解し、室温で2時間攪拌した。混合物を元の容量の1/4まで濃縮し、ジエチルエーテル10mLで希釈した。沈殿物をろ過し、高真空下で乾燥し、アミンTFA塩を得た。この中間体を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、10N NaOHを加え、抽出物のpHを10以上にした。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して生成物を得た。LC/MS: (IE, m/z) t_R = 0.62分; [M+1]⁺ = 263.09

10

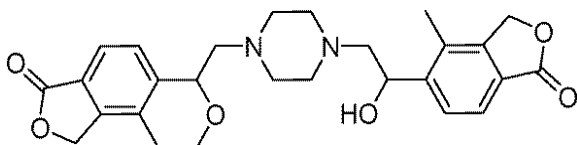
【0485】

実施例1

【0486】

【化103】

20



【0487】

6-({4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジーン-1-イル}メチル)-8,9-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-f]イソクロメン-3(6H)-オン

工程A: 5-ブロモ-4-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

30

0℃で、5-ブロモ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(5.00g、23.5mmol)のTfOH(100mL)中の溶液に、NIS(5.55g、24.6mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し; 反応混合物のLC分析は、反応が完了したことを示した。次いで、反応混合物を、攪拌しながら氷水(1L)にゆっくりと注ぎ入れた。次いで、この溶液にEtOAc(500mL)を加え、次いで、10分間攪拌した。混合物をろ過し、有機層を分離した。水層をEtOAc(2×200mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(500mL)、食塩水(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し、シリカゲルに吸収させ、(ヘキサン/EtOAc=1/1)の溶媒系で分離し、5-ブロモ-4-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80(d, J=7.8Hz, 1H), 7.74(d, J=8.5Hz, 1H), 5.07(s, 2H).

40

【0488】

工程B: 5-ブロモ-4-プロパー-2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-ブロモ-4-ヨード-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(2.42g、7.13mmol)、アリルトリブチルスズ(2.36g、7.13mmol)、LiCl(1.50g、35.7mmol)及びPd(PPh₃)₄(200g、0.173mmol)の混合物を、トルエン(50mL)中、N₂雰囲気下、90~100℃で一晩加熱し; LCは、反応が完了したことを示し、この溶液にEtOAc(100mL)を注ぎ入れ、食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し、シリカゲル

50

ルに吸収させ、次いで、シリカゲルカラムにより分離し、5-ブロモ-4-プロパー-2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.795 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.680 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5.938–5.925 (m, 1H), 5.302 (s, 2H), 5.192–5.172 (m, 1H), 5.075–5.041 (m, 1H), 3.611–3.599 (m, 2H)

【0489】

工程C：5-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

−78℃で、5-ブロモ-4-プロパー-2-エン-1-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (1.27 g、5.02 mmol) の MeOH (50 mL) 及び DCM (50 mL) 中の溶液に、溶液が青色に変化するまで O_3 を吹き込み、過剰のオゾンを高真空により除去した。溶液の色が無色に変化した後、 NaBH_4 (0.8 g、20 mmol) を反応混合物に加え、次いで室温で30分間攪拌し；LC及びTLCは反応が完了したことを示し；高真空下で溶媒を除去し、残渣を EtOAc に再溶解し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。有機残渣をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムにより分離し、5-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.7 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.5 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.94 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H)

【0490】

工程D：5-エテニル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

5-ブロモ-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (0.460 g、1.78 mmol)、トリブチル(ビニル)スズ (0.676 g、2.13 mmol)、 LiCl (0.224 g、5.33 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.10 g、0.087 mmol) の混合物を、トルエン (50 mL) 中、 N_2 雰囲気下、100–110℃で一晩加熱し；TLCは反応が完了したことを示し、この溶液に EtOAc (100 mL) を注ぎ入れ、食塩水、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、残渣をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルカラムにより分離し、5-エテニル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オンを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.74 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.00–7.07 (m, 1H), 5.79–5.84 (m, 1H), 5.50–5.53 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.86 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H).

【0491】

工程E：4-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

5-エテニル-4-(2-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (1.2 g、5.9 mmol) を、攪拌子を含むフラスコに加えた。次いで、フラスコにジクロロメタン (20 mL) を加えた。フラスコを0℃の冷却槽に置き；フラスコに mCPBA (1.5 g、8.8 mmol) を注ぎ入れ、得られた混合物を室温で一晩攪拌し、LC並びにTLC (ヘキサン/ $\text{EtOAc}=1/1$) は、反応が完了したことを示した。溶液をジクロロメタンで処理し、 NaHCO_3 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及び水で洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し、次いで AcOH (20 mL) で処理し、一晩攪拌し；LCは環化生成物が生成したことを示した。溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルに吸収させ、ヘキサン/ EtOAc (1/1) の溶媒系を用いて6-(ヒドロキシメチル)-8,9-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-f]イソクロメン-3 (6

10

20

30

40

50

H) -オンを分離した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.807 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.337 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5.279 (s, 2H), 4.985 (s, 1H), 4.302–4.302 (m, 1H), 4.183–4.084 (m, 2H), 3.954–3.912 (m, 2H), 3.006–2.944 (m, 1H), 2.717–2.686 (m, 1H), 2.179–2.172 (m, 2H)

【0492】

工程F: (3-オキソ-3, 6, 8, 9-テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-f]イソクロメン-6-イル)メチル-4-メチルベンゼンスルホナート

DCM (10 mL) 中、6-(ヒドロキシメチル)-8, 9-ジヒドロ-1H-フロ[3, 4-f]イソクロメン-3 (6H)-オンを、塩化p-トルエンスルホニル (0.40 g, 2.3 mmol) で処理し; この混合物にピリジン (2 mL) を加え、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。TLC (ヘキサン/EtOAc = 1/0.5) 及びLCは、出発原料が消費され、所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物をジクロロメタンで処理し、NaCl、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し、シリカゲルに吸収させ、次いで、シリカゲルによる精製に供し; ヘキサン/EtOAc (1/0.5) の溶媒系を用いて、(3-オキソ-3, 6, 8, 9-テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-f]イソクロメン-6-イル)メチル-4-メチルベンゼンスルホナートを分離した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.781 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.727 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.367 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.257 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.206 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 5.253 (s, 2H), 5.110 (s, 1H), 4.481–4.452 (m, 2H), 4.419–4.385 (m, 2H), 4.196–4.153 (m, 2H), 2.495 (s, 3H).

【0493】

工程G: 6-({4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-8, 9-ジヒドロ-1H-フロ[3, 4-f]イソクロメン-3 (6H)-オン

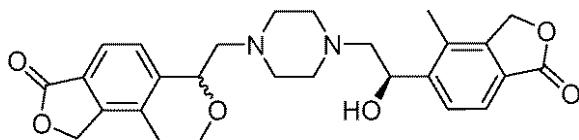
5 mLのマイクロ波チューブに、(3-オキソ-3, 6, 8, 9-テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-f]イソクロメン-6-イル)メチル-4-メチルベンゼンスルホナート (50 mg, 0.13 mmol)、1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イウムクロリド (55 mg, 0.20 mmol) の炭酸水素塩水溶液洗浄により生成した遊離塩、及び攪拌子を加え; 混合物をアセトニトリル (2.5 mL) に溶解した。チューブに蓋をし、脱気し、 N_2 でパージした。次いで、チューブをマイクロ波反応器に置き、120°Cで1時間加熱し; LCは、所望の生成物が生成したことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、MeOH (3.5 mL) に溶解し、ろ過し、次いで、精製のための質量分析 (mass-directed) HPLCに供し、6-({4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-8, 9-ジヒドロ-1H-フロ[3, 4-f]イソクロメン-3 (6H)-オンを、精製条件下、部分的に分離することのできる異性体の混合物として得た。LC-MS (IE, m/z): 478 $[\text{M}+1]^+$.

【0494】

実施例1A及び1B

【0495】

【化 1 0 4】



及び分離された異性体 1A 及び 1B

【0 4 9 6】

(6 S) - 6 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 5 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) - 8, 9 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - f] イソクロメン - 3 (6 H) - オン、及び

10

(6 R) - 6 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 5 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) - 8, 9 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - f] イソクロメン - 3 (6 H) - オン

2 種の単一の異性体としての (6 S) - 6 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 5 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) - 8, 9 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - f] イソクロメン - 3 (6 H) - オン及び (6 R) - 6 - ({ 4 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチル - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 - ベンゾフラン - 5 - イル) エチル] ピペラジン - 1 - イル } メチル) - 8, 9 - ジヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - f] イソクロメン - 3 (6 H) - オンは、エポキシド試薬として 4 - メチル - 5 - [(2 R) - オキシラン - 2 - イル] - 2 - ベンゾフラン - 1 (3 H) - オンを用い、2 種の異性体の最終混合物を O J - H カラムを用いた S F C クロマトグラフィーを用いて分離する以外は実施例 1 (混合物異性体) と同じ方法で調製した。

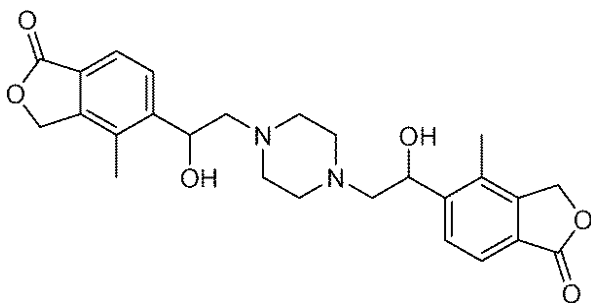
20

【0 4 9 7】

実施例 2

【0 4 9 8】

【化 1 0 5】



30

【0 4 9 9】

5, 5' - [ピペラジン - 1, 4 - ジイルビス (1 - ヒドロキシエタン - 2, 1 - ジイル)] ビス (4 - メチル - 2 - ベンゾフラン - 1 (3 H) - オン)

4 - メチル - 5 - オキシラン - 2 - イル - 2 - ベンゾフラン - 1 (3 H) - オン (194 mg, 1.00 mmol) 及びピペラジン (40 mg, 0.46 mmol) を入れたマイクロ波チューブに、攪拌子及び EtOH (4 mL) を加えた。チューブを密封し、マイクロ波装置中、150 °C で 90 分間加熱した。粗生成物をシリカゲルに吸着し、フラッシュクロマトグラフィー (MeOH - DCM 0 ~ 7 % の勾配) により精製した。溶媒を除去した後、5, 5' - [ピペラジン - 1, 4 - ジイルビス (1 - ヒドロキシエタン - 2, 1 - ジイル)] ビス (4 - メチル - 2 - ベンゾフラン - 1 (3 H) - オン) を集めた。¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (s, 4 H), 5.25 (s, 4 H), 5.10 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 2 H), 4.01 (ブロード, 2 H), 2.90 (ブロード, 4 H), 2.69 - 2.50 (m, 6 H), 2.44 (dd, J = 10.5, 13 Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H). LCMS M + 1 (

40

50

計算値 467, 実測値 467) .

【0500】

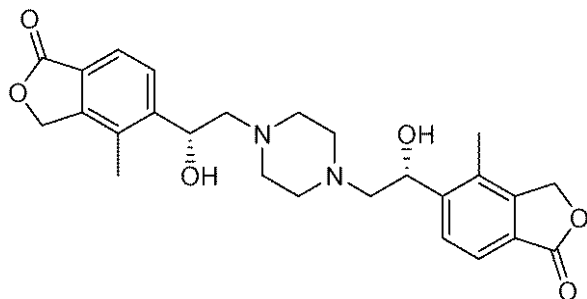
5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) の3種の異性体を、分析用 I A カラム (5 u) により分離し、最初に R, R-異性体 (実施例 2 A) が 17.4 分に溶出し、次に R, S-異性体 (実施例 2 C) が 21.0 分に溶出し、最後に S, S-異性体 (実施例 2 B) が 22.6 分に溶出した。

【0501】

実施例 2 A

【0502】

【化106】



【0503】

5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) - 1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン)

方法 1: 4-メチル-5- [(2R) - オキシラン-2-イル] -2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (972 mg、5.11 mmol) 及びピペラジン (200 mg、2.3 mmol) を入れた 20 mL のマイクロ波チューブに、攪拌子及び EtOH (16 mL) を加えた。チューブを密封し、マイクロ波装置中、150 °C で 90 分間加熱した。粗生成物をシリカゲルに吸着し、フラッシュクロマトグラフィー (MeOH-DCM 0~7% の勾配) により精製した。溶媒を除去した後、5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) - 1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) を集めた。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.11 (d, J=10.5 Hz, 2H), 4.00 (ブロード, 2H), 2.90 (ブロード, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (t, J=11 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H); LCMSM+1 (計算値 467, 実測値 467) .

【0504】

方法 2: 窒素雰囲気下、ピペラジン (4.51 g、52.4 mmol) 及び 4-メチル-5- [(2R) - オキシラン-2-イル] -2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (20.0 g、105 mmol) を、還流冷却器を備えた 500 mL の 3 口丸底フラスコに入れた。トルエン (80.0 mL、751 mmol) 及び N, N-ジメチルアセトアミド (80 mL、854 mmol) を加え、懸濁液を得た。反応混合物を 110 °C に加温し、25 °C で均質化した。110 °C で 4.5 時間攪拌した後、温度を 115 °C まで上昇させ、反応を先に進めた。48 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却した。冷却により、結晶が発生した。追加ロート (45 mL) により水を加え、濃厚なスラリーを生成させた。懸濁液をろ過し、固体を 4:1 水:DMA (60 mL)、次いで水 (2×35 mL) で洗浄した。減圧下、固体に窒素を吹流し、ロート上で一定質量に乾燥させた。5, 5' - {ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R) - 1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン) を単離した。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.11 (d, J=11 Hz, 2H), 4.30-3.51 (ブロード, 2H), 2.90 (ブロード, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (t, J=1

10

20

30

40

50

1 H z, 2 H), 2.30 (s, 6 H).

【0505】

本発明の化合物はアミンであり、従って、任意の多数の酸と処理することにより、種々の塩に変換することができる。例えば、実施例2Aの化合物を、以下の代表的実施例に示すいくつかの種々の塩形態に変換することができる。これらは、選択された実施例であり、完全なリストであることを意図せず；種々の追加の塩を、種々の酸を用いて類似の方法により調製することができる。

【0506】

実施例2A-1 (二塩酸塩) : 5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 二塩酸塩

10

遊離塩 (1.2 g, 2.6 mmol) 及び攪拌子を入れた250 mLのナスフラスコにDCMを加えた。溶液を、全ての固体が消費されるまで攪拌した。この溶液に、ジオキサン中の4N HCl (2.6 mL, 4.0 当量) を加え、混合物を更に15分間攪拌した。ロータリーエバポレータにより溶媒を除去し、生成物を高真空ポンプで重量が変化しなくなるまで乾燥した。生成物は、5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 二塩酸塩と決定した。

【0507】

実施例2A-2 (塩酸塩) : 5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 塩酸塩

20

遊離塩 (160 mg, 0.34 mmol) 及び攪拌子を入れた20 ドラムバイアルに、IPA中の0.1M HClを加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次いで40℃で1時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、得られた生成物を高真空ポンプ中16時間保った。生成物は、5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 塩酸塩に相当する。

【0508】

実施例2A-3 (二塩酸塩一水和物) : 5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 二塩酸塩一水和物

30

遊離塩 (1.0 g, 2.1 mmol) 及び攪拌子を入れたフラスコに、1N HCl (50 mL) を加えた。全ての固体が溶解するまで固体を攪拌した。ロータリーエバポレータにより溶媒を除去し、得られた生成物を高真空ポンプ中16時間保った。生成物は、5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 二塩酸塩一水和物と決定した。

【0509】

実施例2A-4 (H₂SO₄ 塩) : 5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 硫酸塩

40

遊離塩 (154 mg, 0.330 mmol) のDMF:MeOH (3:1) (20 mL) 及び攪拌子を入れた100 mLのフラスコに、0.1M H₂SO₄ (3.3 mL) を加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次いで40℃で2時間加熱した。この時に多くの固体が形成した。減圧下で溶媒を除去し、白色固体を高真空において16時間保ち、5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1R)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) 硫酸塩を得た。

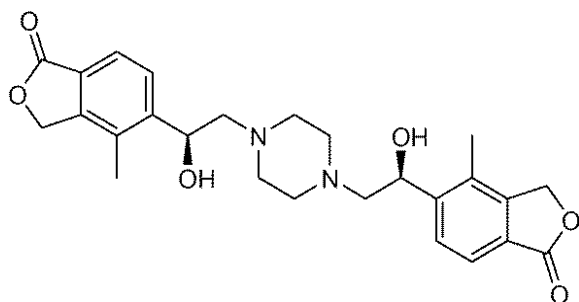
【0510】

実施例2B

50

【0511】

【化107】



10

【0512】

5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1S)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン)

4-メチル-5- [(2S)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (980 mg、5.15 mmol) 及びピペラジン (200 mg、2.3 mmol) を入れた 20 mL のマイクロ波チューブに、攪拌子及び EtOH (16 mL) を加えた。チューブを密封し、マイクロ波装置中、150℃で90分間加熱した。粗生成物をシリカゲルに吸着し、フラッシュクロマトグラフィー (MeOH-DCM 0~7%の勾配) により精製した。溶媒を除去した後、5, 5'-{ピペラジン-1, 4-ジイルビス [(1S)-1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル]} ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) を集めた (560 mg)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 5.11 (d, J = 11 Hz, 2H), 4.30-3.51 (ブロード, 2H), 2.90 (ブロード, 4H), 2.69-2.50 (m, 6H), 2.44 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H); LCMSM+1 (計算値 467, 実測値 467)

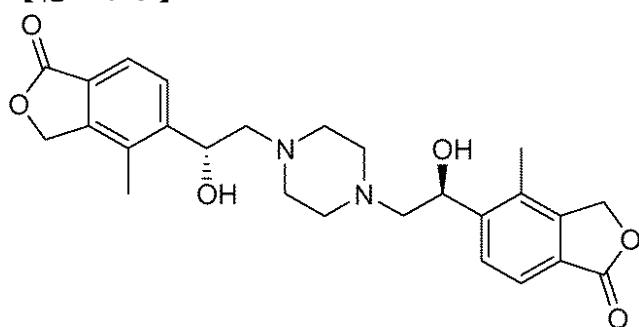
20

【0513】

実施例 2C

【0514】

【化108】



30

【0515】

5- ((1R)-1-ヒドロキシ-2- {4- [(2S)-2-ヒドロキシ-2- (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン

