

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5657578号
(P5657578)

(45) 発行日 平成27年1月21日(2015.1.21)

(24) 登録日 平成26年12月5日(2014.12.5)

(51) Int. Cl.		F I	
CO7D 307/80	(2006.01)	CO7D 307/80	CSP
CO7D 405/14	(2006.01)	CO7D 405/14	
CO7D 407/14	(2006.01)	CO7D 407/14	
CO7D 409/14	(2006.01)	CO7D 409/14	
CO7D 413/14	(2006.01)	CO7D 413/14	

請求項の数 6 (全 255 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-551331 (P2011-551331)	(73) 特許権者	000002934
(86) (22) 出願日	平成22年6月8日 (2010.6.8)		武田薬品工業株式会社
(65) 公表番号	特表2012-529422 (P2012-529422A)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(43) 公表日	平成24年11月22日 (2012.11.22)	(74) 代理人	100080791
(86) 国際出願番号	PCT/JP2010/059999		弁理士 高島 一
(87) 国際公開番号	W02010/143733	(74) 代理人	100125070
(87) 国際公開日	平成22年12月16日 (2010.12.16)		弁理士 土井 京子
審査請求日	平成25年5月14日 (2013.5.14)	(74) 代理人	100136629
(31) 優先権主張番号	61/213, 448		弁理士 鎌田 光宜
(32) 優先日	平成21年6月9日 (2009.6.9)	(74) 代理人	100121212
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田村 弥栄子
(31) 優先権主張番号	61/272, 980	(74) 代理人	100122688
(32) 優先日	平成21年11月30日 (2009.11.30)		弁理士 山本 健二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100117743
			弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

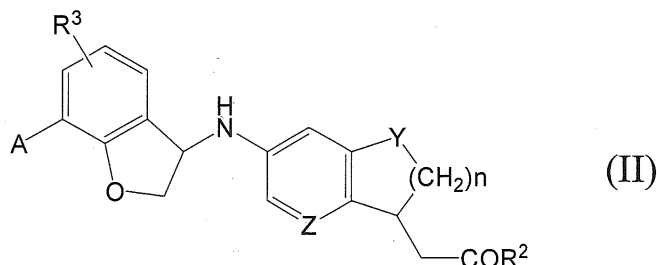
(54) 【発明の名称】 新規な縮合環化合物およびその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)：

【化1】



10

[式中、R² はヒドロキシであり、
R³ は水素原子またはC₁-6アルキルであり、
YはOであり、
ZはCHであり、
nは1であり、
Aは
(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁-6アルキル、

20

(b) (1) ハロゲン原子、

(2) C₁₋₆ アルキルスルホニル、

(3) C₃₋₈ シクロアルキル、

(4) モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-アミノ、

(5) C₁₋₆ アルコキシ、

(6) ハロゲン原子で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール、

(7) C₁₋₆ アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および

(8) C₁₋₆ アルキルチオ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、および

(c) C₁₋₆ アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環-オキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

[(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩。

【請求項 3】

[(3S)-6-{[(3S)-7-{4-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩。

【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなる医薬。

【請求項 5】

GPR40 介在シグナルを活性化するための請求項 4 記載の医薬。

【請求項 6】

糖尿病または肥満症の予防・治療剤である請求項 4 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GPR40 受容体活性化作用を有する新規な縮合環化合物に関する。

【0002】

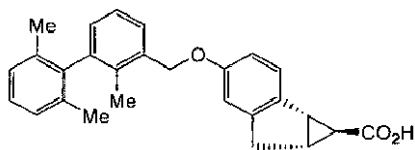
(発明の背景)

糖尿病などの予防・治療薬として有用な GPR40 受容体アゴニストとして、以下の化合物が報告されている。

(1) WO2009/058237 には、GPR40 受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0003】

【化 1】



【0004】

(2) WO2009/054423 には、GPR40 受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0005】

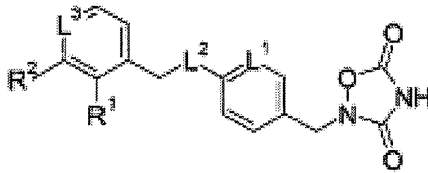
10

20

30

40

【化2】

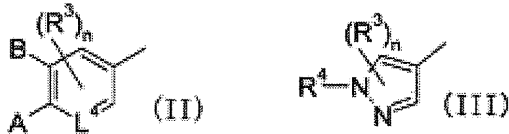


【0006】

(式中、 L^1 及び L^3 は、同一又は互いに異なって、CH又はNを示し、 L^2 は、O又はNHを示し、 R^1 は、-H又は C_{1-6} アルキルを示し、 R^2 は、式(II)又は式(III)の基を示し、

【0007】

【化3】



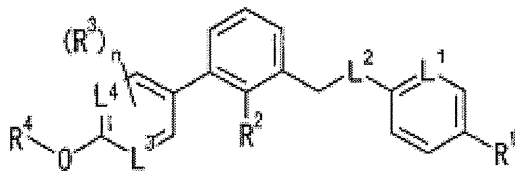
【0008】

L^4 は、CH又はNを示し、A及びBは、同一又は互いに異なって、-O-(G^1 群より選択される1つ以上の基で置換された C_{1-6} アルキル)、 G^2 群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよいアミノ、-H又は- R^3 を示し(但し、AとBのうち少なくとも一方は、-H及び- R^3 以外の基を示す)、 R^3 は、同一又は互いに異なって、-OH及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン又は-O-(C_{1-6} アルキル)を示し、 R^4 は、 G^1 群より選択される1つ以上の基で置換された C_{1-6} アルキルを示し、nは、1又は2を示し、 G^1 群は、- $NHCO_2R^2$ 、- NH_2 、- $NHCO_2R^2$ 、- $NHCO$ -(シクロアルキル)、- $NHCO$ -(アリール)、- $NHSO_2R^2$ 、1-5個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい1,3-ジオキサラン-4-イル、-OH、- $OCOR^2$ 、- OR^2 、- CO_2R^2 、- CO_2H 、- $CONHR^2$ 及び- $CON(R^2)_2$ からなる群を示し、 G^2 群は、- CO_2R^2 及び- R^2 からなる群を示し、 R^2 は、同一又は互いに異なって、-OH及び- OCO -(C_{1-6} アルキル)からなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを示す。)