40

5- [(1R)-1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (166 mg、0.600 mmol) 及び攪拌子を入れた 20 mL のマイクロ波チューブに、4-メチル-5- [(2S)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (171 mg、0.900 mmol) 及びエタノール (10 mL) を加えた。混合物をマイクロ波装置中、150℃で90分間加熱した。反応物を冷却した後、DCM (5 mL) をチューブに加えた。混合物を室温に一晩おいた。この時に多くの固体が沈殿し；これらをろ過により集めた。キラル HPLC 分析は、物質が95%を超える鏡像体過剰率の純粋な 5- ((1R)-1-ヒドロキシ-2

50

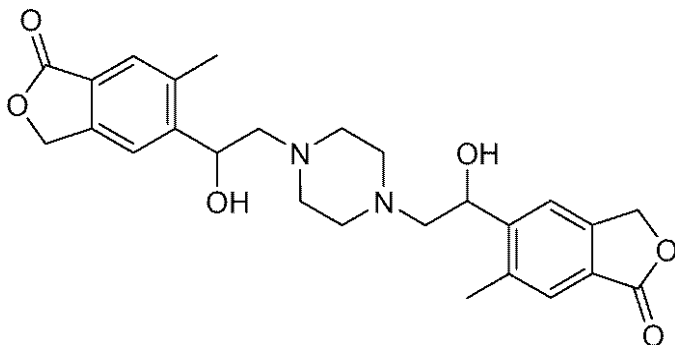
ー {4-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンであることを示した。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.74(s, 4H), 5.43(m, 4H), 6.60-5.80(ブロード, 2H), 5.33(s, 2H), 3.40(ブロード, 8H), 3.09(ブロード, 4H), 2.32(s, 6H); LCMSM+1(計算値 467, 実測値 467)。

【0516】

実施例3

【0517】

【化109】



【0518】

5,5'-[ピペラジン-1,4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル)]ビス(6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

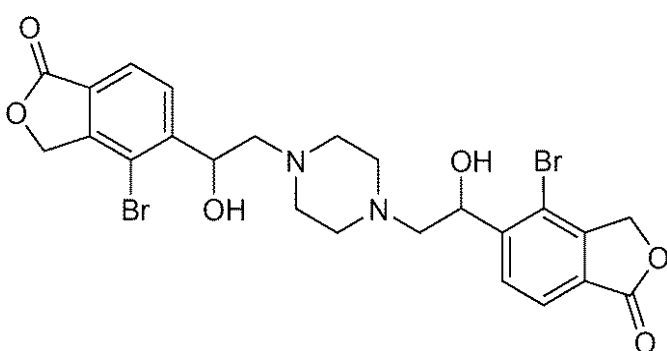
6-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例2に示した一般的なエポキシド環化条件と類似する方法により反応を実施した。5,5'-[ピペラジン-1,4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル)]ビス(6-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を、分取用逆相HPLCにより精製した。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77(s, 2H), 7.67(s, 2H), 5.27(s, 4H), 5.07(m, 2H), 4.30-3.70(ブロード, 2H), 2.95-2.80(m, 3H), 2.65-2.50(m, 5H), 2.42(s, 6H), 2.37(m, 2H); LCMSM+1(計算値 467, 実測値 467)。

【0519】

実施例4

【0520】

【化110】



【0521】

5,5'-[ピペラジン-1,4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル)]ビス(4-ブromo-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

4-ブromo-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例2に示した一般的なエポキシド環化条件と類似する方法により反応を実施し

10

20

30

40

50

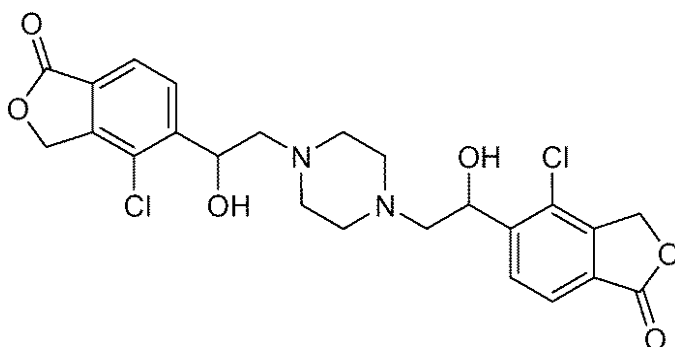
た。5, 5' [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-ブromo-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を、分取用逆相HPLCにより精製した。LCMSM+1(計算値 597, 実測値 597)。

【0522】

実施例5

【0523】

【化111】



10

【0524】

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-クロロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

4-クロロ-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例2に示した一般的なエポキシド環化条件と類似する方法により反応を実施した。分取用逆相HPLCにより精製し、5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(4-クロロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を得た。LCMSM+1(計算値 507, 実測値 507)。

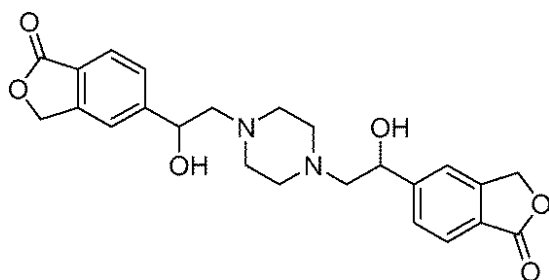
20

【0525】

実施例6

【0526】

【化112】



30

【0527】

5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例2に示した一般的なエポキシド環化条件と類似する方法により反応を実施した。分取用逆相HPLCにより精製し、5, 5' - [ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス(2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を得た。¹H NMR(500MHz, CD₃OD)ジアステレオマーA: δ 7.78(d, J=8.5Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.55(d, J=7.5Hz, 2H), 5.40(s, 4H), 4.84(m, 2H), 2.41-2.69(sのオーバーラップ, 12H); ジアステレオマーB: δ 7.78(d, J=8.5Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.55(d, J=7.5Hz, 2H), 5.30(s, 4H), 4.03(m, 2H), 2.41-2.69(mのオーバーラップ, 12H); LC/MS: [(M+1)]⁺=438.5.

40

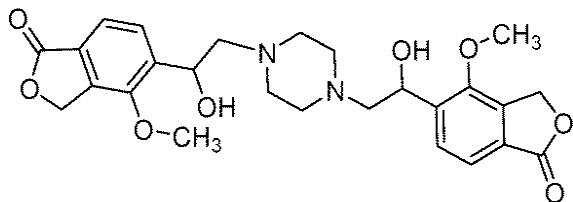
50

【0528】

実施例7

【0529】

【化113】



10

【0530】

5, 5'-[ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス[4-(メチルオキシ)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン]

4-(メチルオキシ)-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例2に示した一般的なエポキシド環化条件と類似する方法により反応を実施した(130℃で60分間)。分取用TLCにより精製し、5, 5'-[ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス[4-(メチルオキシ)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン]を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃,) δ in ppm: 7.88(2H, 芳香族性, d, J=7.6 Hz), 7.64(2H, 芳香族性, d, J=7.6 Hz), 5.48(4H, s), 5.14(2H, m), 3.96(6H, s), 3.0-2.1(12H, m). LC-MS(IE, m/z): 499.02 [M+1]⁺.

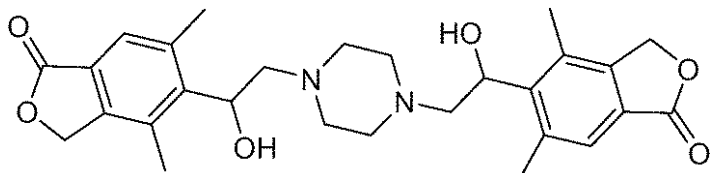
20

【0531】

実施例8

【0532】

【化114】



30

【0533】

5, 5'-[ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

実施例2に示す一般的エポキシド環化条件下、反応を実施した(160℃、60分間)。粗生成物を質量分析分取用HPLCにより精製し、所望の生成物、5, 5'-[ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4, 6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を得た。LC-MS(IE, m/z): 495 [M+1]⁺.

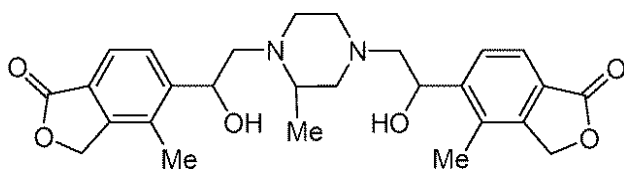
【0534】

40

実施例9

【0535】

【化115】



【0536】

5, 5'-[(2-メチルピペラジン-1, 4-ジイル)ビス(1-ヒドロキシエタン-

50

2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン)

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (700 mg、3.684 mmol) 及び2-メチルピペラジン (184 mg、1.842 mmol) の混合物を、DMSO 2 mL 中、マイクロ波条件下 (150℃)、1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮した。残渣を分取用HPLCにより精製し、2個のピーク (ピーク1及び2) を得た。各ピークを更にSFCキラルクロマトグラフィーにより分離し、それぞれの3種のキラル異性体を得た (8種の異性体のうち6種を得、2つは2種の異性体の混合物であるかもしれない)。

10

異性体A ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.76 (s, 4H), 5.20 (s, 4H), 5.00~5.16 (m, 2H), 2.30~3.30 (m, 11H), 2.26 (s, 6H), 1.16~1.18 (m, 3H). MS m/e 481 (M+1)⁺.

異性体B ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (s, s, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.06~5.15 (m, 2H), 3.02~3.26 (m, 2H), 2.28~2.82 (m, 9H), 2.26 (s, 6H), 1.16~1.18 (m, 3H). MS m/e 481 (M+1)⁺.

異性体C ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (s, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.09~5.12 (m, 2H), 3.22~3.28 (m, 1H), 3.12~3.18 (m, 1H), 2.72~2.80 (m, 3H), 2.35~2.68 (m, 6H), 2.28 (s, 6H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 3H). MS m/e 481 (M+1)⁺.

20

異性体D ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.68~7.74 (m, 4H), 5.32 (s, 4H), 5.18~5.24 (m, 2H), 2.50~3.38 (m, 11H), 2.32 (s, s, 6H), 1.04 (d, J=6.4 Hz, 3H). MS m/e 481 (M+1)⁺.

異性体E ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.68~7.76 (m, 4H), 5.34 (s, 4H), 5.18~5.24 (m, 2H), 2.50~2.96 (m, 11H), 2.32 (s, s, 6H), 1.02 (d, J=6.4 Hz, 3H). MS m/e 481 (M+1)⁺.

30

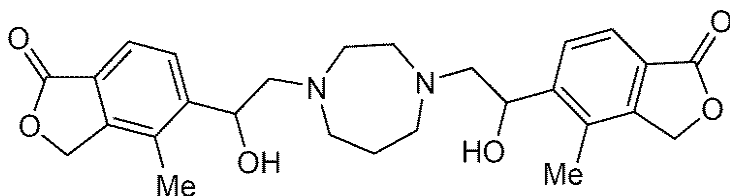
異性体F ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.70~7.80 (m, 4H), 5.35 (s, 4H), 5.20~5.30 (m, 2H), 2.50~3.35 (m, 11H), 2.33 (s, s, 6H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H). MS m/e 481 (M+1)⁺.

【0537】

実施例10 (3種の別個の異性体)

【0538】

【化116】



40

【0539】

5, 5'-[1, 4-ジアゼパン-1, 4-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン)

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン及び1, 4-ジアゼパンから開始し、実施例2に示した一般的なエポキシド環化条件と類似する方法により反応を実施した (150℃で60分間)。分取用TLC (MeOH/DCM=

50

1 : 15) により精製し、5, 5'-[1, 4-ジアゼパネン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を得た。次いで得られた異性体の混合物を、SFCキラルクロマトグラフィーにより3種全ての純粋なジアステレオマーに分離した。

異性体1 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.76 (s, 4H), 5.22 (s, 4H), 4.98~5.00 (m, 2H), 2.98~3.04 (m, 4H), 2.78~2.84 (m, 6H), 2.38~2.44 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.92~1.98 (m, 2H); MS m/z 481 ($M+1$)⁺

異性体2 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.78 (s, 4H), 5.23 (s, 4H), 4.98~5.02 (m, 2H), 2.97~3.05 (m, 4H), 2.78~2.85 (m, 6H), 2.36~2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.90~1.97 (m, 2H);

MS m/z 481 ($M+1$)⁺.

異性体3 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.72 (s, 4H), 5.20 (s, 4H), 4.92~4.96 (m, 2H), 2.88~3.00 (m, 4H), 2.70~2.82 (m, 6H), 2.32~2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.82~1.94 (m, 2H);

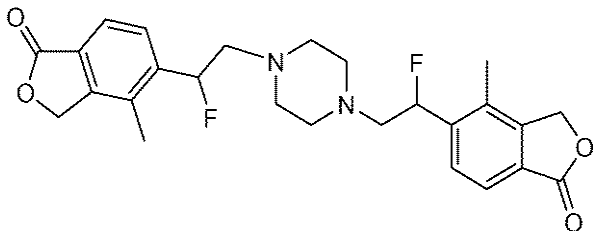
MS m/z 481 ($M+1$)⁺.

【0540】

実施例11

【0541】

【化117】



【0542】

5, 5'-[ピペラジニン-1, 4-ジイルビス(1-フルオロエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

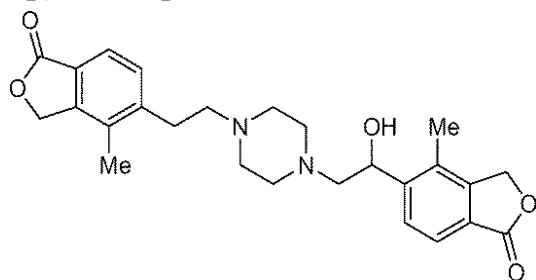
5, 5'-[ピペラジニン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン) (28 mg、0.060 mmol、1.0当量)をTHF (5 mL)に溶解した。溶液を0℃に冷却した。前記溶液にDAST (17 μL 、0.13 mmol、2.2当量)を加えた。反応物を室温まで加温し、その温度で30分間攪拌した。 NH_4Cl 水溶液を加えることにより反応を停止した。混合物をDCMで希釈し、炭酸水素塩水溶液、水及び食塩水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、生成物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , ppm δ): 7.79 (2H, s), 7.61 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 5.93 (2H, m), 5.26 (4H, s), 4.0-2.5 (m), 2.30 (6H, s); LC-MS (IE, m/z): 471.1 [$M+1$]⁺.

【0543】

実施例12

【0544】

【化 1 1 8】



【0 5 4 5】

10

5- (1-ヒドロキシ-2- {4- [2- (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (60 mg、0.31 mmol、1.2 mmol) 及び4-メチル-5- (2-ピペラジン-1-イルエチル) -2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン (68 mg、0.26 mmol、1.0 当量) を、マイクロ波チューブ中、エタノール (5 mL) に懸濁した。チューブに蓋をし、減圧下で脱気し、窒素ガスでパージした。マイクロ波照射下、混合物を150℃で30分間加熱した。次いで、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) により精製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.80 (2H, br-s), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=10.6 Hz), 3.0-2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s); LC-MS (IE, m/z): 451.4 [M+1]⁺.

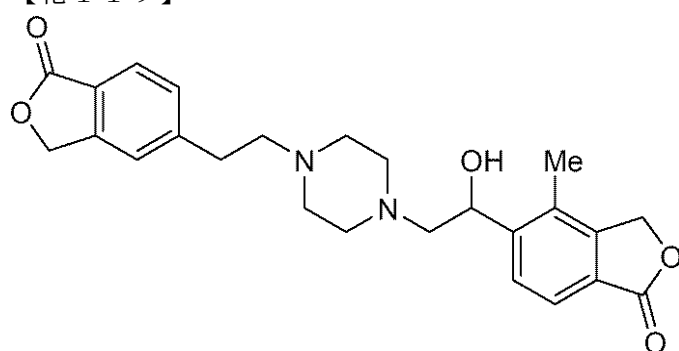
20

【0 5 4 6】

実施例 13

【0 5 4 7】

【化 1 1 9】



30

【0 5 4 8】

5- (1-ヒドロキシ-2- {4- [2- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン

40

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オン及び5- (2-ピペラジン-1-イルエチル) -2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンから開始し、実施例 12 の合成について開示されたのと類似の方法で、5- (1-ヒドロキシ-2- {4- [2- (1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} エチル) -4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H) -オンを調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.80 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J=3.1 Hz, J=10.6 Hz).

50

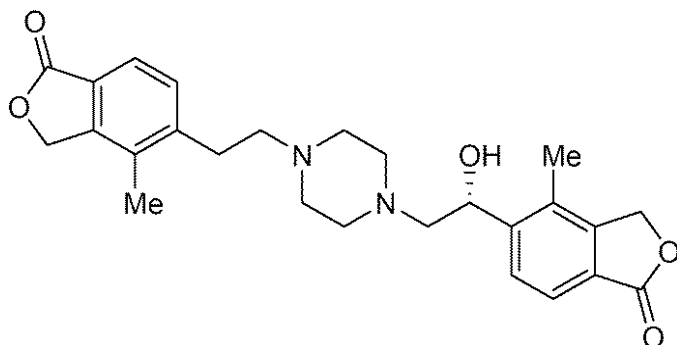
6 Hz), 3.0–2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s); LC-MS (IE, m/z): 437.4 [M+1]⁺.

【0549】

実施例14

【0550】

【化120】



10

【0551】

5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び4-メチル-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で、5-((1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.79 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.25 (4H, br-s), 5.10 (1H, dd, J = 2.8 Hz, J = 10.2 Hz), 3.0–2.4 (14H, m), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s); LC-MS (IE, m/z): 451.53 [M+1]⁺.

20

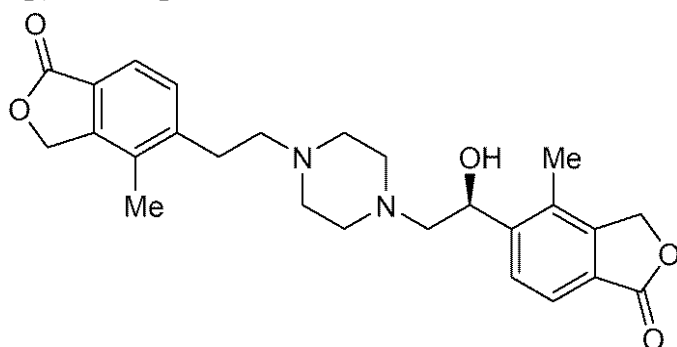
30

【0552】

実施例15

【0553】

【化121】



40

【0554】

5-((1S)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

4-メチル-5-[(2S)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び4-メチル-5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で

50

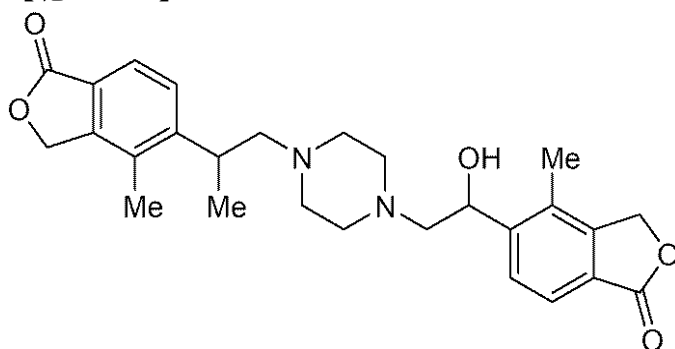
、5-((1S)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを調製した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.79(2H, m), 7.70(1H, d, J=7.9 Hz), 7.35(1H, d, J=7.9 Hz), 5.25(4H, br-s), 5.10(1H, dd, J=2.8 Hz, J=10.2 Hz), 3.0-2.4(14H, m), 2.30(3H, s), 2.28(3H, s); LC-MS(IE, m/z): 451.52 [M+1]⁺.