(3) WO 2009/054390には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0009】

【化4】

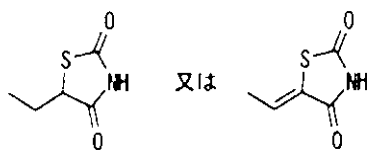


【0010】

(式中、 R^1 は、

【0011】

【化5】



【0012】

を示し、 R^2 は、-H又は-低級アルキルを示し、 R^3 は、同一又は互いに異なって、(保護されていてもよいOH)で置換されていてもよい低級アルキル又は-ハロゲンを示し、nは、1又は2を示し、 R^4 は、(保護されていてもよいOH)で置換されている低級アルキルを示し、 L^1 は、CH又はNを示し、 L^2 は、-O-又は-NH-を示し、 L^3 はCH又はNを示し、 L^4 はCH又はNを示す。

10

20

30

40

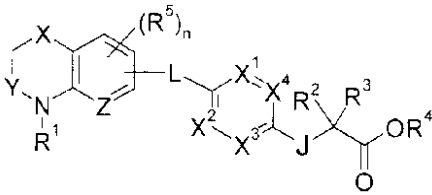
50

)

(4) WO 2008/066097には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0013】

【化6】



10

【0014】

(式中、R¹: -H、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、低級アルキレン-R^A、-C(O)R^B、-CO₂R^B又は-S(O)_pR^B; ただし、R¹における低級アルキレン、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい; R^A: シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、-S(O)_pR^O、-S(O)_p-アリール、-S(O)_p-ヘテロ環基、-C(O)R^O、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロ環基、-CO₂R^O、-OR^O、-O-アリール、-O-ヘテロ環基、-N(R^O)₂、-N(R^O)-アリール、-N(R^O)-ヘテロ環基、-C(OR^O)(アリール)₂、-C(O)N(R^O)-シクロアルキル又は-C(O)N(R^O)-アリール; ただし、R^Aにおけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい; R^B: 低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ環基、低級アルキレン-シクロアルキル、低級アルキレン-アリール、低級アルキレン-ヘテロ環基、低級アルキレン-OR^O、低級アルキレン-O-アリール又は低級アルキレン-S(O)₂NH₂; ただし、R^Bにおけるアリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい; R^O: -H又は低級アルキル; n及びp: 同一又は互いに異なって、0、1又は2; J: -C(R⁶)(R⁷)-、-O-又は-S-; R²、R³、R⁶及びR⁷: 同一又は互いに異なって、-H、ハロゲン、低級アルキル、-OR^O、又は、アリール; ただし、R²及びR³、R³及びR⁶、並びに、R⁶及びR⁷はそれぞれ一体となって、低級アルキレンを形成していてもよい; R⁴: -H又は低級アルキル; X: 単結合、-CH-、-(CH₂)₂-、-O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-; Y: -CH-又は-C(O)-; Z: C(-*)、C(R⁸)、N又はN(O); ただし、Zにおける*は、Lへの結合を意味する; X¹及びX²: 同一又は互いに異なって、C(R⁹)、N又はN(O); X³及びX⁴: 同一又は互いに異なって、C(R¹⁰)、N又はN(O); R⁵: 低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、-OR^O又は-O-ハロゲン低級アルキル; R⁸、R⁹及びR¹⁰: 同一又は互いに異なって、-H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、-OR^O又は-O-ハロゲン低級アルキル; ただし、R⁶及びR¹⁰は一体となって、低級アルキレン、-O-低級アルキレン又は低級アルキレン-O-を形成していてもよい; L: -O-低級アルキレン、低級アルキレン-O-、-N(R¹¹)-低級アルキレン、低級アルキレン-N(R¹¹)-、-O-低級アルキレン-O-、-N(R¹¹)-低級アルキレン-N(R¹¹)-、-O-低級アルキレン-N(R¹¹)-又は-N(R¹¹)-低級アルキレン-O-; R¹¹: -H、低級アルキル又は-C(O)R^O。)

20

30

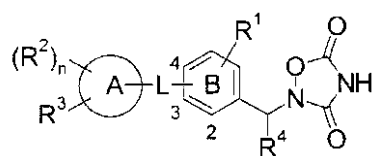
【0015】

(5) WO 2007/123225には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

40

【0016】

【化7】



【0017】

(式中、R¹: -H、ハロゲン、-R^O、ハロゲン低級アルキル、-OR^Z、-S-R^O又は-O-ハロゲン低

50

級アルキル； R^0 ：低級アルキル； R^2 ：同一又は互いに異なって、-H又は低級アルキル；L：
-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^2)-又は*-CON(R^2)-；ただし、Lにおける*
はA環への結合を示す；A環：ベンゼン、ピリジン、チオフェン、ピペリジン、ジヒドロピ
リジン、ピリミジン又はテトラヒドロキノリン；B環：ベンゼン又はピリジン； R^2 ：それ
ぞれ同一若しくは互いに異なって、-ハロゲン、- R^0 、ハロゲノ低級アルキル、-OR²、-S-R⁰
、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-アール又はオキソ；n:0、1又は2；R³：
-ハロゲン、- R^0 、-ハロゲノ低級アルキル、-O- R^0 、-S- R^0 、-O-ハロゲノ低級アルキル
、-X-（置換されていてもよいフェニル）又は-X-（置換されていてもよいヘテロアール
）；X：単結合、O、S又はN(R^2)； R^4 ：-H又は低級アルキル；あるいは、 R^1 と R^4 が一
体となって低級アルキレンを形成していてもよい。）

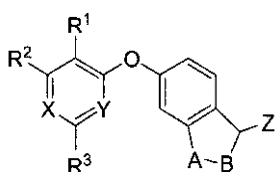
10

【0018】

(6) WO 2008 / 054675には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合
物が記載されている。

【0019】

【化8】



20

【0020】

(式中、Aは、-CH₂-、-CF₂-、-O-、-N(R^6)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(=O)-および-CH(OH)-
からなる群より選択され；Bは、-CH₂-、-CH₂CH₂-および-CH(CH₃)-からなる群より選択
され；あるいは、-A-B-は、-N(R^6)C(=O)-および-C(=O)N(R^6)-からなる群より選択されるか
、-A-B-は、結合して、O、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5
員ヘテロ芳香環を形成する2つの原子を示し、該5員ヘテロ芳香環は、ハロゲン、CH₃、CF₃、
-OCH₃および-OCF₃から独立して選択される1-3個の基で置換されていてもよく；Xは、=C
(R^4)-および=N-から選択され；Yは、=C(R^5)-および=N-から選択され；但し、XおよびYは両
方とも=N-であることはなく；ヘテロ環は、O、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘ
テロ原子を有する5-6員の飽和または部分飽和の単環式複素環であり；ヘテロアールは、
O、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員の単環式ヘテロ芳
香環であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立してH、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C₁-C₆アル
キル、-OC₁-C₆アルキル、-SC₁-C₆アルキル、-S(O)₂C₁-C₆アルキル、-N(R^6)(R^6)、-N(R^6)C
(=O)C₁-C₆アルキル、-N(R^6)S(O)₂C₁-C₆アルキル、-C(O)H、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆アル
キル、-C(=O)C₁-C₆アルキル、-C(=O)N(R^6)(R^6)、フェニルCH=CHC(=O)-、フェニルC(=O)CH
=CH-、-C(=O)フェニル、-C(=O)ナフチル、-C(=O)複素環、複素環、ヘテロアール、C₃-C
₇シクロアルキル、フェニルおよびナフチルからなる群より選択され；-C₁-C₆アルキル、お
よび-OC₁-C₆アルキル、-SC₁-C₆アルキル、-S(O)₂C₁-C₆アルキル、-N(R^6)C(=O)C₁-C₆アル
キル、-N(R^6)S(O)₂C₁-C₆アルキル、-C(=O)OC₁-C₆アルキルおよび-C(=O)C₁-C₆アルキルの
アルキル基は、1-5個のハロゲンで置換されていてもよく、-OH、1-5個のハロゲンで置換
されていてもよい-OC₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキル、-C(=O)C₁-C₃アルキル、-OC(O)
C₁-C₃アルキル、-NHC(=O)CH₃、-NHC(=O)OC₁-C₆アルキル、-NHS(O)₂CH₃、-N(R^6)(R^6)、複
素環、ヘテロアール、C₃-C₇シクロアルキル、フェニルおよびナフチルから独立して選
択される1-2個の基で置換されていてもよく； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のいずれかとして、
または R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の置換基としてのフェニルCHOHC(O)-のフェニル、フェニ
ルC(=O)CH=CH-のフェニル、-C(=O)フェニル、-C(=O)ナフチル、-C(=O)複素環、複素環、
ヘテロアール、C₃-C₇シクロアルキル、フェニルおよびナフチルは、ハロゲン、-CN、-N
O₂、-OH、-C₁-C₃アルキル、-C(=O)C₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキルおよび-OC₁-C₃アル
キルから独立して選択される1-4個の置換基で置換されていてもよく、-C₁-C₃アルキル
、-OC₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキルおよび-C(O)C₁-C₃アルキル置換基は、1-5個の

30

40

50

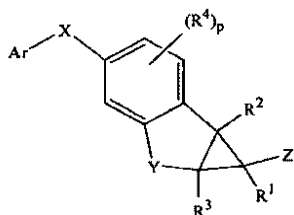
ハロゲンで置換されていてもよく;必要に応じて、置換基 R^1 および R^2 の対は、一緒に、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-$ から選択される3-または4-炭素架橋基を示し、 R^1 および R^2 の位置で縮合シクロペンチル、シクロヘキシルまたはフェニル環を形成し、該架橋基は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{SC}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{OCF}_3$ から独立して選択される1-3個の基で置換されていてもよく;各 R^6 は、Hおよび $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルからなる群より独立して選択され; R^7 は、Hおよび $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルからなる群より選択され; R^8 は、H、 $-\text{OH}$ 、1-3個のハロゲンで置換されていてもよい $-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキルおよび1-3個のハロゲンで置換されていてもよく1個の $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 基で置換されていてもよい $-\text{OC}_1-\text{C}_3$ アルキルからなる群より選択され; R^9 および R^{10} は、Hおよび $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルからなる群より独立して選択され、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルは、1-5個のハロゲンで置換されていてもよい。) 10

【0021】

(7) WO 2007 / 136573には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0022】

【化9】



20

【0023】

(式中、Arは、フェニル、ナフチル、O、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員単環式ヘテロ芳香族基、およびO、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員ヘテロ芳香環と縮合したフェニル環を含むベンゾヘテロ芳香族基からなる群より選択され; Arは、フェニル、フェノキシ、ベンジルおよびO、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員ヘテロ芳香環から独立して選択される1-2個の芳香族基で置換されていてもよく、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ および $-\text{OC}_{3-6}$ シクロアルキルから独立して選択される1-5個の置換基で置換されていてもよく、(a)全ての場合において、 C_{1-6} アルキルは、1-5個のハロゲンで置換されていてもよく、 $-\text{OH}$ および1-5個のハロゲンで置換されていてもよい $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルから選択される1個の基で置換されていてもよく、(b)全ての場合において、 C_{3-6} シクロアルキルは、ハロゲンおよび CH_3 から独立して選択される1-2個の置換基で置換されていてもよく、(c)芳香族置換基フェニル、フェノキシ、ベンジルおよびO、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員ヘテロ芳香環は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ および $-\text{O}(\text{CH}_2)_q$ (O、NおよびSから独立して選択される1-2個のヘテロ原子を有する4-6員ヘテロ環)から独立して選択される1-5個の基で置換されていてもよく、全ての場合において、 C_{1-6} アルキルは、1-5個のハロゲンで置換されていてもよく、 $-\text{OH}$ および1-5個のハロゲンで置換されていてもよい $-\text{OC}_{1-4}$ アルキルから選択される1個の基で置換されていてもよく、O、NおよびSから独立して選択される1-2個のヘテロ原子を有する4-6員ヘテロ環は、ハロゲン、 CH_3 および CF_3 から独立して選択される1-2個の基で置換されていてもよく; Xは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{OCR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SCR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^5\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{O}$ 、 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{S}$ 、 $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{NR}^5$ および $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^8\text{R}^9$ からなる群より選択され; Yは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{OCR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{SCR}^6\text{R}^7-$ および $-\text{CR}^6\text{R}^7\text{CR}^8\text{R}^9$ からなる群 30 40 50