【0555】

実施例16

【0556】

【化122】



【0557】

5-((2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-メチルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

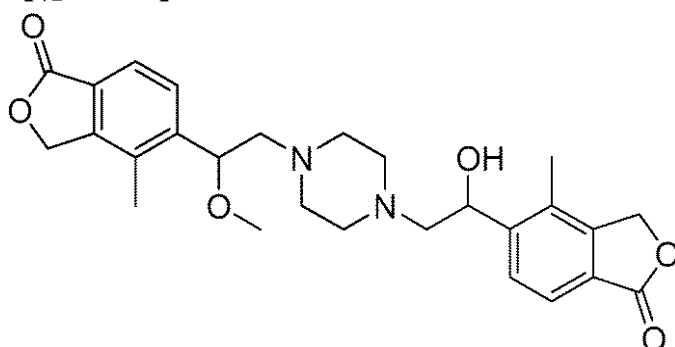
4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(58 mg、0.31 mmol、1.2 mmol)及び4-メチル-5-(1-メチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で、5-((2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-メチルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを調製した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃, ppm δ): 7.78(4H, br-s), 7.34(2H, d, J=7.9 Hz), 7.40(2H, d, J=7.9 Hz), 5.25(2H, s), 5.23(2H, s), 5.06(2H, m), 3.4-2.3(m), 2.30(3H, s), 2.26(3H, s); LC-MS(IE, m/z): 465.40 [M+1]⁺.

【0558】

実施例17

【0559】

【化123】



【0560】

5-[2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-(メチルオキシ)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

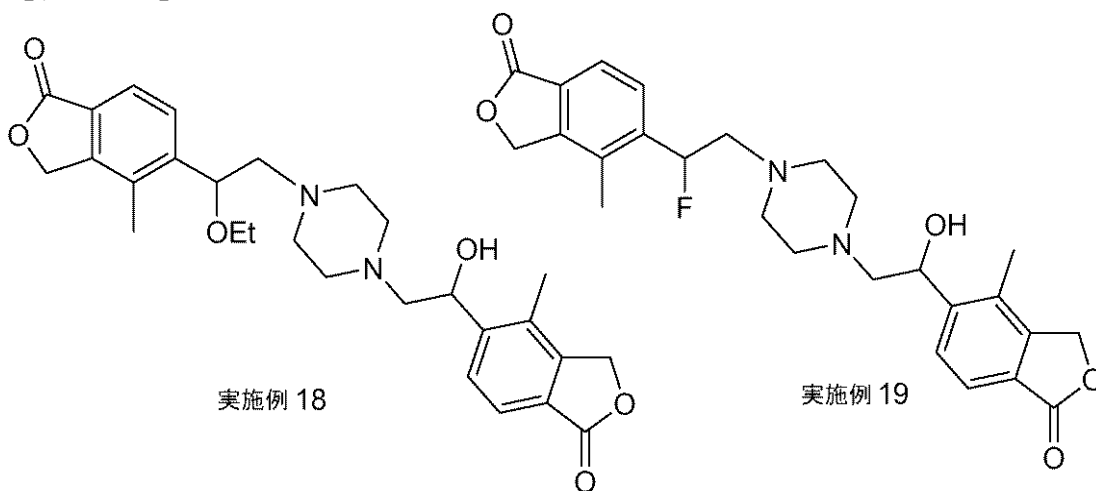
4-メチル-5-[1-(メチルオキシ)-2-ピペラジン-1-イルエチル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩(40mg、0.14mmol)、4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(79mg、0.41mmol)を、攪拌子を含む5mLのマイクロ波チューブに加え；この混合物にEtOH(2mL)及びTHF(0.5mL)を加えた。チューブに蓋をし、脱気し、N₂でパージした。次いで、マイクロ波反応器内に置き、120℃で1時間加熱し；LCは、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、MeOH(3.5mL)に溶解し、ろ過し、次いで、質量分析HPLCにより精製し、5-[2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-(メチルオキシ)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。LC-MS(IE, m/z): 481 [M+1]⁺.

【0561】

実施例18及び19

【0562】

【化124】



【0563】

実施例18：5-(1-(エチルオキシ)-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

実施例19：5-(1-フルオロ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(75mg、0.394mmol、1.2mmol)及び5-(1-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(90mg、0.323mmol、1.0当量)をエタノール(30mL)に懸濁した。マイクロ波照射下、混合物を150℃で30分間加熱した。混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフ(0~10%MeOH/DCM)により精製し、予想される生成物、5-(1-フルオロ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン、並びに副生物、5-(1-(エチルオキシ)-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。

実施例 19 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm δ) : 7.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.79 (2H, br-s), 7.63 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.96 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, $J=48.3$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.09 (1H, m), 3.00–2.36 (m), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s); LC-MS (IE, m/z) : 469.1 $[\text{M}+1]^+$.

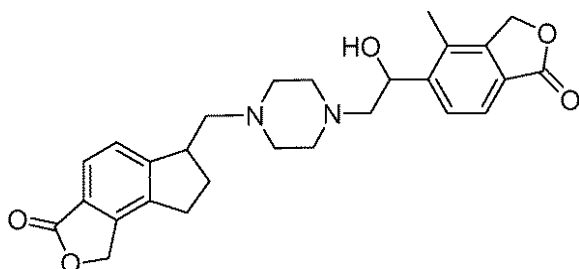
実施例 18 : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , ppm δ) : 7.76 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 7.75 (4H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 5.24 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.06 (1H, m), 4.83 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.8–2.2 (18H, m), 1.19 (3H, m). LC-MS (IE, m/z) : 495.1 $[\text{M}+1]^+$.

【0564】

実施例 20

【0565】

【化125】



【0566】

6-({4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-1,6,7,8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4,5-c]フラン-3-オン

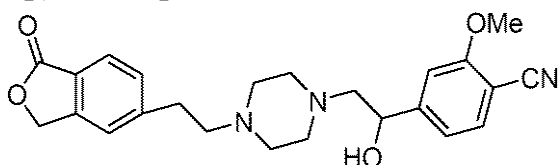
攪拌子を含む5 mLのマイクロ波チューブに、6-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,6,7,8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4,5-c]フラン-3-オン(40 mg、0.15 mmol)及び4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(55 mg、0.29 mmol)を加え;この混合物にEtOH(2.5 mL)を加えた。チューブに蓋をし、脱気し、 N_2 でパージした。次いで、マイクロ波反応器内に置き、150℃で30分間加熱し;LCは、所望の生成物が形成されたことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、MeOH(3.5 mL)に溶解し、ろ過し、次いで質量分析HPLCによる精製に供し、6-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-1,6,7,8-テトラヒドロ-3H-インデノ[4,5-c]フラン-3-オンを得た。LC-MS (IE, m/z) : 463 $[\text{M}+1]^+$.

【0567】

実施例 21

【0568】

【化126】



【0569】

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で、4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.6 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.4 (s, 2H), 5.26 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (bs, 4H), 3.42 (bs, 4H), 3.25 (bs, 4H); LC/MS (M+1)⁺=422.33.

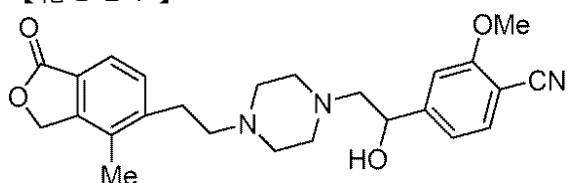
10

【0570】

実施例22

【0571】

【化127】



20

【0572】

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル

4-メチル-5-(1-メチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で、4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルを調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.27 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.40 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.43 (m, 8H), 3.38-3.22 (m, 6H), 2.33 (s, 3H); LC/MS (M+1)⁺=436.40.

30

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリル2種の個々の異性体を、SFCキラルクロマトグラフィー(方法の情報: 4.6×150mm Chiral Cel OJ-H, 2.5mL/分、100バール、30% MeOH+IBA/CO₂、35℃)により得た。異性体1(キラルHPLCから速く溶出)及び異性体2(キラルHPLCから遅く溶出)の同定は以下の通りである。

40

異性体1: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 7.65 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.77 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.87 (t, J=7.6 Hz, J=8.0 Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 12H), 2.25 (s, 3H); LC/MS (M+1)⁺=436.53.

異性体2: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.8 Hz

50

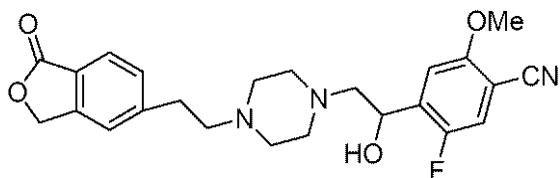
z, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.87 (t, J=7.5 Hz, J=8.0 Hz, 2H), 2.55–2.38 (m, 12H), 2.25 (s, 3H); LC/MS (M+1)⁺=436.50.

【0573】

実施例23

【0574】

【化128】



10

【0575】

5-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で、5-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺=440.54.

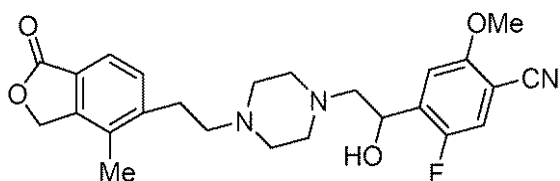
20

【0576】

実施例24

【0577】

【化129】



30

【0578】

5-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

4-メチル-5-(1-メチル-2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例12の合成について開示されたのと類似の方法で、5-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺=454.55.

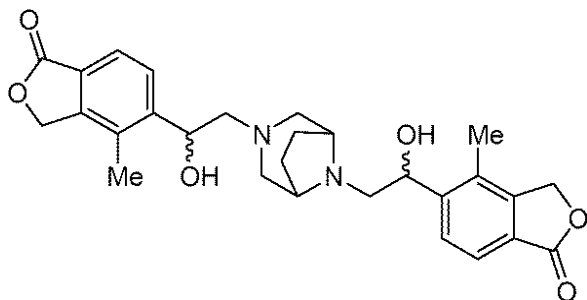
40

【0579】

実施例25 (全ての4種の分離された異性体)

【0580】

【化 1 3 0】



【0 5 8 1】

5, 5'-[3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン)

5-[2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (53 mg、0. 175 mmol) の異性体 (37 A) 及び 4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (57 mg、0. 210 mmol) の混合物を、DMSO 2 mL 中、マイクロ波条件下 (150℃)、1 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮した。残渣を分取用 TLC (MeOH/DCM=1:15) により精製し、次いで、SFC キラルクロマトグラフィーにより分離し、5, 5'-[3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) の 2 種の分離した異性体 A 及び B を得た。

異性体 A ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 78 (d, J=3. 1 Hz, 4H), 5. 24 (s, 4H), 5. 05~5. 10 (m, 2H), 3. 50 (bs, 1H), 3. 26 (bs, 1H), 3. 00~3. 05 (m, 1H), 2. 55~2. 85 (m, 5H), 2. 30~2. 42 (m, 2H), 2. 28 (s, 3H), 2. 26 (s, 3H), 1. 85~2. 01 (m, 4H). MS m/z 493 (M+1)⁺.

異性体 B ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 78 (s, 4H), 5. 22 (s, 4H), 4. 95~5. 06 (m, 2H), 3. 42 (bs, 1H), 3. 20 (bs, 1H), 2. 96~3. 00 (m, 1H), 2. 64~2. 72 (m, 3H), 2. 48~2. 58 (m, 2H), 2. 26~2. 38 (m, 2H), 2. 25 (s, 6H), 1. 90~2. 00 (m, 4H). MS m/z 493 (M+1)⁺.

【0 5 8 2】

5-[2-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (45 mg、0. 149 mmol) の異性体 (37 B) 及び 4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン (57 mg、0. 210 mmol) の混合物を、DMSO 2 mL 中、マイクロ波条件下 (150℃)、1 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、次いで濃縮した。残渣を分取用 TLC (MeOH/DCM=1:15) により精製し、次いで、SFC キラルクロマトグラフィーにより分離し、5, 5'-[3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジイルビス (1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)] ビス (4-メチル-2-ベンゾフラン-1 (3H)-オン) の 2 種の分離した異性体 C 及び D を得た。

異性体 C ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 78 (s, 4H), 5. 24 (s, 4H), 5. 05~5. 10 (m, 2H), 3. 52 (bs, 1H)

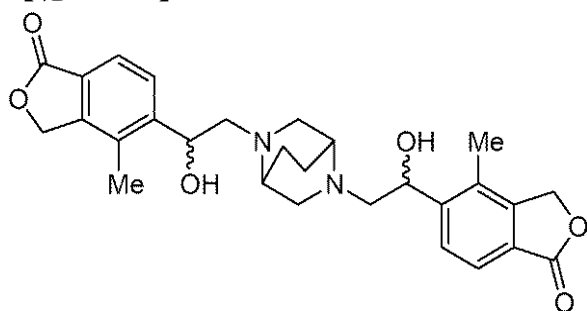
, 3.00~3.04 (m, 1H), 2.62~2.74 (m, 4H), 2.34~2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14~2.26 (m, 2H), 1.96~2.04 (m, 4H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.
 異性体D ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.76 (s, 4H), 5.22 (s, 4H), 5.06~5.12 (m, 2H), 3.50 (bs, 1H), 3.42 (bs, 1H), 3.00~3.05 (m, 1H), 2.58~2.88 (m, 5H), 2.32~2.44 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.90~2.02 (m, 4H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

【0583】

実施例26 (全ての8種の分離された異性体)

【0584】

【化131】



【0585】

5, 5'-[2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 5-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

4個の別々の反応において、DMSO 2mL中、5-[2-(2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(約100mg、0.33mmol)の異性体A~D、及び4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(95mg、0.50mmol)を、マイクロ波条件下(150℃)、1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。残渣を分取用TLC(MeOH/DCM=1:15)により精製し、5, 5'-[2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 5-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を2種の異性体の4種混合物として得、これをSFCキラルクロマトグラフィーにより分離し、それぞれについて2種の単一異性体を得た(合計8種)。

異性体A ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 5.09~5.13 (m, 2H), 3.60~3.66 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.86~2.90 (m, 2H), 2.75~2.77 (m, 2H), 2.47~2.61 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 1.93~2.03 (m, 2H), 1.66~1.73 (m, 2H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体B ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.95~5.01 (m, 2H), 3.38~3.44 (m, 1H), 3.07~3.18 (m, 2H), 2.76~2.91 (m, 4H), 2.67~2.69 (m, 1H), 2.41~2.52 (m, 2H), 2.24 (d, J=9.7Hz, 6H), 1.94~2.07 (m, 4H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体C ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.90~4.93 (m, 2H), 3.04~3

10

20

30

40

50

. 07 (m, 2H), 2.92~2.95 (m, 4H), 2.81~2.85 (m, 2H), 2.40~2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.97~2.06 (m, 2H), 1.69~1.75 (m, 2H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体D ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.86~4.93 (m, 2H), 3.28~3.31 (m, 1H), 3.13~3.15 (m, 1H), 2.97~2.99 (m, 1H), 2.80~2.87 (m, 2H), 2.63~2.71 (m, 3H), 2.32~2.44 (m, 2H), 2.23 (d, J=9.5Hz, 6H), 1.87~2.00 (m, 2H), 1.61~1.73 (m, 2H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体E ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.88~4.93 (m, 2H), 3.04~3.07 (m, 2H), 2.80~2.95 (m, 4H), 2.66~2.72 (m, 2H), 2.40~2.45 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.97~2.06 (m, 2H), 1.66~1.77 (m, 2H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体F ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 5.00~5.07 (m, 2H), 3.48~3.51 (m, 1H), 3.11~3.33 (m, 3H), 2.83~2.99 (m, 4H), 2.48~2.57 (m, 2H), 2.23 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.89~2.00 (m, 2H), 1.64~1.79 (m, 2H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体G ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.93~4.96 (m, 2H), 3.38~3.41 (m, 2H), 2.84~2.88 (m, 2H), 2.71~2.73 (m, 2H), 2.37~2.42 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.90~2.00 (m, 2H), 1.60~1.66 (m, 2H). MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

異性体H ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72 (m, 4H), 5.15 (s, 4H), 4.91~4.98 (m, 2H), 3.35~3.38 (m, 1H), 3.14~3.17 (m, 2H), 2.81~2.90 (m, 2H), 2.74~2.77 (m, 2H), 2.66~2.68 (m, 1H), 2.37~2.49 (m, 2H), 2.23 (d, J=10.1Hz, 6H), 1.90~2.60 (m, 2H), 1.61~1.73 (m, 2H).

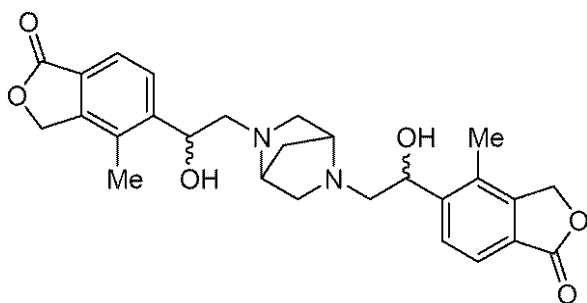
MS m/z 493 ($M+1$)⁺.

【0586】

実施例27

【0587】

【化132】



【0588】

5, 5'-[2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 5-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

別個の容器内で、DMSO 2mL中、5, 5'-[2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 5-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(

10

20

30

40

50

4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(80mg~250mg、0.33mmol)の異性体A及びB、並びに4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(1.5当量)を、マイクロ波条件(150℃)下で1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。残渣をTLC(MeOH/DCM=1:15)により精製し、5,5'-[2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,5-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル)]ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を異性体混合物として得、これをSFCキラルクロマトグラフィーにより分離し、それぞれの3種の単一異性体を得た。

10

異性体A: MS m/z 479 (M+1)⁺.

異性体B: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.74(m, 4H), 5.18(s, 4H), 4.02~5.18(m, 2H), 3.60~3.66(m, 2H), 2.90~3.28(m, 6H), 2.50~2.60(m, 2H), 2.26(s, 6H), 1.52~1.60(m, 2H). MS m/z 479 (M+1)⁺.

異性体C: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72(m, 4H), 5.18~5.20(m, 4H), 5.04~5.12(m, 2H), 2.500~3.70(m, 10H), 2.24~2.28(m, 6H), 1.50~1.65(m, 2H). MS m/z 479 (M+1)⁺.

20

異性体D: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.68~7.72(m, 4H), 5.14~5.20(s, 4H), 4.78~4.82(m, 1H), 3.96~4.00(m, 1H), 3.68~3.82(m, 2H), 3.14~3.30(m, 2H), 2.35~3.00(m, 6H), 2.18(s, s, 6H), 1.54~1.74(m, 2H). MS m/z 479 (M+1)⁺.

異性体E: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72~7.80(m, 4H), 5.22(s, 4H), 4.90~5.00(m, 2H), 3.40~3.50(m, 2H), 3.00~3.10(m, 2H), 2.64~2.78(m, 6H), 2.26(s, 6H), 1.74~1.78(m, 2H). MS m/z 479 (M+1)⁺.

30

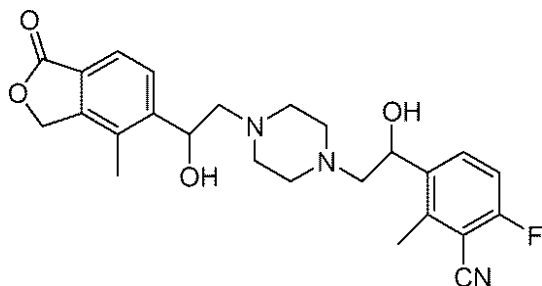
異性体F: ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.68~7.74(m, 4H), 5.18(s, 4H), 5.00~5.12(m, 2H), 3.62~3.74(m, 2H), 3.14~3.40(m, 2H), 2.50~2.86(m, 6H), 2.26(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.82~1.96(m, 2H). MS m/z 479 (M+1)⁺.

【0589】

実施例28

【0590】

【化133】



40

【0591】

6-フルオロ-3-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-

50

1-イル} エチル) - 2-メチルベンゾニトリル

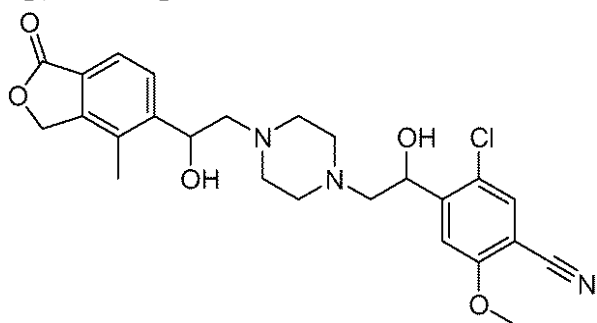
6-フルオロ-2-メチル-3-オキシラン-2-イルベンゾニトリル (69.2 mg、0.391 mmol)、5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (54.0 mg、0.195 mmol) を EtOH (5 mL) に溶解し、マイクロ波条件下、150℃で1時間加熱した。エタノールを蒸発させ、残渣を質量分析HPLCにより精製し、6-フルオロ-3-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-メチルベンゾニトリルを得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO₄) : δ ppm 7.83 (t, J=8 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.38 (t, d=8.5 Hz, 1H), 5.35-5.43 (q, 2H), 5.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J=6 Hz, 1H), 3.16-3.41 (b, 7H), 3.06-3.07 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LC-MS : M+1=454.

【0592】

実施例29

【0593】

【化134】



【0594】

5-クロロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)エチレンオキシド (45.50 mg、0.22 mmol) 及び 5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (0.50 mg、0.18 mmol) の DMSO (2.00 mL) 中の溶液を、マイクロ波により150℃で1時間攪拌した。食塩水及び EtOAc を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC により精製し、純粋な生成物を異性体混合物として得、分取用キラル HPLC により分離し、5-クロロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルの分割された4種の異性体を得た。

異性体1 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.08~5.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.81~2.89 (m, 6H), 2.53~2.58 (m, 6H), 2.28 (s, 3H); MS m/e 486 (M+1)⁺.

異性体2 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.09~5.11 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.82~2.89 (m, 6H), 2.55~2.61 (m, 6H), 2.29 (s, 3H); MS m/e 486 (M+1)⁺.

異性体3 : ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (s, 2H)

), 7.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.12 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.95~2.32 (m, 12H), 2.29 (s, 3H); MS m/e 486 (M+1)⁺.

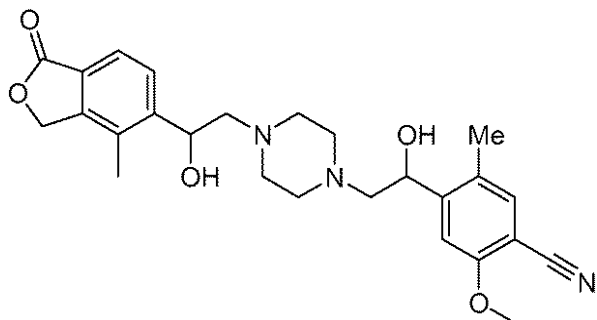
異性体4: ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.09~5.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.82~2.89 (m, 6H), 2.55~2.61 (m, 6H), 2.28 (s, 3H); MS m/e 486 (M+1)⁺.

【0595】

実施例30

【0596】

【化135】



【0597】

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-5-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

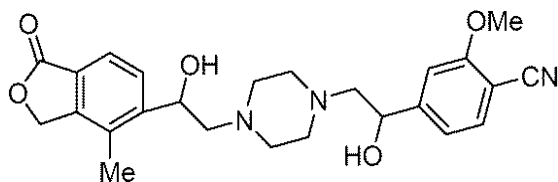
5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び5-メチル-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例2C及び28~29の合成について開示された方法に類似の方法で、4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-5-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺=466.02.

【0598】

実施例31

【0599】

【化136】



【0600】

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例2C及び28~29の合成について開示された方法に類似の方法で、4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。¹H NMR (500

10

20

30

40

50

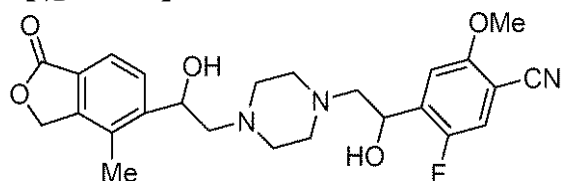
MHz, DMSO- d_6), δ 7.77 (bs, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.36 (bs, 1H), 7.19 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.48 (bs, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.42 (dd, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.26 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92–3.76 (m, 5H), 3.75–3.42 (m, 4H), 3.40–3.21 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); LC/MS ($M+1$)⁺ = 452.35. 4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンズニトリルの4種の個々の異性体を、SFCキラルクロマトグラフィー(4.6×250mm ChiralCel OJ-H, 2.4mL/分、100バール、4～40% MeOH: MeCN/CO₂, 35℃)により得た; 異性体1: t_R = 7.049分、異性体2: t_R = 7.308分、異性体3: t_R = 7.740分、異性体4: t_R = 7.869分。

【0601】

実施例32

【0602】

【化137】



【0603】

5-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンズニトリル

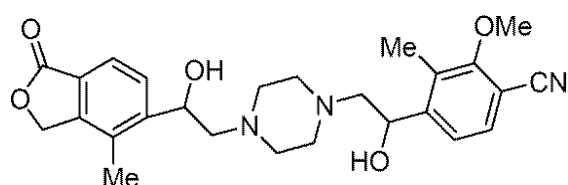
5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び5-フルオロ-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンズニトリルから開始し、実施例2C及び28～29の合成について開示された方法に類似の方法で、5-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンズニトリルを調製した。LC/MS ($M+1$)⁺ = 470.56.

【0604】

実施例33

【0605】

【化138】



【0606】

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンズニトリル

5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び3-メチル-2-(メチルオキシ)-4-オキシラン-2-イルベンズニトリルから開始し、実施例2C及び28～29の合成について開示された方法に類似の方法で、4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンズニトリルを調製した。

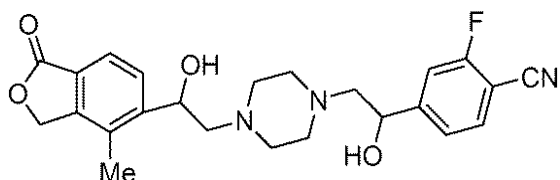
ジーン-1-イル} エチル) - 3-メチル-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 7.72 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.46 (bs, 1H), 5.42 (dd, J=8.9 Hz, 2H), 4.12-3.73 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 4H), 3.42-3.22 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LC/MS (M+1)⁺ = 466.02.

【0607】

実施例34

【0608】

【化139】



【0609】

2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)ベンゾニトリル

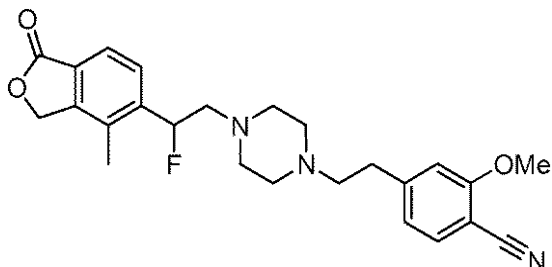
5-(1-ヒドロキシ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び2-フルオロ-4-オキシラン-2-イルベンゾニトリルから開始し、実施例2C及び28~29の合成について開示された方法に類似の方法で、2-フルオロ-4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)ベンゾニトリルを調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 7.98 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (d, J=10.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=8.3 Hz, 2H), 5.38 (bs, 1H), 3.95-3.42 (m, 6H), 3.40-3.18 (m, 6H), 2.36 (s, 3H); LC/MS (M+1)⁺ = 440.02.

【0610】

実施例35

【0611】

【化140】



【0612】

4-(2-{4-[2-フルオロ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

5-(1-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩 (30 mg, 0.11 mmol)、2-(メチルオキシ)-4-(2-オキソエチル)ベンゾニトリル (37 mg, 0.22 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (67 mg, 1.078 mmol) を、攪拌子を含む25 mLのフラスコに加え; このフラスコに MeOH (3 mL) 及び数滴の AcOH を加えた。次いで

10

20

30

40

50

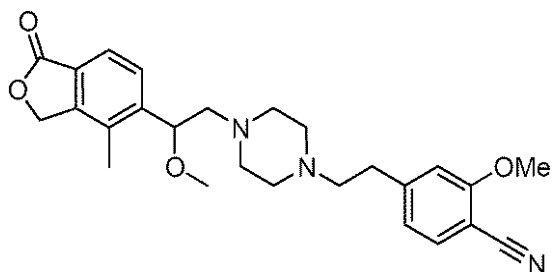
、反応混合物を12時間攪拌し；LCは、反応が完了したことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、EtOAc（15mL）に再溶解し、NaHCO₃水溶液及びNaCl水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。次いで、MeOH（3.5mL）に再度溶解し、ろ過し、分離のための質量分析HPLCに付し、所望の生成物を得た。LC-MS（IE, m/z）：450 [M+1]⁺。

【0613】

実施例36

【0614】

【化141】



【0615】

4-(2-{4-[2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-2-(methoxy)ethyl]piperazine-1-yl}ethyl)-2-(methoxy)benzonitrile

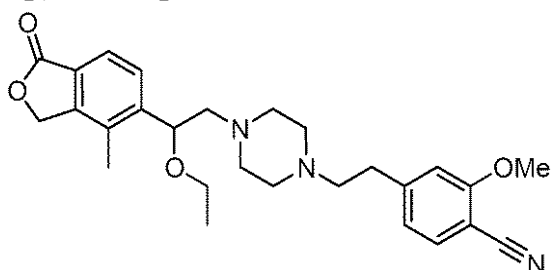
4-methyl-5-[1-(methoxy)-2-piperazine-1-ylethyl]-2-benzofuran-1(3H)-one hydrochloride (50mg, 0.17mmol)、2-(methoxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile (60mg, 0.34mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (108mg, 1.72mmol) 及び攪拌子を25mLのフラスコに加え、数滴のAcOHを加えた。次いで、得られた混合物をMeOH（3mL）に溶解し、12時間攪拌し；LCによる分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物をEtOAc（20mL）で処理し、NaHCO₃水溶液、NaCl水溶液で洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し；次いで、得られた残渣をMeOH（3.5mL）に溶解し、ろ過し、分離のための質量分析HPLCに付し、所望の生成物を得た。LC-MS（IE, m/z）：481 [M+1]⁺。

【0616】

実施例37

【0617】

【化142】



【0618】

4-(2-{4-[2-(ethoxy)-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperazine-1-yl}ethyl)-2-(ethoxy)benzonitrile

5-[1-(ethoxy)-2-piperazine-1-ylethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one hydrochloride (50mg, 0.16mmol)、2-(ethoxy)-4-(2-oxoethyl)benzonitrile (40mg, 0.23mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (14mg, 1.7mmol) 及び攪拌子を25mLのフラスコに加え、数滴のAcOHを加えた。次いで、得られた混合物をMeOH（3mL）

10

20

30

40

50

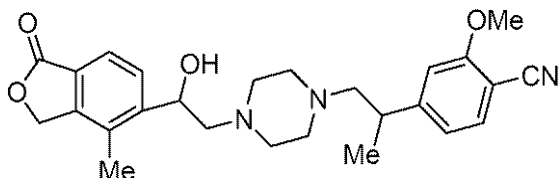
に溶解し、12時間攪拌し；LCによる分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物をEtOAc（20mL）で処理し、NaHCO₃水溶液、NaCl水溶液で洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥し；次いで、得られた残渣をMeOH（3.5mL）に溶解し、ろ過し、分離のための質量分析HPLCに付し、所望の生成物を得た。LC-MS（IE, m/z）：464 [M+1]⁺。

【0619】

実施例38

【0620】

【化143】



【0621】

4-（2- {4- [2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル] ピペラジン-1-イル} -1-メチルエチル）-2-（メチルオキシ）ベンゾニトリル

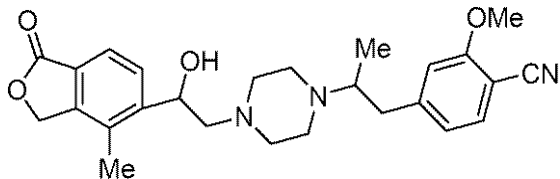
ジクロロメタン（2mL）及びトリエチルアミン（0.029mL, 0.211mmol）中、2-メトキシ-4-（1-オキソプロパン-2-イル）ベンゾニトリル（0.020g, 0.106mmol）に、ジクロロメタン（15mL）及び5-[1-ヒドロキシ-2-（ピペラジン-1-イル）エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン塩酸塩（0.037g, 0.116mmol）を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキボロハイドライド（0.112g, 0.529mmol）を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。水（5mL）で反応を停止し、有機物をEtOAc（2×40mL）で抽出した。一緒にした有機層を水（20mL）及び食塩水（20mL）で洗浄し、乾燥した（MgSO₄）。ろ過し、続いて濃縮し、油状の残渣を得、これを質量分析逆相HPLCにより精製し、次いで、得られた純粋な画分を蒸発及び乾燥し、次いでジエチルエーテル中の1M HCl（0.50mL, 2時間）で粉碎し、HCl塩に変換した。減圧下で濃縮及び乾燥し、4-（2- {4- [2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル] ピペラジン-1-イル} -1-メチルエチル）-2-（メチルオキシ）ベンゾニトリルを得た。¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆）, δ 7.75（bs, 1H）, 7.73（d, J=3.6Hz, 1H）, 7.70（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.29（s, 1H）, 7.10（d, J=8.0Hz, 1H）, 5.53（d, J=8.7Hz, 1H）, 5.41（dd, J=8.5Hz, 2H）, 3.95（s, 3H）, 2.95-2.65（m, 9H）, 3.55-3.25（m, 4H）, 2.33（s, 3H）, 1.32（bs, 3H）；LC/MS（M+1）⁺=450.53。

【0622】

実施例39

【0623】

【化144】



【0624】

4-（2- {4- [2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル] ピペラジン-1-イル} プロピル）-2-（メ

チルオキシ) ベンゾニトリル

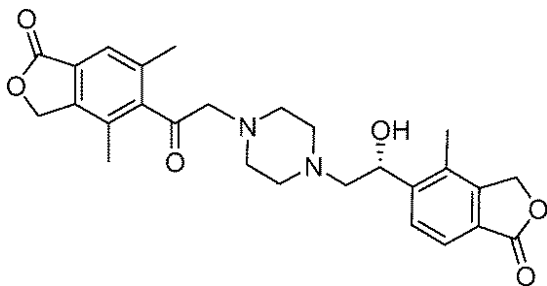
5-〔1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル〕-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩及び2-メトキシ-4-(2-オキソプロピル)ベンゾニトリルから開始し、実施例38の調製について開示された方法に類似の方法で、4-(2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}プロピル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリルを調製した。LC/MS (M+1)⁺ = 450.57.

【0625】

実施例40

【0626】

【化145】



【0627】

5-(〔4-〔(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル〕ピペラジン-1-イル〕アセチル)-4,6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

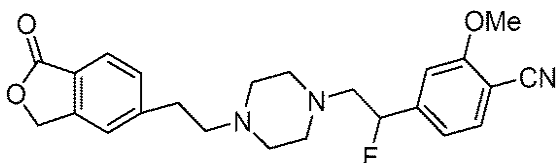
5 mLのマイクロ波チューブに、5-(プロモアセチル)-4,6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(0.220 g、0.777 mmol)、1-〔(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル〕ピペラジン-1-イウムクロリド(0.215 g、0.777 mmol)及び攪拌子を加え；混合物をTHF(2 mL)に溶解した。チューブに蓋をし、脱気し、N₂でパージした。次いで、チューブを油浴中に置き、50℃で12時間加熱し；LCは、所望の生成物が形成されたことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、MeOH(3.6 mL)に溶解し、ろ過し、次いで、質量分析HPLCによる精製に供し、5-(〔4-〔(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル〕ピペラジン-1-イル〕アセチル)-4,6-ジメチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。LC-MS (IE, m/z) : 479 [M+1]⁺.

【0628】

実施例41

【0629】

【化146】



【0630】

4-(1-フルオロ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)ベンゾニトリル

4-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-2-(メチルオキシ)

ベンズニトリルから開始し、実施例 11 に記載したのと同様にして調製した。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.80 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.11 (bs, 2H), 3.94 (bs, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (bs, 8H) ; LC/MS ($M+1$) $^+$ = 424.31.