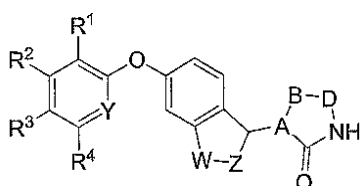
より選択され; Zは、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ および5-テトラゾリルからなる群より選択され; R^1 、 R^2 および R^3 は、H、ハロゲン、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、 C_{1-3} アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルは、それぞれ1-3個のハロゲンで置換されているとしてもよく; R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-OC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=O)N(R^{13})(R^{14})$ および $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$ からなる群より選択され、全ての場において、 C_{1-6} アルキルは、1-5個のハロゲンで置換されているとしてもよく; R^5 、 R^{13} および R^{14} は、H、 C_{1-5} アルキル、 $-C(=O)C_{1-5}$ アルキルおよび $-S(O)_2C_{1-5}$ アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され、全ての場において、 C_{1-5} アルキルは、1-5個のハロゲンで置換されているとしてもよく; R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、H、ハロゲン、 $-OH$ および1-5個のハロゲンで置換されているとしてもよい; C_{1-3} アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択され; R^{12} は、Hおよび1-5個のハロゲンで置換されているとしてもよい; C_{1-7} アルキルからなる群より選択され; pは、0-3の整数; qは、0または1。) 10

【0024】

(8) WO 2006 / 083781には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0025】

【化10】



20

【0026】

(式中、Aは、 $-CH-$ および $-N-$ からなる群より選択され; Bは、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ および $-CH_2-$ からなる群より選択され; Dは、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-O-$ および $-NH-$ からなる群より選択され; WおよびZは、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH_2CH_2-$ から独立して選択され、WおよびZの一方は、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2S$ から選択されてもよく; Yは、 $=CH-$ および $=N-$ から選択され; ヘテロ環は、O、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員の飽和または部分飽和の単環式複素環であり; ヘテロアリールは、O、NおよびSから独立して選択される1-3個のヘテロ原子を有する5-6員の単環式ヘテロ芳香環であり; R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立してH、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^6)(R^6)$ 、 $-N(R^6)C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^6)S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)N(R^6)(R^6)$ 、 $-C(=O)$ フェニル、 $-C(=O)$ ナフチル、 $-C(=O)$ 複素環、複素環、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、フェニルおよびナフチルからなる群より選択され; $-C_{1-6}$ アルキル、および $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^6)C(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $-N(R^6)S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、 $-C(=O)OC_{1-6}$ アルキルおよび $-C(=O)C_{1-6}$ アルキルのアルキル基は、1-5個のハロゲンで置換されているとしてもよく、 $-OH$ 、1-5個のハロゲンで置換されているとしてもよい; C_{1-3} アルキル、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $-C(=O)C_{1-3}$ アルキル、 $-OC(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(R^6)(R^6)$ 、複素環、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、フェニルおよびナフチルから独立して選択される1-2個の基で置換されているとしてもよく; R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のいずれかとして、または R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の置換基としての $-C(=O)$ フェニル、 $-C(=O)$ ナフチル、 $-C(=O)$ 複素環、複素環、ヘテロアリール、 C_3-C_7 シクロアルキル、フェニルおよびナフチルは、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(=O)C_{1-3}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-3}$ アルキルおよび $-OC_{1-3}$ アルキルから独立して選択される1-4個の置換基で置換されているとしてもよく、 $-C_{1-}$ 40 50

C₃アルキル、-OC₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキルおよび-C(O)C₁-C₃アルキル置換基は、1-3個のハロゲンで置換されていてもよく;必要に応じて、(R¹-R²)、(R²-R¹)、(R²-R³)、(R³-R²)、(R³-R⁴)および(R⁴-R³)から選択されるオルト置換基の1つの対は、結合して、3-5原子の長さの2価の架橋基を形成し、該2価の架橋基は、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-、-OCH₂CH₂-、-OCH₂CH₂CH₂-、-OCH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂OCH₂-、-CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂OCH₂CH₂CH₂-および-SCH₂CH₂-から選択され、該2価の架橋基は、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-C₁-C₃アルキル、-OC₁-C₃アルキル、-SC₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキル、-CF₃および-OCF₃から独立して選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく;あるいは、オルト置換基R¹-R²の対は、4-炭素鎖-CH=CH-CH=CH-によって結合し、R¹およびR²の位置で縮合フェニル環を形成し、あるいは、-CH=CH-CH=N-、-N=CH-CH=CH-、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-CH₂CH₂CH₂C(=O)-および-C(=O)CH₂CH₂CH₂-から選択される4-原子鎖によって結合し、R¹およびR²の位置で縮合ピリジニル環または縮合シクロヘキサノン環を形成してもよく、該縮合フェニル環、縮合ピリジニル環および縮合シクロヘキサノン環は、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-C₁-C₃アルキル、-OC₁-C₃アルキル、-SC₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキル、-CF₃および-OCF₃から独立して選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく;あるいは、オルト置換基R¹-R²の対は、-CH=CHO-、-OCH=CH-、-CH=CH-S-、-SCH=CH-、-CH=CHN(R⁶)-、-N(R⁶)CH=CH-、-CH₂CH₂C(=O)-および-C(=O)CH₂CH₂-から選択される3-原子鎖によって結合し、R¹およびR²の位置でフェニル環に縮合した5員環を形成してもよく、該縮合5員環は、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-C₁-C₃アルキル、-OC₁-C₃アルキル、-SC₁-C₃アルキル、-S(O)₂C₁-C₃アルキル、-CF₃および-OCF₃から独立して選択される1-3個の置換基で置換されていてもよく; R⁶は、Hおよび-C₁-C₆アルキルからなる群より選択される。)