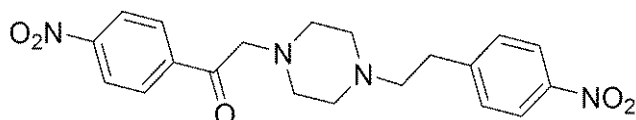
【0631】

実施例 42

【0632】

【化147】

10



【0633】

1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノン

工程 A : 1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン塩酸塩

トリエチルアミン (22.6 mL、161 mmol) を、BOC-ピペラジン (10.0 g、53.7 mmol) 及び 4-ニトロフェネチルプロマイド (12.4 g、53.7 mmol) の DMF 100 mL 中の攪拌溶液に加え、次いで混合物を 50℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで 3 回抽出した。一緒にした有機層を水で 3 回、0.1 N HCl で 3 回洗浄し、再度、水で洗浄し、次いで、最後に食塩水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下でほとんどの溶媒を除去し、ヘキサンを加えた。得られた沈殿をろ過し、ヘキサンで洗浄し、BOC-保護された中間体を得た。LC-MS による分析は、2.4 分における主要なピークについて、 $M+H$ 336 及び $M-55$ 280 を示した。中間体をジオキサン中の 4N HCl (Aldrich) で処理し、1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン塩酸塩を得た。 ^1H -NMR (500 MHz, DMSO) : δ ppm 9.80 (b, 1H), 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.2-3.8 (m, 12H) ; LC-MS : $M+1$ = 236.

20

30

【0634】

工程 B : 1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノン

1-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン塩酸塩 (200 mg、0.736 mmol) の攪拌溶液に、2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (269 mg、1.10 mmol) を、次いでヒューニツヒ塩基を加え、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルで 2 回抽出した。一緒にした有機層を水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を 5% MeOH/DCM 溶媒系を用いる分取用 TLC により精製し、1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノンを得た。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ ppm 8.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.86 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.45 (b, 4H) ; LC-MS : $M+1$ = 399.4.

40

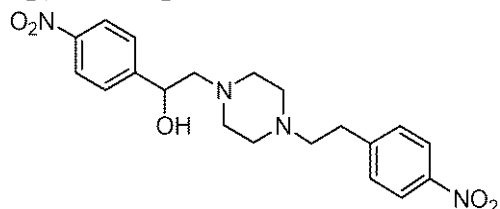
【0635】

実施例 43

【0636】

50

【化 1 4 8】



【0 6 3 7】

1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノール

10

水素化ホウ素ナトリウム (8.0 mg、0.21 mmol) を、エタノール (1 mL) 中、1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノール (20 mg、0.050 mmol) に加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで2回、食塩水で2回抽出し、次いでMgSO₄で乾燥し、濃縮して乾燥した。粗物質を5% (MeOH中、10% NH₄OH) : 95% DCM 溶媒系を用いる分取用 TLC により精製し、1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノールを得た。LC-MS : M+1 = 401.

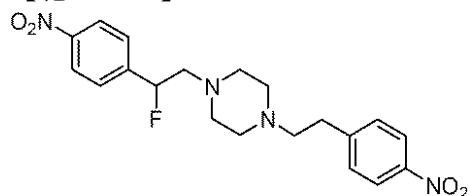
【0 6 3 8】

実施例 4 4

20

【0 6 3 9】

【化 1 4 9】



【0 6 4 0】

1-[2-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン

30

DAST (6.6 μL、0.050 mmol) を、DCM (1 mL) 中、1-(4-ニトロフェニル)-2-{4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジン-1-イル}エタノール (10 mg、0.0250 mmol) に加え、得られた混合物を室温で72時間攪拌した。次いで、1N NaOHを加え、混合物をDCMで2回抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。粗生成物を質量分析分取用 HPLC により精製し、1-[2-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル)エチル]-4-[2-(4-ニトロフェニル)エチル]ピペラジンを得た。LC-MS : M+1 = 403.

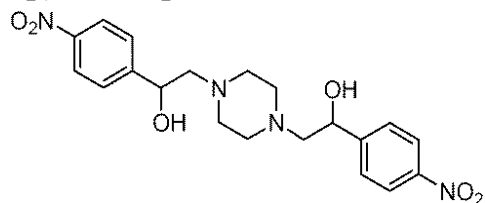
【0 6 4 1】

実施例 4 5

40

【0 6 4 2】

【化 1 5 0】



【0 6 4 3】

2,2'-ピペラジン-1,4-ジイルビス[1-(4-ニトロフェニル)エタノール]

50

工程A：2, 2'-ピペラジン-1, 4-ジイルビス [1-(4-ニトロフェニル) エタノン]

0℃で、2-ブロモ-1-(4-ニトロフェニル) エタノン (3.117 g、12.7 mmol) を、ピペラジン (0.500 g、5.80 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.06 mL、23.2 mmol) のTHF (25 mL) 中の溶液に加えた。反応混合物を室温まで加温し、1/2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥し、次いでろ過し、濃縮して乾燥した。残渣を、0%~5% MeOH/DCM溶媒系で溶出する、120 g. Redi-sepカラムを用いるMPLCにより精製し、2, 2'-ピペラジン-1, 4-ジイルビス [1-(4-ニトロフェニル) エタノン] (1.9 g、79%) を得た。LC-MS: M+1=413.

【0644】

工程B：2, 2'-ピペラジン-1, 4-ジイルビス [1-(4-ニトロフェニル) エタノール]

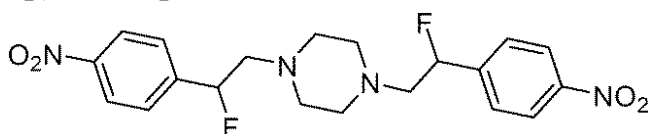
0℃で、NaBH₄ (308 mg、8.15 mmol) を、2, 2'-ピペラジン-1, 4-ジイルビス [1-(4-ニトロフェニル) エタノン] (400 mg、0.970 mmol) のエタノール25 mLの溶液に加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで2回抽出した。一緒にした有機層を食塩水で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。残渣をDCM中の5%メタノールを用いた分取用TLCにより精製し、2, 2'-ピペラジン-1, 4-ジイルビス [1-(4-ニトロフェニル) エタノール] を得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ ppm 8.25 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 4H), 5.19 (d, J=10 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.56-3.59 (b, 6H), 3.37 (d, J=13 Hz, 2H), 3.28 (t, J=13 Hz, 2H). LC-MS: M+1=417.

【0645】

実施例46

【0646】

【化151】



【0647】

1, 4-ビス [2-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル) エチル] ピペラジン

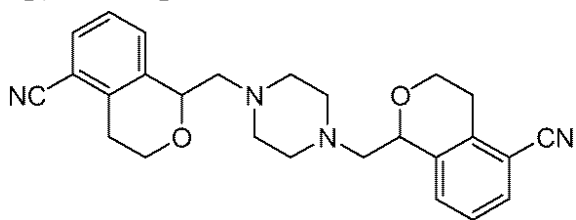
0℃で、DAST (464 mg、2.88 mmol) を、DCM (10 mL) 中、2, 2'-ピペラジン-1, 4-ジイルビス [1-(4-ニトロフェニル) エタノール] (実施例44由来、300 mg、0.720 mmol) に加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して乾燥した。粗物質を、5% (MeOH中10% NH₄OH) : 95% DCM溶媒系を用いる分取用TLCにより精製し、1, 4-ビス [2-フルオロ-2-(4-ニトロフェニル) エチル] ピペラジンを得た。¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ ppm 8.29 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 4H), 6.17 (d, J=9 Hz, 1H), 6.07 (d, J=9 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (d, J=14.5 Hz, 2H), 3.03-3.20 (m, 8H). LC-MS: M+1=421.

【0648】

実施例47

【0649】

【化 1 5 2】



【0 6 5 0】

1, 1' - (ピペラジン-1, 4-ジイルジメタンジイル) ビス (3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-5-カルボニトリル)

工程 A : 1 - [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジン

1, 1-ジメチルエチル-4- [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボキシラート (480 mg、1.2 mmol) の DCM 10 mL 中の溶液を、4 N HCl / ジオキサン 10 mL に加え、次いで室温で 2 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、1 - [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジンを得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.23 ~ 4.29 (m, 1H), 3.92 ~ 3.95 (m, 1H), 3.85 ~ 3.90 (m, 1H), 3.84 (brs, 4H), 3.64 ~ 3.71 (m, 6H), 3.58 ~ 3.61 (m, 1H).

【0 6 5 1】

工程 B : 1, 4-ビス [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジン

1 - [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジン (160 mg、0.52 mmol) の DCM / MeOH (1 : 1, 5 mL) 中の溶液に、DIEA (134 mg、1.03 mmol) を加え、次いで混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、混合物に、AcOH (62 mg、1.03 mmol)、NaCNBH₃ (65 mg、1.03 mmol) 及び 5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-カルバルデヒド (125 mg、0.516 mmol) を加えた。反応溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、DCM で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC により精製し、生成物、1, 4-ビス [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジンを得た。

【0 6 5 2】

工程 C : 1, 1' - (ピペラジン-1, 4-ジイルジメタンジイル) ビス (3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-5-カルボニトリル)

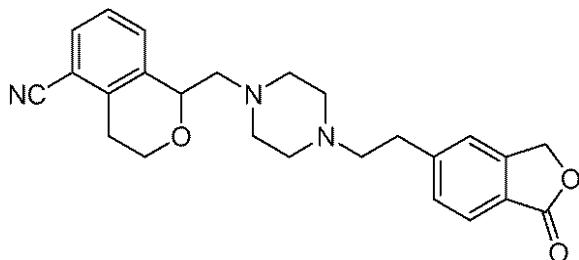
1, 4-ビス [(5-ブromo-3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-1-イル) メチル] ピペラジン (130 mg、0.24 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (56 mg、0.050 mmol) 及び Zn(CN)₂ (85 mg、0.73 mmol) の無水 DMF 5 mL 中の溶液を、N₂ 雰囲気下、6 時間、120 °C にした。室温まで冷却した後、混合物を EtOAc 及び水で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC により精製し、1, 1' - (ピペラジン-1, 4-ジイルジメタンジイル) ビス (3, 4-ジヒドロ-1 H-イソクロメン-5-カルボニトリル) を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.22 ~ 4.27 (m, 2H), 3.83 ~ 3.89 (m, 2H), 3.37 ~ 3.41 (m, 2H), 3.20 ~ 3.25 (m, 10H), 3.10 ~ 3.12 (m, 2H), 2.92 ~ 3.08 (m, 2H).

【0653】

実施例48

【0654】

【化153】



10

【0655】

1-({4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル

1-ホルミル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリル(65mg、0.35mmol)、5-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン塩酸塩(100mg、0.35mmol)、DIEA(45mg、0.35mmol)、AcOH(21mg、0.35mmol)の混合物を、DCM 3mL中、室温で30分間攪拌し、次いで、NaBH(OAc)₃(440mg、2.1mmol)を加えた。混合物を、室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物をDCMで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、残渣を分取用HPLCにより精製し、1-({4-[2-(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-5-カルボニトリルを得た。¹H-NMR(400MHz, MeOD) δ 7.68~7.69(m, 1H), 7.60~7.61(m, 1H), 7.48~7.50(m, 3H), 7.47~7.49(m, 1H), 5.32(s, 2H), 5.18~5.19(m, 1H), 4.20~4.22(m, 1H), 3.79~4.02(m, 1H), 3.30~3.55(m, 12H), 2.80~3.21(m, 4H).

MS: m/z 418 (M+1)⁺.

20

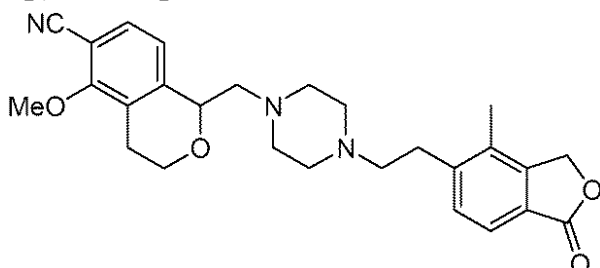
30

【0656】

実施例49

【0657】

【化154】



40

【0658】

1-({4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-5-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル

工程A: メチル(2-ヒドロキシフェニル)アセタート

0℃で、(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(11g、72.3mmol)のMeOH 100mL中の溶液に、SOCl₂(17.2g、144.7mmol)を加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。反応物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル(2-ヒドロキシフェニル)アセタートを得た。

50

【0659】

工程B：メチル（3-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル）アセタート

0℃で、メチル（2-ヒドロキシフェニル）アセタート（14.0g、84.3mmol）のDCM100mL中の溶液に、ジイソプロピルーアミン（1.70g、16.8mmol）及びNBS（15g、84.2mmol）を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。反応物を1N HClに注ぎ入れ、DCMで抽出し、濃縮し、粗メチル（3-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル）アセタートを得た。

【0660】

工程C：メチル〔3-ブロモ-2-（メチルオキシ）フェニル〕アセタート

メチル（3-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル）アセタート（18.7g、76.3mmol）のDMF200mL中の溶液に、K₂CO₃（52.7g、382mmol）、MeI（14.0mL、229mmol）を加えた。混合物を50℃で3時間攪拌した。反応溶液をEtOAc及び水で希釈した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル〔3-ブロモ-2-（メチルオキシ）フェニル〕アセタートを得た。

【0661】

工程D：2-〔3-ブロモ-2-（メチルオキシ）フェニル〕エタノール

N₂ 雰囲気下、室温で、メチル〔3-ブロモ-2-（メチルオキシ）フェニル〕アセタート（8.20g、31.7mmol）の無水THF200mL中の溶液に、LiBH₄（32mL、63.32mmol、2M THF）を加えた。1.5時間後、反応物を加温して3時間還流し、次いで室温まで冷却した。溶液をEtOAc/1N HCl溶液に注ぎ入れ、層を分離した。有機層を水、飽和Na₂CO₃及び食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、2-〔3-ブロモ-2-（メチルオキシ）フェニル〕エタノールを得た。

【0662】

工程E：メチル6-ブロモ-5-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシラート

ブロモ-2-（メチルオキシ）フェニル〕エタノール（6g、26.0mmol）及びエチルビス（エチルオキシ）アセタート（5.50g、31.1mmol）をCH₃NO₂ 60mL中に入れる。10分間攪拌した後、氷浴を除去し、混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を氷/1N HCl水溶液に注ぎ入れた。DCMにより抽出し、1N HCl及び食塩水で逆洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、メチル6-ブロモ-5-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシラートを得た。

【0663】

工程F：6-ブロモ-5-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸

メチル6-ブロモ-5-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシラート（650mg、2.06mmol）のMeOH/THF/H₂O（2/2/1）20mL中の溶液に、LiOH・H₂O（347mg、8.25mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣に水50mLを加え、エーテルで抽出した。次いで、氷浴中、4N HClにより水層をpH=3まで酸性にし、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、6-ブロモ-5-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸を得た。

【0664】

工程G：6-ブロモ-N-メチル-N,5-ビス（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキサミド

6-ブロモ-5-（メチルオキシ）-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボン酸（600mg、2.08mmol）及びCDI（475mg、2.93mmol）

10

20

30

40

50

）の混合物を、無水DCM 20 mL中、室温で0.5時間攪拌し、次いで、O, N-ジメチル-ヒドロキシルアミン (285 mg、2.93 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を分取用TLCにより精製し、6-ブロモ-N-メチル-N, 5-ビス (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシアミドを得た。

【0665】

工程H: 6-ブロモ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド

6-ブロモ-N-メチル-N, 5-ビス (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルボキシアミド (300 mg、0.9 mmol) の無水THF 20 mL中の溶液を-30℃まで冷却し、次いで、DIBAL-H (1.3 mL、1.3 mmol、1 M) を加えた。混合物を-30℃で2時間攪拌した。水で反応を停止し、DCMで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗6-ブロモ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒドを精製することなく次の工程で用いた。

【0666】

工程I: 1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-ブロモ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート

6-ブロモ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド (230 mg、0.85 mmol) のDCM 10 mL中の溶液に、1, 1-ジメチルエチルピペラジン-1-カルボキシラート (189 mg、1.02 mmol) 及びNaBH(OAc)₃ (720 mg、3.4 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をDCMで希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-ブロモ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0667】

工程J: 1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-シアノ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート

1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-ブロモ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート (50 mg、0.11 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (20 mg) 及びZn(CN)₂ (26 mg、0.23 mmol) の無水DMF 5 mL中の溶液を、N₂ 雰囲気下、一晩、110℃にした。反応物を室温まで冷却し、EtOAcで抽出し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-シアノ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0668】

工程K: 5-(メチルオキシ)-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル

1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-シアノ-5-(メチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート (30 mg、0.08 mmol) のDCM 5 mL中の溶液にTFA 5 mLを加え、室温で1時間攪拌し、反応物を濃縮した。得られた粗5-(メチルオキシ)-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリルを、次の工程で直接用いた。

【0669】

工程 L: 1- ({ 4- [2- (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} メチル) -5- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル

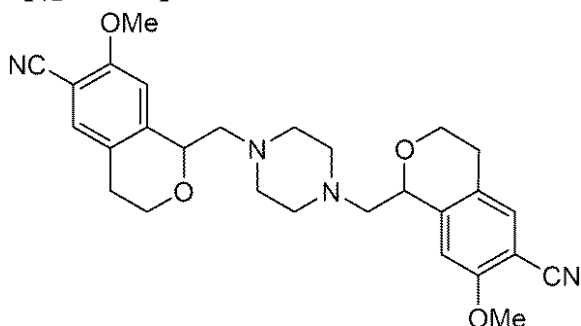
5- (メチルオキシ) -1- (ピペラジン-1-イルメチル) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル (0.04 mmol) の DCM 5 mL 中の溶液に、(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) アセトアルデヒド (中間体 17、工程 B 由来、11 mg、0.06 mmol) 及び NaBH (OAc)₃ (34 mg、0.16 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を DMC で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC により精製し、1- ({ 4- [2- (4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} メチル) -5- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリルを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80~4.90 (m, 1H), 4.08~4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60~3.67 (m, 1H), 2.49~2.79 (m, 16H), 2.24 (s, 3H).