10

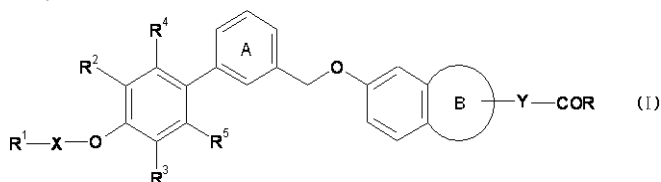
20

【0027】

(9) WO 2008 / 001931には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0028】

【化11】



30

【0029】

(式中、R¹は、R⁶-SO₂-(R⁶は置換基)または置換されていてもよい1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル基;Xは、結合または2価の炭化水素基;R²およびR³は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基;R⁴およびR⁵は、同一または異なって、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基;環Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基から選択される置換基をさらに有していてもよいベンゼン環;環Bは、5-から7-員環;Yは、結合またはCH₂;R⁶は、置換されていてもよいヒドロキシ基。)

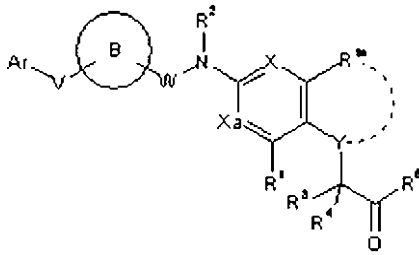
40

【0030】

(10) WO 2005 / 087710には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0031】

【化12】



【0032】

(式中、Arは置換されていてもよい環状基(但し、該環状基は4-ピペリジニル基でない)を、環Bは置換されていてもよい環(但し、該環はチアゾール環またはオキサノール環でない)を、Vは結合手または主鎖の原子数が1ないし3個のスペーサー(但し、-N=N-を除く)を、Wは結合手またはC₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基を、XおよびXaは同一または異なって、それぞれCHまたはNを、YはOまたはCR⁶R⁷(R⁶およびR⁷は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいヒドロキシ基を示すか、R⁷はR^{1a}と結合して4-8員環を形成する)を、R¹およびR^{1a}は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基を、R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいアシル基を、R³およびR⁴は同一または異なって、それぞれ水素原子またはハロゲン原子を、R⁵は置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。但し、Wが結合手であるとき、環Bは置換されていてもよいベンゼン環縮合非芳香環(但し、該環はテトラヒドロキノリン環でない)を示す。)

10

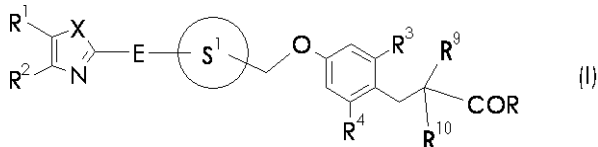
20

【0033】

(11) WO 2005 / 063725 には、GPR40 受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0034】

【化13】



(11)

30

【0035】

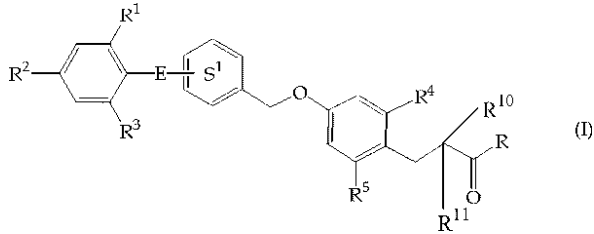
(式中、XはSまたはOを、R¹およびR²は同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示すか、R¹およびR²は互いに結合して、それらが結合する炭素原子と共に環を形成し、Eは-W¹-N(R⁵)-W²-、-W¹-CH(R⁶)-O-W²-、-W¹-O-CH(R⁶)-W²-、-W¹-S(O)_n-W²-または-W¹-CH(R⁶)-W²- (W¹及びW²は同一または異なって、結合手または置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を、R⁵およびR⁶は置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい炭化水素基を、nは1または2を示す。但し、XがSである場合、R⁵およびR⁶はC₁₋₆アルキル基でない。)を、環S¹は置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基をそれぞれさらに有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を、R³およびR⁴は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を、R⁹およびR¹⁰は同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基を、Rは置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。)

40

(12) WO 2005 / 063729 には、GPR40 受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0036】

【化14】



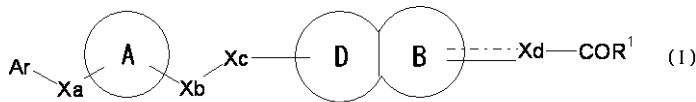
【0037】

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基； R^2 はハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素環基； R^{10} および R^{11} 、同一または異なって、それぞれ水素原子、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基；Eは、結合、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン基、 $-W^1-O-W^2-$ 、 $-W^1-S-W^2-$ または $-W^1-N(R^6)-W^2-$ (W^1 および W^2 は、同一または異なって、それぞれ結合または置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基、および R^6 は、水素原子、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい炭化水素基)；環 S^1 は、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基および置換されていてもよいアミノ基から選択される置換基をさらに有していてもよいベンゼン環；およびRは、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基；但し、 R^1 および R^3 は、同時に水素原子ではない。)

(13) WO 2004/106276には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0038】

【化15】

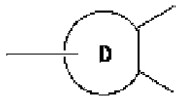


【0039】

(式中、Arは置換されていてもよい環状基を、環Aはさらに置換されていてもよい環(但し、該環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない)を、XaおよびXbは独立して、結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、XcはO、S、SOまたは SO_2 を、

【0040】

【化16】



【0041】

は

【0042】

【化17】



【0043】

を、環Bは5ないし7員環を、Xdは結合手、CHまたは CH_2 を、...は、Xdが結合手または CH_2 であるとき単結合を、XdがCHであるとき二重結合を、 R^1 は置換されていてもよいヒドロキ

10

20

30

40

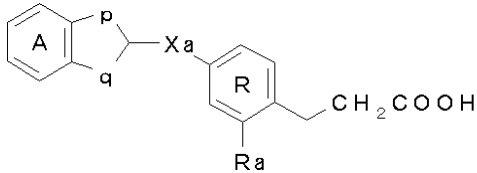
50

シ基を示す。ただし、(i)環Aがベンゼンであるとき、Arで示される環状基はキノリニル基でなく、(ii)環Bが5ないし7員芳香環であるとき、環Aで示される環はチオフェンまたはフランでなく、(iii)環Bがベンゼンであるとき、環Aで示される環は5員芳香族複素環でなく、(iv)環Bがシクロヘキサンであるとき、Xdは結合手でない。

(14) WO 2004/041266には、GPR40受容体アゴニストとして以下の化合物が記載されている。

【0044】

【化18】



10

【0045】

(式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環を、環Rは置換されていてもよいフェニル基を、Xaはアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqはそれぞれ置換されていてもよい炭素数0ないし4の炭素鎖を、Raは水素原子または置換基を示す。)

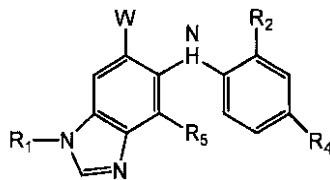
その他、GPR40受容体アゴニストでない化合物として、以下の化合物が報告されている。

(15) WO 2005/009975には、MEKインヒビターとして以下の化合物が記載されている。

20

【0046】

【化19】



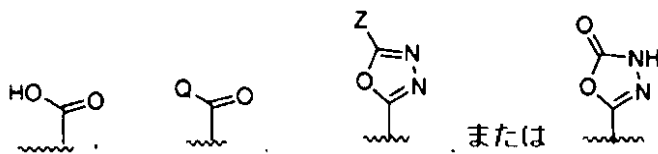
【0047】

(式中、Wは、

30

【0048】

【化20】



【0049】

; Qは、-O-R₃、-NH₂、-NH[(CH₂)_kCH₃]または-NH[O(CH₂)_kCH₃] (-NH₂は、メチルおよび-NR₉R_{9a}から独立して選択される1および2個の置換基で置換されていてもよく、-NH[(CH₂)_kCH₃]および-NH[O(CH₂)_kCH₃]基の-(CH₂)_kCH₃部分は、-OH、-NR₉R_{9a}、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₁₂シクロアルキルから独立して選択される1および3個の置換基で置換されていてもよい); Zは、-NH₂、-NH[(CH₂)_kCH₃]または-NH[O(CH₂)_kCH₃] (-NH₂は、メチルおよび-NR₉R_{9a}から独立して選択される1および2個の置換基で置換されていてもよく、-NH[(CH₂)_kCH₃]および-NH[O(CH₂)_kCH₃]基の-(CH₂)_kCH₃部分は、-OHおよび-NR₉R_{9a}から独立して選択される1および3個の置換基で置換されていてもよい); R₁は、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₂シクロアルキル、-(CR₁₀R₁₁)_q(C₆-C₁₀アリール)または-(CR₁₀R₁₁)_q(4-10員複素環); R₁は、-COOH、-COOR₁₄、-COR₉、-(CR₁₀R₁₁)_q(C₆-C₁₀アリール)、-(CR₁₀R₁₁)_q(4-10員複素環)、-SO₂R₁₁、-SO₂NR₁₂R₁₃、-OH、-OR₁₄、シアノ、ハロ、-NR₉R_{9a}および-NR₉CO(R₁₁)からなる群より選択される1および3個の置換基で置換さ

40

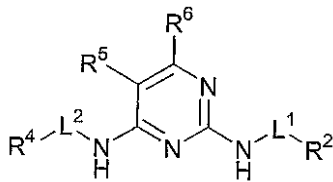
50

れていてもよく； R_2 は、水素、塩素、フッ素またはメチル； R_3 は、 C_{1-6} アルキル； R_4 は、臭素、塩素、フッ素、ヨウ素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)-C_{3-6}$ シクロアルキル、シアノ、 $-O-(C_{1-4}$ アルキル)、 $-S-(C_{1-2}$ アルキル)、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、 $-C-C-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-C-C-(CH_2)_nNHCH_3$ 、 $-C-C-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 、 $-C-C-CH_2OCH_3$ 、 $-C=C(CH_2)_nOH$ 、 $-C=C-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-CHCHCH_2OCH_3$ 、 $-CHCH-(CH_2)_nNHCH_3$ 、 $-CHCH-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_pCO_2R_6$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_mNH_2$ 、 $-(CH_2)_mNHCH_3$ 、 $-(CH_2)_mN(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_mOR_6$ 、 $-CH_2S(CH_2)_t(CH_3)$ 、 $-(CH_2)_pCF_3$ 、 $-C-CF_3$ 、 $-CH=CHCF_3$ 、 $-CH_2CHCF_2$ 、 $-CH=CF_2$ 、 $-(CF_2)_vCF_3$ 、 $-CH_2(CF_2)_nCF_3$ 、 $-(CH_2)_tCF(CF_3)_2$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF_2CF(CF_3)_2$ または $-C(CF_3)_3$ (C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルキニルは、 $-OH$ および C_{1-6} アルキルから独立して選択される1および3個の置換基で置換されているもよい)； R_5 は、水素またはフッ素； R_6 および R_7 は、それぞれ独立して水素、メチルまたはエチル； R_{9a} および R_9 は、それぞれ独立して水素または C_{1-6} アルキル； k は0-3； m は1-4； n は1-2； p は0-2； t は0-1； v は1-5。)