【0670】

実施例 50

【0671】

【化155】



【0672】

1, 1'- (ピペラジン-1, 4-ジイルジメタンジイル) ビス [7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル]

工程 A: 1, 4-ビス { [6-ブromo-7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル } ピペラジン

1- { [6-ブromo-7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル } ピペラジン (100 mg、0.3 mmol) の DCM 5 mL 中の溶液に、6-ブromo-7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-カルバルデヒド (81 mg、0.30 mmol) 及び NaBH (OAc)₃ (127 mg、0.6 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用 TLC により精製し、1, 4-ビス { [6-ブromo-7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル } ピペラジンを得た。

【0673】

工程 B: 1, 1'- (ピペラジン-1, 4-ジイルジメタンジイル) ビス [7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル]

1, 4-ビス { [6-ブromo-7- (メチルオキシ) -3, 4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル] メチル } ピペラジン (30 mg、0.05 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (10 mg) 及び Zn (CN)₂ (58 mg、0.10 mmol) の無水 DMF

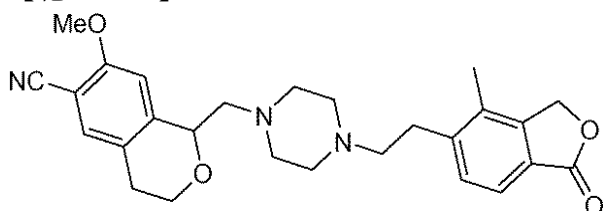
8 mL中の溶液を、N₂雰囲気下、110℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで抽出し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、標題の化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 4.11~4.02 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.59 (s, 4H), 2.51~2.89 (m, 14H)。

【0674】

実施例51

【0675】

【化156】



【0676】

1-({4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル

工程A: 1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-シアノ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート

1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-ブロモ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート (350 mg、0.79 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (180 mg、0.15 mmol) 及び Zn(CN)₂ (187 mg、1.60 mmol) の無水DMF 10 mL中の溶液を、N₂雰囲気下、110℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、EtOAcで抽出し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-シアノ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラートを得た。

【0677】

工程B: 7-(メチルオキシ)-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル

1, 1-ジメチルエチル-4-{[6-シアノ-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート (270 mg、0.697 mmol) のDCM 5 mL中の溶液にTFA 5 mLを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、7-(メチルオキシ)-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリルを得た。残渣を次の工程で直接用いた。

【0678】

工程C: 1-({4-[2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}メチル)-7-(メチルオキシ)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル

7-(メチルオキシ)-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボニトリル (50 mg、0.18 mmol) のDCM 5 mL中の溶液に、(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アセトアルデヒド (中間体17、工程B由来、33 mg、0.18 mmol) 及び NaBH(OAc)₃ (100 mg、0.5 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌

10

20

30

40

50

した。反応混合物をDCMで希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣を分取用TLCにより精製し、標題の化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD) δ ppm 7.65 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.14~5.17 (m, 1H), 4.14~4.19 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74~3.80 (m, 1H), 3.46~3.50 (m, 1H), 3.31~3.35 (m, 2H), 3.04~3.27 (m, 10H), 2.86~2.94 (m, 1H), 2.68~2.74 (m, 1H), 2.34 (s, 3H); MS m/z 462 ($M+1$) $^+$.

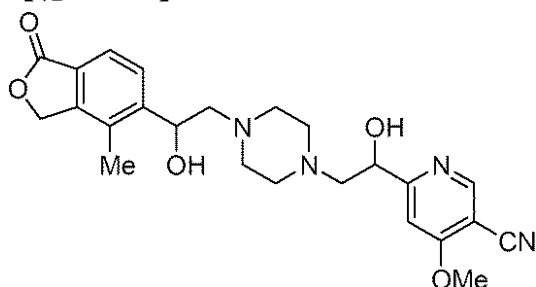
【0679】

10

実施例52

【0680】

【化157】



20

【0681】

6-(1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル)-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル

マイクロ波チューブに、4-メトキシ-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル (20.0mg、0.114mmol)、5-[1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (37.6mg、0.136mmol、遊離塩として) 及び EtOH (3.0mL) を加えた。混合物をマイクロ波中、150℃で30分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を質量分析逆相HPLCクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を灰色がかった白色の泡状物質として得た (TFA塩)。更に、生成物をジエチルエーテル (1mL) 中の 1M HCl で処理し、最終生成物を HCl 塩として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 5.41 (dd, $J=5.9\text{Hz}$, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99-3.42 (m, 8H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) [$M+1$] $^+$ = 453.11.

30

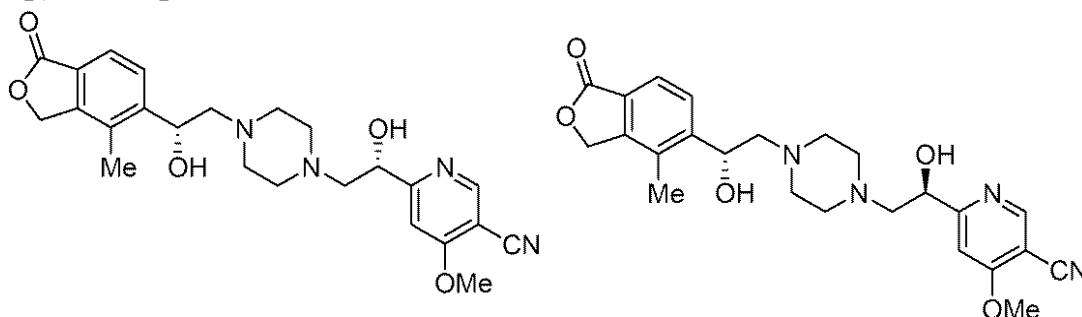
【0682】

実施例52A及び52B

40

【0683】

【化158】



50

【0684】

6-[(1S)-1-ヒドロキシ-2-{4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル]-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル、及び

6-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル]-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル

4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び6-[(1S)-1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリルの異性体A又はBのいずれかから、実施例2Cと類似の方法で、6-[(1S)-1-ヒドロキシ-2-{4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル]-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリル及び6-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル]-4-メトキシピリジン-3-カルボニトリルを、それぞれ個々に調製した。

52A: LC/MS: (IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 453

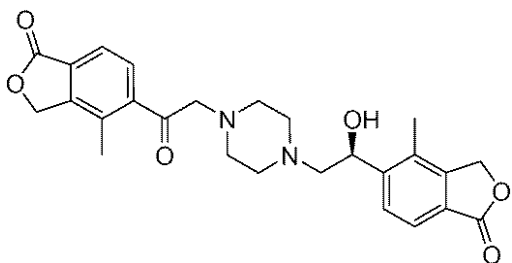
52B: LC/MS: (IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 453

【0685】

実施例53

【0686】

【化159】



【0687】

5-({4-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}アセチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

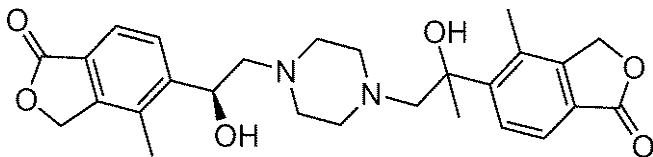
−78℃で、塩化オキサリル(71μL、0.82mmol)のDCM(30mL)中の溶液に、DMSO(120μL、1.6mmol)を滴下した。混合物を10分間攪拌した後、5,5'-{ピペラジン-1,4-ジイルビス[(1S)-1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル]}ビス(4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)(380mg、0.82mmol)のDCM溶液を反応物に加えた。反応物を更に20分間攪拌し、反応混合物にTEA(570μL、4.1mmol)を加えた。次いで、反応物をゆっくりと室温まで加温した。TLC分析は、出発原料のすぐ上に2個の新しいスポットを示した。LC分析は、モノケトン並びにジケトンが形成されたことを示唆した。反応物をDCMで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を除去した後、生成物を集めた。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83(d, J=8Hz, 1H), 7.79-7.76(m, 3H), 5.31(s, 2H), 5.24(s, 2H), 5.08(dd, J=11, 2.5Hz, 1H), 3.76(s, 2H), 2.86(ブロード, 2H), 2.70(ブロード, 4H), 2.62-2.51(m, 3H), 2.43(s, 3H), 2.45-2.39(m, 1H), 2.27(s, 3H); LCMS M+1(計算値 465.19, 実測値 465.35)。

【0688】

実施例54

【0689】

【化160】



【0690】

5-(1-ヒドロキシ-2-{4-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-
 -オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-
 -イル}-1-メチルエチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

10

0℃で、25 mLのフラスコ中、5-({4-[(2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-
 -メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペ
 ラジン-1-イル} アセチル)-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (5
 0 mg、0.108 mmol) のTHF (2 mL) 中の溶液に、メチルリチウム (2 mg
 、0.1 mmol) を加えた。反応混合物を20分間攪拌し；LC分析は、所望の生成物
 が形成されたことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、MeOH (3.5 mL) に溶解し、
 ろ過し、次いで、質量分析HPLCにより精製し、5-(1-ヒドロキシ-2-{4-[
 (2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベン
 ゴフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-1-メチルエチル)-4-メ
 チル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを得た。LC-MS (IE, m/z) : 481 [M+1]⁺.

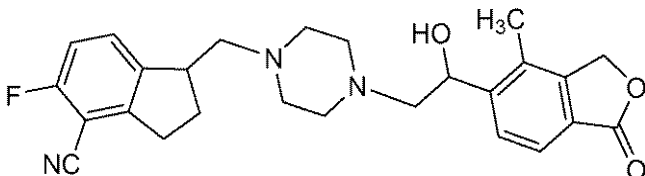
20

【0691】

実施例55

【0692】

【化161】



30

【0693】

5-フルオロ-1-({4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-
 -ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} メチル)-
 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル

5-フルオロ-1-(ピペラジン-1-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
 デン-4-カルボニトリル (60 mg、0.23 mmol)、4-メチル-5-オキシラ
 ン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (88 mg、0.46 mmol) を
 、攪拌子を含む5 mLのマイクロ波チューブに加え；その混合物にEtOH (2.5 mL
) を加えた。チューブに蓋をし、脱気し、N₂でパージした。次いで、マイクロ波反応器
 内に置き、120℃で1時間加熱し、LCは、所望の生成物がいくらか形成されたことを
 示した。チューブを再度マイクロ波反応器内に置き、150℃で30分間加熱し；LCは
 、更なる生成物が形成されたことを示した。溶液を濃縮して乾燥し、DCM (20 mL)
 に再溶解し、次いでシリカゲルに吸収させた。次いで、(DCM中、10% MeOH) の
 溶媒系を用いる分離のためのシリカカラムに乗せ、5-フルオロ-1-({4-[2-ヒ
 ドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-
 イル) エチル] ピペラジン-1-イル} メチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
 4-カルボニトリルを得た。LC-MS (IE, m/z) : 450 [M+1]⁺.

40

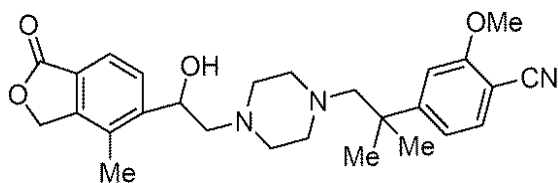
【0694】

50

実施例 56

【0695】

【化162】



【0696】

4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperidin-1-yl}-1,1-dimethylethyl)-2-(methoxy)benzonitrile

10

実施例 38 の調製について開示されたのと類似の方法で、4-(2-{4-[2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperidin-1-yl}-1,1-dimethylethyl)-2-(methoxy)benzonitrile を調製した。LC/MS (M+)⁺ = 464.56.

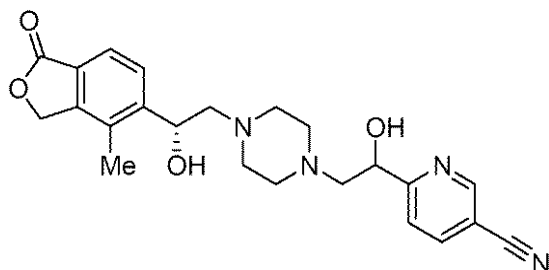
【0697】

実施例 57A 及び 57B

【0698】

【化163】

20



【0699】

6-(1-hydroxy-2-{4-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperidin-1-yl}ethyl)pyridine-3-carbonitrile

30

マイクロ波チューブに、6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルの異性体 B (330 mg, 2.26 mmol)、5-[(1R)-1-hydroxy-2-(piperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-benzofuran-1(3H)-one (686 mg, 2.48 mmol、遊離塩として) 及び EtOH (7.0 mL) を加えた。混合物を、マイクロ波中、140 °C で 60 分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル MPLC (0 → 10% CH₂CH₂:MeOH) により精製し、6-(1-hydroxy-2-{4-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl]piperidin-1-yl}ethyl)pyridine-3-carbonitrile を単一の異性体として得た。更に、生成物をジエチルエーテル中の 1M HCl で処理し、最終生成物を HCl 塩として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ 8.92 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 1.9 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68–7.63 (m, 3H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 4.1, 1H), 2.55–2.41 (m, 8H), 2.33 (dd, J = 3.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); LC/MS: (IE, m/z) [(M+)]⁺ = 423.04 (57A).

40

ベンジルヒドロキシ立体中心の本発明に対応する異性体も、6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリルの異性体 A (57B) から開始して類似の方法で調製さ

50

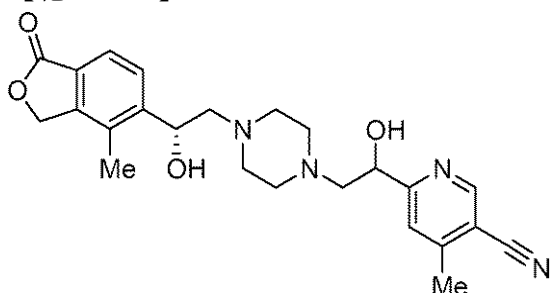
れた：LC/MS：[(M+1)]⁺ = 423.

【0700】

実施例58A及び58B

【0701】

【化164】



10

【0702】

6-(1-hydroxy-2-((4-((2R)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl)piperidin-1-yl)ethyl)-4-methylpyridin-3-ynitrile

マイクロ波チューブに、4-メチル-6-(オキシラン-2-イル)ピリジン-3-カルボニトリル(40mg、0.25mmol)、5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン(69mg、0.25mmol、遊離塩として)及びEtOH(3.0mL)を加えた。混合物を、マイクロ波中、140℃で60分間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、分取用キラルSFC(OJカラムにおいて30%MeOH(0.1%DEA)/CO₂)により精製し、6-(1-ヒドロキシ-2-((4-((2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-4-メチルピリジン-3-カルボニトリルを個々の異性体として得た。更に、生成物をジエチルエーテル中の1M HClで処理し、最終生成物をHCl塩として得た。

20

異性体A(58A)：LC/MS：(IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 437.07 (キラルHPLCからのピーク1)。

30

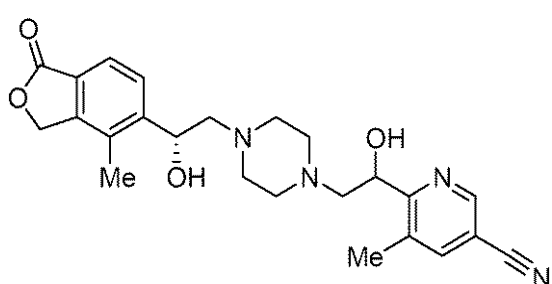
異性体B(58B)：LC/MS：(IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 437.07 (キラルHPLCからのピーク2)。

【0703】

実施例59

【0704】

【化165】



40

【0705】

6-(1-hydroxy-2-((4-((2R)-2-hydroxy-2-(4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)ethyl)piperidin-1-yl)ethyl)-5-methylpyridin-3-ynitrile

5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び5-メチル-6-(オキシラン-2-イル

50

）ピリジン-3-カルボニトリルから開始し、実施例58の合成について開示された方法に類似の方法で、6-（1-ヒドロキシ-2-〔4-〔（2R）-2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-イル〕エチル）-5-メチルピリジン-3-カルボニトリルを調製した。

異性体A：LC/MS：（IE，m/z）〔（M+1）〕⁺=437.06.

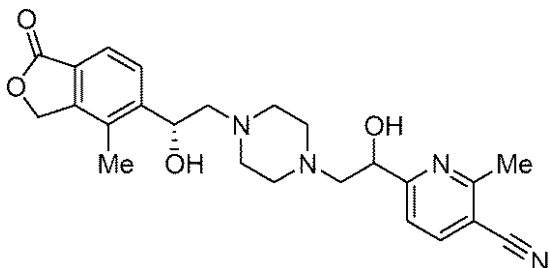
異性体B：LC/MS：（IE，m/z）〔（M+1）〕⁺=437.06.

【0706】

実施例60A及び60B

【0707】

【化166】



【0708】

6-〔1-ヒドロキシ-2-〔4-〔（2R）-2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-3H-イソベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-イル〕エチル〕-2-メチル-ピリジン-3-カルボニトリル

5-〔（1R）-1-ヒドロキシ-2-（ピペラジン-1-イル）エチル〕-4-メチル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン及び2-メチル-6-（オキシラン-2-イル）ピリジン-3-カルボニトリルから開始し、実施例58の合成について開示された方法に類似の方法で、6-〔1-ヒドロキシ-2-〔4-〔（2R）-2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-3H-イソベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-イル〕エチル〕-2-メチル-ピリジン-3-カルボニトリルを調製した。

異性体A（60A）：LC/MS：（IE，m/z）〔（M+1）〕⁺=437.08（キラルHPLCからのピーク1）.

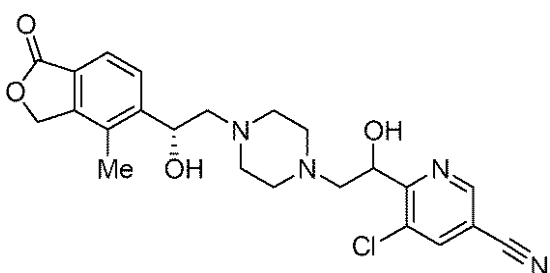
異性体B（60B）：LC/MS：（IE，m/z）〔（M+1）〕⁺=437.07（キラルHPLCからのピーク2）.

【0709】

実施例61

【0710】

【化167】



【0711】

5-クロロ-6-〔1-ヒドロキシ-2-〔4-〔（2R）-2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-1-オキソ-3H-イソベンゾフラン-5-イル）エチル〕ピペラジン-1-イル〕エチル〕ピリジン-3-カルボニトリル

5-〔（1R）-1-ヒドロキシ-2-（ピペラジン-1-イル）エチル〕-4-メチル-2-ベンゾフラン-1（3H）-オン及び5-クロロ-6-（オキシラン-2-イル）ピリジン-3-カルボニトリルから開始し、実施例58の合成について開示された方法

10

20

30

40

50

に類似の方法で、5-クロロ-6-[1-ヒドロキシ-2-[4-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-3H-イソベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル] エチル] ピリジン-3-カルボニトリルを調製した。

異性体A: LC/MS: (IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 457.17.