(16) WO 2004/014382 および (17) WO 2003/063794 には、I g E / I g G 受容体モジュレーターとして以下の化合物が記載されている。

【0050】

【化21】



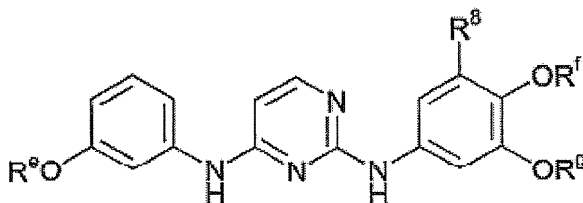
【0051】

(式中、 L^1 および L^2 は、それぞれ互いに独立して、直接結合およびリンカーからなる群より選択され； R^2 は、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C1-C6$)アルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C3-C8$)シクロアルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよいシクロヘキシル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい3-8員シクロヘテロアルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C5-C15$)アリール、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよいフェニルおよび同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい5-15員ヘテロアリールからなる群より選択され； R^4 は、水素、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C1-C6$)アルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C3-C8$)シクロアルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよいシクロヘキシル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい3-8員シクロヘテロアルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C5-C15$)アリール、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよいフェニルおよび同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい5-15員ヘテロアリールからなる群より選択され； R^5 は、 R^6 、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C1-C6$)アルキル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C1-C4$)アルカニル、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C2-C4$)アルケニルおよび同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C2-C4$)アルキニルからなる群より選択され；各 R^6 は、水素、電気陰性基、 $-OR^d$ 、 $-SR^d$ 、($C1-C3$)ハロアルキルオキシ、($C1-C3$)パーハロアルキルオキシ、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、($C1-C3$)ハロアルキル、($C1-C3$)パーハロアルキル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)_2OR^d$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^d$ 、 $OS(O)_2R^d$ 、 $-OS(O)_2OR^d$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-SC(O)R^d$ 、 $-OC(O)OR^d$ 、 $-SC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-SC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NH)NR^cR^c$ 、 $-SC(NH)NR^cR^c$ 、 $-[NHC(O)]_nR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nOR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ および $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ 、同一または異なる1個以上の R^8 基で置換されているもよい($C5-C10$)

アリール、同一または異なる 1 個以上の R^8 基で置換されていてもよいフェニル、同一または異なる 1 個以上の R^8 基で置換されていてもよい(C6-C16)アリールアルキル、同一または異なる 1 個以上の R^8 基で置換されていてもよい5-10員ヘテロアリールおよび同一または異なる 1 個以上の R^8 基で置換されていてもよい6-16員ヘテロアリールアルキルからなる群より独立して選択され; R^8 は、 R^a 、 R^b 、同一または異なる 1 個以上の R^a または R^b で置換された R^a 、同一または異なる 1 個以上の R^a または R^b で置換された $-OR^a$ 、 $-B(OR^a)_2$ 、 $-B(NR^cR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-S-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-O-CHR^aR^b$ 、 $-O-CR^a(R^b)_2$ 、 $-O-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$ 、 $-S-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-NH-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-NH-(CHR^a)_m-R^b$ 、 $-NH[(CH_2)_mR^b]$ 、 $-N[(CH_2)_mR^b]_2$ 、 $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CHR^bR^b$ および $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$ からなる群より選択され; 各 R^a は、水素、(C1-C6)アルキル、(C3-C8)シクロアルキル、シクロヘキシル、(C4-C11)シクロアルキルアルキル、(C5-C10)アリール、フェニル、(C6-C16)アリールアルキル、ベンジル、2-6員ヘテロアルキル、3-8員シクロヘテロアルキル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、4-11員シクロヘテロアルキルアルキル、5-10員ヘテロアリールおよび6-16員ヘテロアリールアルキルからなる群より独立して選択され; 各 R^b は、 $=O$ 、 $-OR^d$ 、(C1-C3)ヘテロアルキルオキシ、 $=S$ 、 $-SR^d$ 、 $=NR^d$ 、 $=NOR^d$ 、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)_2OR^d$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^d$ 、 $-OS(O)_2R^d$ 、 $-OS(O)_2OR^d$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-OC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NH)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-[NHC(O)]_nR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nOR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nOR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NHC(NH)_nNR^cR^c$ および $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$ からなる群より独立して選択される適切な基; 各 R^c は、独立して保護基または R^a 、あるいは、各 R^c は、それが結合する窒素原子と一緒になって5-8員シクロヘテロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、1 個以上の同一または異なるさらなるヘテロ原子を含んでいてもよく、1 個以上の同一または異なる R^a または適切な R^b 基で置換されていてもよく; 各 R^d は、独立して R^a ; 各 m は、独立して1-3の整数; 各 n は、独立して0-3の整数; 但し(1) L^1 が直接結合であり、 R^6 が水素である場合、 R^2 は3,4,5-トリ(C1-C6)アルコキシフェニルではなく; (2) L^1 および L^2 がそれぞれ直接結合であり、 R^2 が置換されたフェニルであり、 R^6 が水素である場合、 R^5 は、シアノまたは $-C(O)NHR$ (R は水素または(C1-C6)アルキル)以外であり; (3) L^1 および L^2 がそれぞれ直接結合であり、 R^2 および R^4 がそれぞれ独立して置換されたまたは置換されていないピロールまたはインドールである場合、 R および R^4 は環炭素原子を介して分子の残部に結合しており; (4)化合物は、下式

【0052】

【化22】



【0053】

(式中、 R^e は(C1-C6)アルキル; R^f および R^g は互いに独立して、同一または異なる 1 個以上の R^8 基で置換されていてもよい直鎖または分枝鎖(C1-C6)アルキル; R^8 は上記の通り。)の化合物ではない。)

【0054】

しかし、いずれの文献にも、本願化合物は、具体的には開示されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