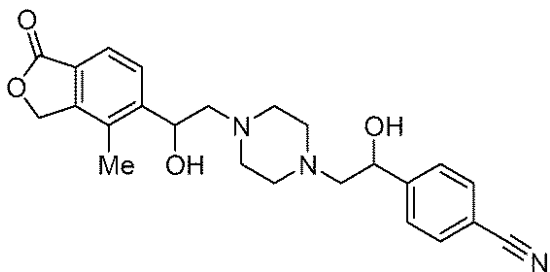
異性体B: LC/MS: (IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 457.15.

【0712】

実施例62

【0713】

【化168】



10

【0714】

4-[1-ヒドロキシ-2-[4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-3H-イソベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル] エチル] ベンゾニトリル

20

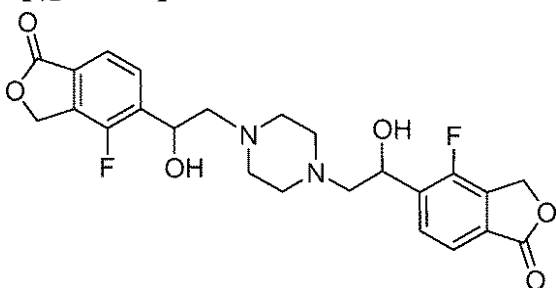
5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル) エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び4-(オキシラン-2-イル) ベンゾニトリルから開始し、実施例2C及び28~29の合成について開示された方法に類似の方法で、4-[1-ヒドロキシ-2-[4-[2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-1-オキソ-3H-イソベンゾフラン-5-イル) エチル] ピペラジン-1-イル] エチル] ベンゾニトリルを調製した。LC/MS: (IE, m/z) [(M+1)]⁺ = 422.07.

【0715】

実施例63

【0716】

【化169】



30

【0717】

5,5'-[ピペラジン-1,4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル)]ビス(4-フルオロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

40

4-フルオロ-5-オキシラニル-3H-イソベンゾフラン-1-オン及びピペラジンから開始し、実施例2の合成について開示された方法に類似の方法で、5,5'-[ピペラジン-1,4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2,1-ジイル)]ビス(4-フルオロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を調製した。生成物の異性体を、SFC分離(カラム: Chiralcel OJ-H 100*4.6mm I.D., 5µm; 移動相: CO₂中、40%イソプロパノール(0.05%DEA); 流速: 4.5mL/分; 波長: 220nm)により得た。

異性体A: ¹H-NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.83-7.86 (

50

m, 2H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.42–5.46 (m, 6H), 3.03–3.35 (m, 12H).

異性体B: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.86–7.89 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.45–5.48 (m, 6H), 3.13–3.33 (m, 12H).

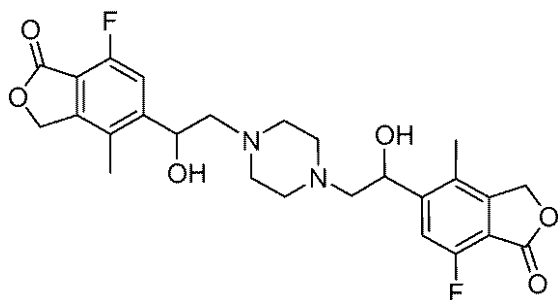
異性体C: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.86–7.89 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.43–5.48 (m, 6H), 3.05–3.26 (m, 12H).

【0718】

実施例64

【0719】

【化170】



【0720】

5, 5'-[ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(7-フルオロ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)

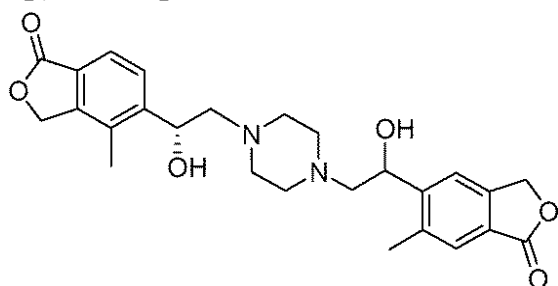
7-フルオロ-4-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及びピペラジンから開始し、実施例2の合成について開示された方法に類似の方法で、5, 5'-[ピペラジン-1, 4-ジイルビス(1-ヒドロキシエタン-2, 1-ジイル)]ビス(7-フルオロ-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン)を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.47 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.34–5.44 (m, 6H), 3.51–3.58 (m, 8H), 3.17–3.19 (m, 4H), 2.31 (s, 6H).

【0721】

実施例65A及び65B

【0722】

【化171】



【0723】

5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び6-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンの異性体Bから開始し、実施例58の合成について開示された方法に類似の方法で、5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-{4-[2-ヒ

10

20

30

40

50

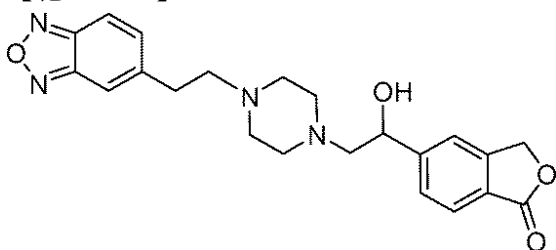
ドロキシ-2-(6-メチル-1-オキシ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを調製した。 ^1H NMR 500 MHz, DMSO) δ 7.64-7.76 (m, 4H), 5.36-5.43 (m, 4H), 2.48-2.51 (m, 1.6H) 1.0H, 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467$; $t_R = 1.99$ 分。6-メチル-5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンの異性体Aから得られた生成物も調製した(65A)。: LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467$.

【0724】

実施例66

【0725】

【化172】



【0726】

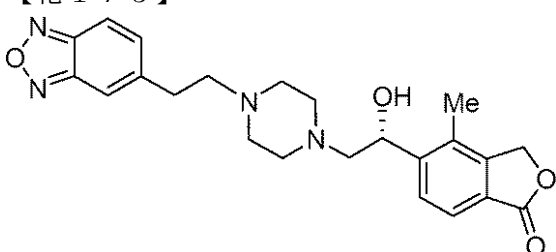
5-(2-{4-[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン
5-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール及び5-オキシラン-2-イル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例12の合成について開示された方法に類似の方法で、5-(2-{4-[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-ヒドロキシエチル)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを調製した。LC/MS: $[(M+1)]^+ = 409$.

【0727】

実施例67

【0728】

【化173】



【0729】

5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン
5-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール及び4-メチル-5-[(2R)-オキシラン-2-イル]-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンから開始し、実施例12の合成について開示された方法に類似の方法で、5-[(1R)-2-{4-[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オンを調製した。LC/MS: $[(M+1)]^+ = 423$.

【0730】

10

20

30

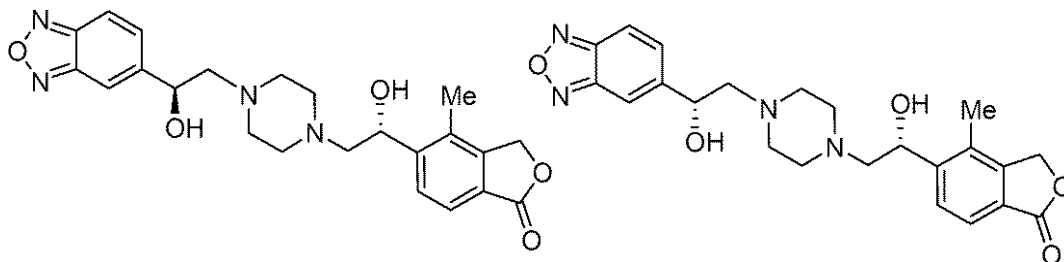
40

50

実施例 68A 及び 68B

【0731】

【化174】



10

【0732】

5-[(1R)-2-{4-[(2S)-2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-1-イル}-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン、及び

5-[(1R)-2-{4-[(2R)-2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-2-ヒドロキシエチル]ピペラジン-1-イル}-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン

5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-4-メチル-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン及び5-(オキシラン-2-イル)-2,1,3-ベンゾオキサジアゾールから開始し、実施例57～58の合成について開示された方法で標題の化合物を調製した。得られた2種のジアステレオマーを、100バールの圧力、35℃で30%メタノール(0.2%DEA)/CO₂を70mL/分で溶出するChiralcel OJ 30×200mmの分取用SFCカラムにより分離した。異性体A及びBは、それぞれ7.07及び8.24の保持時間を有していた。

20

異性体A-TFA塩：¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ ppm 7.99(s, 1H), 7.95(d, J=9.3Hz, 1H), 7.84(d, J=8Hz, 1H), 7.76(d, J=8Hz, 1H), 7.63(dd, J=9.5Hz, 1H), 5.52(dd, J=9.75Hz, 3.7Hz, 1H), 5.38(d, J=1.5Hz, 2H), 5.24(dd, J=9.5Hz, 3.05Hz, 1H), 3.68(b, 4H), 3.63(b, 4H), 3.27-3.41(m, 4H), 2.4(s, 3H). LC-MS: M+1=439.

30

異性体B：¹H-NMR(500MHz, DMSO): δ ppm 7.96(d, J=9.3Hz, 1H), 7.86(d, J=0.8Hz, 1H), 7.64(q, 2H), 7.60(dd, J=7.75Hz, 0.75Hz, 1H), 5.35(d, J=4Hz, 2H), 5.01-5.03(m, 1H), 4.79-4.82(m, 1H), 2.31-2.55(m, 12H), 2.22(s, 3H). LC-MS: M+1=439.

【0733】

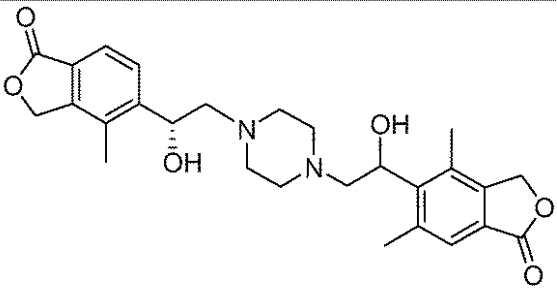
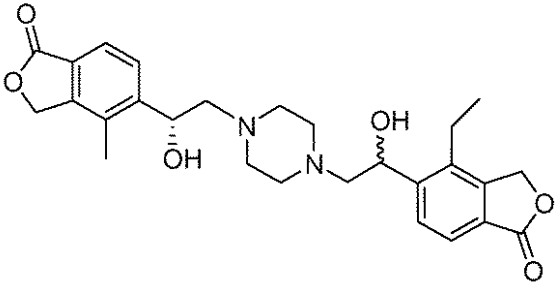
下記表は、公知であるか又は合成法が前記に記載されている中間体を用いて、前記実施例に記載されたのと類似の方法で調製された追加の実施例を含む。立体化学は示した通りである。あるケースにおいては、生成物は異性体の混合物として調製され、あるケースにおいては分離された。

40

【0734】

【表 1 - 1】

表 1

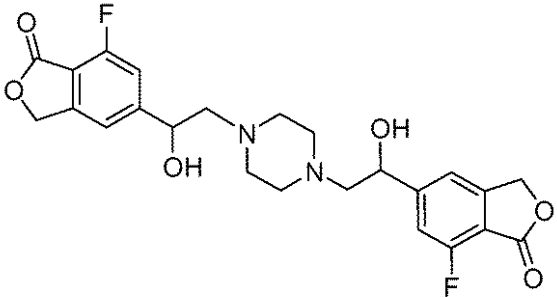
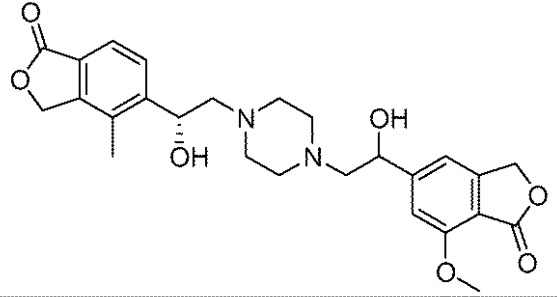
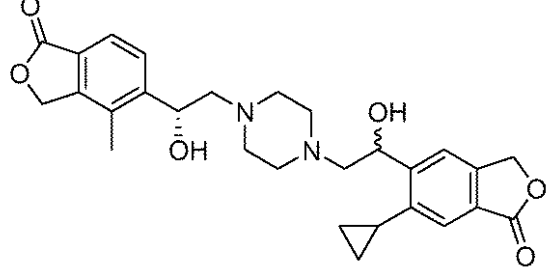
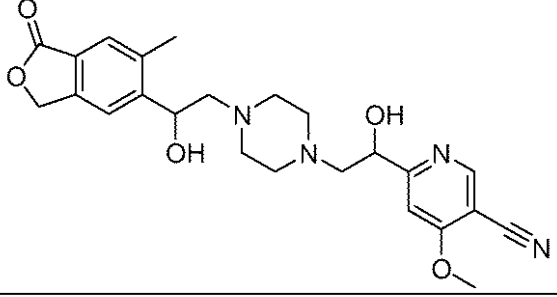
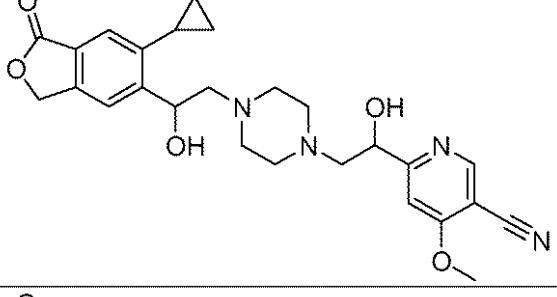
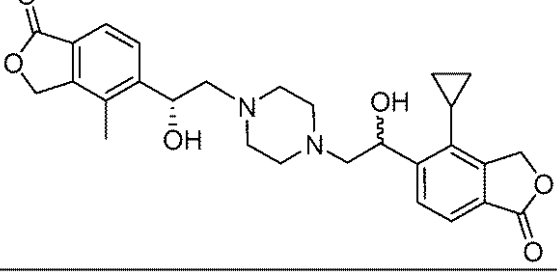
実施例 69		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 481$.
実施例 70 異性体 A 71 異性体 B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 481$

【 0 7 3 5 】

【表 1 - 2】

実施例 72 異性体 A 73 異性体 B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 467.$
実施例 74		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 471.$
実施例 75		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 471.$
実施例 76 異性体 A 77 異性体 B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 519$
実施例 78		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 495$
実施例 79 異性体 A 80 異性体 B		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 495$

【表 1 - 3】

実施例 81		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 475$
実施例 82		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 483.$
実施例 83 異性体 A		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 493.$
84 異性体 B		
実施例 85		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 453.$
実施例 86		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 479$
実施例 87 異性体 A		LC/MS: $[(M+1)]^+ = 493.$
88 異性体 B		

【 0 7 3 7 】

本発明の化合物による ROMK チャネルの機能阻害を測定するために、いくつかのアッ

10

20

30

40

50

セイを用いることができる。用いられることのできる1つの主要なアッセイは、試験化合物の非存在又は存在下で、 $^{86}\text{Rb}^{+}$ を浸透するROMKの能力を測定する、 $^{86}\text{Rb}^{+}$ 流出アッセイである。コントロール条件下、 $^{86}\text{Rb}^{+}$ を負荷し、 Rb^{+} を含まない培地内でインキュベートした細胞は、同位元素の時間依存的な流出を示し、その速度は機能チャンネルの数に依存する。細胞をチャンネル阻害剤の存在下でインキュベートする場合、 $^{86}\text{Rb}^{+}$ の流出は濃度依存的様式で阻止され、化合物による阻害の IC_{50} 値は正確に測定することができる。このアッセイは、ヒト、ラット又はイヌのいずれかのROMKチャンネルを発現する細胞系を用いて確立され、96又は384ウェルフォーマットにおいて実施し得る。重要なことには、ヒト、ラット及びイヌの $^{86}\text{Rb}^{+}$ 流出アッセイは、100%までの血清の存在下で実施することができ、その結果、対象の化合物の阻害活性におけるタンパク質結合の正確な評価を可能にする。他のROMK機能アッセイは、開口ROMKチャンネルを通して浸透するタリウムの能力を用い、細胞内に前もって装填された色素の蛍光を増強させる。コントロール条件下、色素を装填したリウム含有培地にさらされた細胞は、蛍光の時間的に依存する増強を示し、その速度は機能チャンネルの数に依存する。細胞をチャンネル阻害剤の存在下でインキュベートする場合、蛍光の増強は濃度依存的様式で弱まり、化合物による阻害の IC_{50} 値は正確に測定することができる。このアッセイは、ヒト又はラットのいずれかのROMKチャンネルを発現する細胞系を用いて確立され、384ウェルフォーマットにおいて実施し得る。本発明の化合物の評価及び式Iの化合物の作用機構の評価のための他のアッセイは、チャンネルを通して浸透するカリウムとして生成される電流の測定による。電気生理学的実験のために、考慮中の実験プロトコルに依存して、3種のプラットフォーム、IonWorks、QPatch又は手動のパッチクランプが用いられる。IonWorksは384ウェルフォーマット内で実施され、阻害剤の IC_{50} 値の正確な測定を可能にする。本発明の化合物の全ての例（前記に記載した）は、本明細書に記載した3種のアッセイの1以上において、少なくとも $1\mu\text{M}$ 又はそれ未満の効力を有していた。

【0738】

$^{86}\text{Rb}^{+}$ 流出アッセイ

細胞培養条件

hROMK1 ($\text{K}_{\text{ir}}1.1$) を安定して発現するCHO-DHFR-細胞を、HTサプリメント、ペニシリン/ストレプトマイシン/グルタミン、G418 ($500\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び10%FBSを補ったイスコベ改変ダルベッコ培地 (Gibco 12440) 内で、10% CO_2 で湿らせたインキュベーター中、 37°C で増殖させる。細胞を、 $5.0\text{E}5\sim 7.0\text{E}5$ 細胞/ mL の濃度で、Sterile and Tissue Culture Treated Packard Culture Plate White Opaque Microplates-PerkinElmer 6005680 (96ウェル) ; $1.5\mu\text{Ci}/\text{mL}$ のルビジウム-86を含む完全培地内のCorning 3708 (384ウェル) に播種する。細胞を 37°C の10% CO_2 インキュベーター内で一晚培養する。実験の日に培地を取り除き、細胞を低Kアッセイバッファーで洗浄する。アッセイバッファー±試験化合物を加えた後に $^{86}\text{Rb}^{+}$ 流出が開始し、室温で35分間インキュベーションする。溶出のROMK感受性成分は、 10mM BaCl_2 の存在下、定義される。アッセイバッファーを取り除き、プレートに移し、SDSの存在下、細胞を可溶化する。アッセイ及び細胞プレートに関連する放射能を測定する。

【0739】

工程プロトコル

1. 細胞培地を除去し、細胞を低Kアッセイバッファー (126.9mM NaCl 、 4.6mM KCl 、 2mM CaCl_2 、 1mM MgCl_2 、 $10\text{mM Hepes}/\text{NaOH}$; $\text{pH } 7.4$) で洗浄する。

・96ウェルプレートについて $200\mu\text{L}$; 384ウェルプレートについて $70\mu\text{L}$

2. アッセイバッファー (121.5mM NaCl 、 10mM KCl 、 2mM CaCl_2 、 1mM MgCl_2 、 $10\text{mM Hepes}/\text{NaOH}$; $\text{pH } 7.4$) ±試験

化合物を細胞に加える。

・ 96 ウェルプレートについて 100 μ L ; 384 ウェルプレートについて 50 μ L
3. 室温 (22 ~ 24 $^{\circ}$ C) で 35 分間インキュベートする。

4. アッセイバッファーを除去し、Microscint-20 を含む 96 又は 384 ウェルに加える。

・ 96 ウェルプレート : 100 μ L バッファー、170 μ L Microscint-20 (TopCount について)

・ 384 ウェルプレート : 20 μ L バッファー、50 μ L Optiphase (MicroLux について)

5. 細胞プレートから残っているアッセイバッファーを完全に除去する。

6. 1% SDS で細胞を可溶化した後、Microscint 又は Optiphase を加える。

・ 96 ウェルプレート : 30 μ L SDS、170 μ L Microscint-20 (TopCount について)

・ 384 ウェルプレート : 20 μ L SDS、50 μ L Optiphase (MicroLux について)

7. 両方の細胞及び上清プレートを密封し、カウントする。

【0740】

データの計算

アッセイプレートに関連する放射能は、全放射能 (アッセイ + 細胞プレート) に対して標準化され、各条件下、流出%を提供する。10mM BaCl₂ の存在下における流出%は、⁸⁶Rb⁺ 流出の ROMK 感受性成分を提供するための各実験ポイントから引かれる。試験化合物の非存在下では、この数字はコントロール流出 100% に対応する。IC₅₀ 値は、ROMK 流出を 50% 阻害する化合物の濃度を表す。通常、コントロールは、試験化合物の結果を得るために必要ではないが、アッセイは、以前の測定に比べて一貫した結果を与えることをサポートするためにコントロール化合物が含まれている。コントロールは、本発明の式 I の化合物のいずれか、好ましくは、本アッセイにおいて、1 μ M 未満の IC₅₀ 効力を有するものであってもよい。また、コントロールは、本アッセイにおいて、1 μ M 未満の IC₅₀ 効力を有する他の化合物 (式 I の範囲外) であってもよい。⁸⁶Rb⁺ 流出アッセイを用いて本発明の化合物のために集められたデータの代表例を下記表 2 に示す。

【0741】

【表 2】

表 2

実施例 #	⁸⁶ Rb ⁺ 流出測定 IC ₅₀ (μ M)
2A	0.068
2B	0.171
2C	0.107
5	0.088
12	0.046
20	0.036
22 (異性体 2)	0.042
24	0.130
52	0.370
55	0.047

【0742】

タリウムフラックスアッセイ

細胞培養条件

hROMK (hK_{ir}1.1) を安定して発現するHEK293細胞を、非必須アミノ酸、ペニシリン／ストレプトマイシン／グルタミン、G418及びFBSを補った、完全増殖培地：ダルベッコ改変イーグル培地内で、10%CO₂で湿らせたインキュベーター中、37℃で増殖させる。＞80%未満の密集度で、フラスコから培地を吸引し、カルシウム／マグネシウムを含まないPBS 10mLで洗浄する。1×トリプシン (Ca/Mgを含まないPBS内で調整) 5mLをT-225フラスコに加え、フラスコを、37℃/CO₂インキュベーターに2～3分間戻す。細胞を除去するため、手でフラスコの側面を緩やかにたたきつける。細胞を完全に粉碎し、次いで、細胞を25mLの完全培地に移す。1,500rpmで6分間遠心分離し、次いで、完全培地に再懸濁し、細胞濃度を測定する。通常の再播種について、4E6細胞/T-225フラスコは、4日で80%未満の密集度に達するであろう。理想的な増殖条件及び適切な組織培養の実践により、この細胞系は40～45代の継代培養で安定である。

10

【0743】

FluxORキット成分 (Invitrogen F10017)

- ・ FluxOR (登録商標) 試薬 (成分A)
- ・ FluxOR (登録商標) アッセイバッファー (成分B) - 10倍濃縮物
- ・ PowerLoad (登録商標) 濃縮物 (成分C) - 100倍濃縮物
- ・ プロベネシド (成分D) - 凍結乾燥試料を-20℃に維持する。水溶性、水1mL中で可溶化後、100倍。4℃に保存する。
- ・ FluxOR (登録商標) 塩素を含まないバッファー (成分E) - 5倍濃縮物
- ・ 硫酸カリウム (K₂SO₄) 濃縮物 (成分F) - 水中、125mM。4℃に保存する。
- ・ 硫酸タリウム (Tl₂SO₄) 濃縮物 (成分G) - 水中、50mM。4℃に保存する。
- ・ DMSO (ジメチルスルホキシド、成分H) - 1mL (100%)

20

【0744】

試薬の調整

FluxOR作業溶液

30

- ・ 1000倍のFluxOR (登録商標) 試薬：DMSO 100μL中の成分Aのバイアルを再構築し；十分に混合し；10μLの一定量を-20℃に保存する。
- ・ 1倍FluxOR (登録商標) アッセイバッファー：成分Bを水で10倍希釈し；Hepes/NaOHでpH7.4に調整し；ろ過し、4℃に保存する。
- ・ プロベネシド/アッセイバッファー：1倍のFluxOR (登録商標) アッセイバッファー100mL；再構築した成分D 1mL；4℃に保存する。
- ・ 装填バッファー (マイクロプレートあたり)：1000倍のFluxOR (登録商標) 試薬 10μL；成分C 100μL；プロベネシド/アッセイバッファー 10mL
- ・ 化合物バッファー (マイクロプレートあたり)：プロベネシド/アッセイバッファー 20mL；0.3mM ウアバイン (水中、10mMのウアバインを、室温で、褐色瓶/アルミホイル中に保存することができる)；試験化合物
- ・ 1倍の塩素を含まないFluxOR (登録商標) バッファー；水中、1倍の作業溶液を調整する。室温で保存することができる。
- ・ 刺激バッファー (1倍の塩素を含まないFluxOR (登録商標) バッファー中、5倍の最終濃度で調整)：7.5mM硫酸タリウム及び0.75mM硫酸カリウム (3mMタリウム/0.3mMカリウムの最終アッセイ濃度を与える)。使用しない時は4℃に保存する。無菌に保存する場合、この溶液は数ヶ月間、良好である。

40

【0745】

アッセイプロトコール

ROMKチャネル機能性タリウムフラックスアッセイを、FLIPR-Tetra装置

50

を用い、384ウェル中で実施する。HEK-hKir1.1細胞を、ポリ-D-リジンマイクロプレートに播種し、37℃-10%CO₂インキュベーター内で一晩維持する。実験の日に、培地をFluOR（登録商標）試薬装填バッファーと置換し、室温（23～25℃）で90分間、光から保護し、インキュベートする。装填バッファーを、アッセイバッファー±試験化合物と置換し、次いで、室温で30分間インキュベートし、タリウム／カリウムの刺激剤をマイクロプレートに加える。

【0746】

工程プロトコール

1. HEK-hKir1.1細胞（20,000細胞／ウェルで50μL）を384ウェルのPDLをコートしたマイクロプレートに播種する。

10

2. 加湿した37℃/10%CO₂インキュベーター中、細胞を一晩接着させる。

3. マイクロプレートから細胞を完全に除去し、25μLの装填バッファーで置換する。

4. マイクロプレートを、光から保護しながら、室温で90分間インキュベートする。

5. 装填バッファーを除去し、1倍のアッセイバッファー25μL±試験化合物と置換する。

6. マイクロプレートを室温で、光から保護し、30分間インキュベートする。

7. FLIPR-Tetra 384において：刺激剤（タリウム／カリウム）溶液をマイクロプレートに加え、蛍光を観察する。励起=400nm、発光=460及び580nm。約10分間、データを集める。

20

【0747】

データの計算

本発明の標準的なコントロールROMK阻害剤を3μM含むウェルの蛍光強度を、タリウムフラックスのROMK感受性成分を定義するために用いる。試験化合物の存在下の蛍光は、蛍光変化の%を提供するための値を制御するために正規化される。IC₅₀値は、ROMKタリウムフラックスシグナルの50%を阻害する化合物濃度を表す。

【0748】

アッセイ基準

通常、コントロールは、試験化合物について、結果を得るために必要ではないが、コントロール化合物は、アッセイが以前の測定と比較して一致した結果を与えることをサポートするために含まれている。コントロールは、本発明の式Iのいずれの化合物でもよく、好ましくは、本アッセイにおいて1μM未満のIC₅₀効力を有するものである。また、コントロールは、本アッセイにおいて1μM未満のIC₅₀効力を有する他の化合物（式Iの範囲外）であってもよい。

30

【0749】

タリウムフラックスアッセイを用いる、本発明の化合物について集めたデータの代表例を下記表3に示す。

【0750】

【表 3】

表 3

実施例 #	タリウム流入測定 IC ₅₀ (μM)
2A	0.006
2B	0.029
2C	0.011
5	0.013
12	0.006
20	0.007
22 (異性体 2)	0.018
24	0.026
52	0.086
55	0.015

10

【0751】

電気生理学アッセイ

Kir1.1 (ROMK1) 電流の遮断は、IonWorks Quattro 自動化電気生理学プラットフォーム (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を用いる細胞全膜電位固定により調べた (Hamillet al. Pfluegers Archives 391: 85-100 (1981))。Kir1.1 チャンネルを安定して発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞を、37℃で、湿らせた10%CO₂ インキュベーター内の細胞培地中、T-75 フラスコ中で維持する。実験の前に、Kir1.1 の発現を、1mM 酪酸ナトリウムと一晚インキュベーションすることにより誘導した。実験の日に、細胞2.5mLのVersene (Invitrogen 15040-066) を用いて、37℃で約6分間、細胞を解離し、150 NaCl、10 KCl、2.7 CaCl₂、0.5 MgCl₂、5 HEPES (それぞれmM) を含む浴溶液 (pH7.4) 10mLに懸濁した。遠心分離後、細胞ペレットを約4.0mLの浴溶液に再懸濁し、IonWorks 装置に置いた。細胞内溶液は：pH7.4、80 グルコン酸K、40 KCl、20 KF、3.2 MgCl₂、3 EGTA、5 Hepes (それぞれmM) からなる。細胞質への電氣的アクセスは、0.13mg/mLのアンプォテリシンBの4分間の貫通により達成された。アンプォテリシンB (Sigma A-4888) は、DMSO中、40mg/mL溶液として調整された。電圧プロトコール及び電流レコーディングは、IonWorks HTソフトウェア/ハードウェアシステムを用いて実施した。電流は1kHzでサンプリングした。液間電位についての補正はしなかった。100ms幅の-70mVから0mVの保持電位、それに続く-70mVから+70mVの100msのランプ電位は、化合物のインキュベーション期間の6分前及び後に適用された。試験化合物は、DMSO貯蔵溶液を浴溶液で3倍に希釈することによって最終濃度に調整し、96ウェルのポリプロピレンプレート内の機器に配置した。電流振幅は、IonWorksソフトウェアを用いて測定した。化合物の効力を評価するために、0mVまでの電圧ステップの間のわずかな遮断は、Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, CA) により測定し、用量反応曲線は、Igor Pro 4.0 (WaveMetrics, Lake Oswego, OR) と一致した。通常、コントロールは試験化合物についての結果を得るために必須ではないが、アッセイが以前の測定と比較して一貫した結果を与えていることをサポートするためにコントロール化合物が含まれている。コントロールは、本発明の式Iの任意の化合物であってよく、好ましくは、本アッセイにおいて、1μM未満のIC₅₀効力を有するものである。また、本アッセイにおいて1μM未満のIC₅₀を有する他の化合物 (

20

30

40

50

式 I の範囲外)であってもよい。

【0752】

ROMK 電気生理学アッセイ滴定を用いる本発明の化合物について集めたデータの代表例を下記表 4 に示す。

【0753】

【表 4】

表 4

実施例 #	ROMK 電気生理学測定 IC ₅₀ (μM)
2A	0.009
2B	0.012
2C	0.010
5	0.007
12	0.013
20	0.014
22 (異性体 2)	0.015
52	0.036
55	0.023

【0754】

ラット利尿アッセイ

スプラグドローリー (Sprague-Dawley, SD) ラットにおける本発明の化合物の利尿効果を評価するための実験プロトコル：

1. 雄の成体ラットを、代謝ケージ内の 1 個の筐体内で、利尿スクリーニングにおける使用前、少なくとも 3 日間慣らす。ラットは、飼料及び水に自由にアクセスできる。

2. ほとんどの試験について、利尿スクリーニングの開始 1～2 時間前に、代謝ケージから飼料ホッパー及び水を取り外すであろう。ラットに化合物（以下を参照）を投与し、30 分後に、排尿を誘導するために水又は食塩水を 18 mL/kg 経口投与し、代謝ケージ内に入れ、次の 4 時間、尿を集める。

試験の選択のため、前記よりも多量の食塩水／水が必要な場合、一晩の絶食が必要になる場合がある。これらの試験のために、最大 27 mL/kg の食塩水又は水量が与えられるであろう。

3. 絶食期間（通常 1～2 時間、時には一晩）に続き、動物を代謝ケージから取り出し、投与のために一時的に靴箱ケージに収納する。

70% PEG 200 又は Imwitor: Tween (化合物の物性に依存する) 内の化合物又は賦形剤を 1 mL/kg 経口投与する。

4. 化合物投与と水／食塩水負荷との間の 30 分は、試験を行なう化合物のバイオアベイラビリティに依存して変更することができる。

5. 室温で、4 時間まで各動物から尿を集める。

6. 各動物から集めた尿の量を測定し、記録する。尿を遠心分離し、一定量を取り、分析するまで凍結する (−20℃)。

7. 血液 (150～200 μL) は、化合物の血漿暴露レベルについて頸動脈の血液により処理された動物から得ることができる。

注意：代謝ケージに収納しながら、回復の 1 週間後、ラットは更なる化合物を用いて再試験をすることができる。データ＝平均／標準誤差。賦形剤に対する治療の一方 ANOVA 及びダネット検定の比較によりデータを解析した。10 又は 25 mg/kg の経口投与による公知の利尿薬、ヒドロクロチアジドを、このモデルにおける陽性コントロールとして用いることができる。

【0755】

実施例2A、2C、31（4種の異性体の混合物）、34、52A、52B、57A及び65Aについて、SDラット利尿モデルを用いて試験を行った。結果は、約2～約9倍の変化の範囲を示し、すなわち、1mg/kg又は3mg/kgの経口投与に基づく賦形剤コントロールと比較して尿量が増加した。

【0756】

自然発生高血圧ラット（SHR）アッセイ

自然発生高血圧ラット（SHR）は、血圧を上昇させるための外因性要因の投与を必要とせず、血圧を上昇させるために高い塩濃度の飼料を必要としない、年齢依存高血圧症を示す。従って、それはヒトの本態性高血圧症と似ており、血圧を低下させる能力についての新規薬剤の用量依存性を評価する機会を提供する。

10

【0757】

自然発生高血圧ラット（SHR）における本発明の化合物の血圧低下効果を評価するための実験プロトコール：自然発生高血圧ラット（SHR、雄、6ヶ月、Charles River）に、イソフルラン又はケタミン／メトミジン麻酔下、DSI TA11PAC40遠隔測定装置（Data Sciences, Inc., St. Paul, MN）を移植した。大腿動脈を通して下行大動脈に遠隔測定装置カテーテルを挿入し、遠隔測定装置を左側の脇腹の皮下に移植した。任意の試験開始14日前に、動物を手術から回復させた。血圧、心拍数及び意識からの活動信号、自由に行動しているラットを10分毎に30秒間、連続的に記録した。HC TZ（25mg/kg/日、経口投与）は、SHRにおいてほぼ最大の効果を与える投与量で利尿の対照として含まれていた。賦形剤コントロールと比較した本発明の化合物の血圧低下効果を、通常3～14日間の1日1回の経口強制飼養に続いて評価した。データを1時間の平均として集め、血圧の変化を、1時間毎の賦形剤コントロール基準値を引くことにより計算した。実施例2A、52A、52B、57A、58A、58B、60A、65A及び65Bを、3mg/kg又は10mg/kgの1日1回経口投与で評価したところ、1日（24時間）で典型的な減少をもたらし、これは、試験の最後の日までに8mmHg～32mmHgの範囲での最大血圧を意味する。

20

【0758】

特定の実施態様を参照して本発明を説明したが、他の多数の実施態様は、本明細書に記載された教示から当業者に明らかであろう。特定の立体配置の指定のない、又は全ての不斉中心がないため、そのような指示を有する請求項（すなわち、種）における特定の化合物の記載又は表現は、そのような形式が1個以上の不斉中心の存在により可能なところで、その化合物のラセミ化合物、ラセミ混合物、個々のエナンチオマー、個々のジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーを包含することが意図される。本明細書で引用された全ての特許、特許出願及び出版物は、全体として本明細書に援用される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4995	(2006.01)	A 6 1 K	31/4995	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/12	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
			A 6 1 P	25/28	
			A 6 1 P	27/16	

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(72)発明者 パスターナク, アレキサンダー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シャーリポアー, オウラッシュ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 タン, ハイフェン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 テウメルサン, ナードス, エイチ.

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ヤン, リフ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チュウ, ユーピン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ウォルシュ, ショウン, ピー.

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特開昭63-141966 (JP, A)

MIYAKE,A. et al, Synthesis of 1-substituted isochroman and isothiochroman derivatives, Takeda Kenkyushoho, 1982年, Vol.41, No.1/2, p.24-40

ZEJC,A. et al, Piperazine derivatives of dimethylxanthines. III. 1-Piperazinoethyltheobromines, Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy, 1975年, Vol.27, No.3, p.311-316

BREWSTER,K. et al, Antihypertensive 1,4-bis(2-indol-3-ylethyl)piperazines, Chimica Therapeutica, 1973年, Vol.8, No.2, p.169-172

LANYI,K. et al, Piperazine derivatives. II. Effect of piperazine derivatives, Arzneimittel-Forschung, 1968年, Vol.18, No.11, p.1431-1435

CHEYMOL,J. et al, Augmentation of the effects of adrenaline and acetylcholine on arterial pressure by certain curarizing drugs, Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de Ses Filiales, 1951年, Vol.145, p.496-498

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 307/,405/,471/,487/

A61K 31/

REGISTRY/CAPLUS(STN)