本発明は、GPR40受容体活性化作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用な新規縮合環化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 5 6 】

本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、後記式(I)で表わされる化合物が、予想外にも優れたGPR40受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性などの医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、特に、溶解性が高く、毒性が低く、血中持続性などの薬物動態が良好であり、従って、哺乳動物のGPR40受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

10

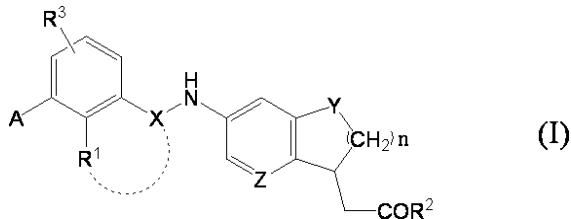
【 0 0 5 7 】

すなわち、本発明は、

〔1〕式(I)：

【 0 0 5 8 】

【化23】



20

【 0 0 5 9 】

[式中、R¹はハロゲン原子、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₁ - 6アルキルまたは置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシであり、

R²は置換されていてもよいヒドロキシであり、

R³は水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいC₁ - 6アルキルであり、

XはCH₂(ここで、R¹がXと共に置換されていてもよい環を形成していてもよい)であり、

YはCH₂、NHまたはOであり、

30

ZはCHまたはNであり、

nは1ないし3から選ばれる整数であり、

Aはハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、または

(1)ハロゲン原子、

(2)置換されていてもよいアミノ、

(3)置換されていてもよいC₁ - 6アルキルチオ、

(4)置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、

(5)置換されていてもよいC₃ - 10シクロアルキル、

(6)置換されていてもよいC₁ - 6アルコキシ、

(7)置換されていてもよいC₆ - 14アリアル、

40

(8)置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および

(9)置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ

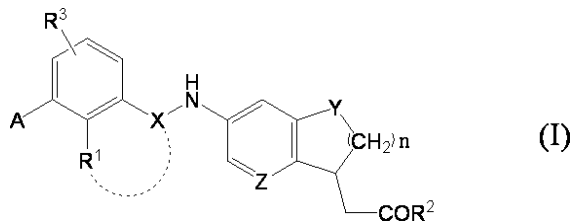
から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である。]

で表される、化合物またはその塩(以下、化合物(I)と略記することがある。);

〔1A〕式(I)：

【 0 0 6 0 】

【化24】



【0061】

[式中、 R^1 はハロゲン原子、ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであり、
 R^2 は置換されていてもよいヒドロキシであり、
 R^3 は水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、
 X は CH_2 (ここで、 R^1 が X と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) であり、
 Y は CH_2 、 NH または O であり、
 Z は CH または N であり、
 n は 1 ないし 3 から選ばれる整数であり、
 A はハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、または
 (1) ハロゲン原子、
 (2) 置換されていてもよいアミノ、
 (3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、
 (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
 (5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、
 (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、
 (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール、
 (8) 置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および
 (9) 置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 13 員の環状基である。]

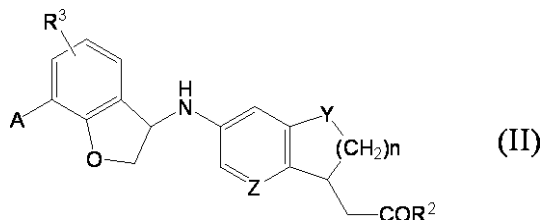
で表される、化合物またはその塩；

[2] R^1 が C_{1-6} アルキル (ここで、 R^1 が X と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい) である上記 [1] もしくは [1A] 記載の化合物またはその塩；

[3] 式 (II)：

【0062】

【化25】



【0063】

[式中、 R^2 は置換されていてもよいヒドロキシであり、
 R^3 は水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、
 Y は CH_2 、 NH または O であり、
 Z は CH または N であり、
 n は 1 ないし 3 から選ばれる整数であり、
 A はハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、または
 (1) ハロゲン原子、
 (2) 置換されていてもよいアミノ、

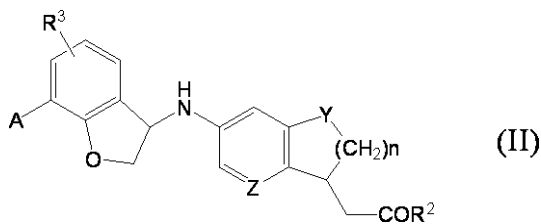
(3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、
 (4) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
 (5) 置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、
 (6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、
 (7) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、
 (8) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
 (9) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ
 から選ばれる1ないし5個の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である。]

で表される、上記〔1〕記載の化合物またはその塩（以下、化合物（II）と略記することがある。）；

〔3A〕式（II）：

【0064】

【化26】



20

【0065】

[式中、R²は置換されていてもよいヒドロキシであり、
 R³は水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、
 YはCH₂、NHまたはOであり、
 ZはCHまたはNであり、
 nは1ないし3から選ばれる整数であり、
 Aはハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、または
 (1) ハロゲン原子、
 (2) 置換されていてもよいアミノ、
 (3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、
 (4) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
 (5) 置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、
 (6) 置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、
 (7) 置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、
 (8) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
 (9) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である。]

30

で表される、上記〔1〕、〔2〕、〔3〕もしくは〔1A〕記載の化合物またはその塩；

〔4〕R²がヒドロキシである上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

〔5〕R³が水素原子またはC₁₋₆アルキルである上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

〔6〕YがOである上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

〔7〕ZがCHである上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

〔8〕nが1である上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

【0066】

50

[9] A が

(a) ハロゲン原子、

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

(c) (1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(3) C_{3-8} シクロアルキル、

(4) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、

(5) C_{1-6} アルコキシ、

(6) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール、

(7) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および

(8) C_{1-6} アルキルチオ

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

(d) 4 ないし 7 員の複素環基、および

(e) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ベンズイミダゾリル、または、5 または 6 員の芳香族複素環基 (好ましくは、チエニル、ピリミジニル) である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、もしくは [8] 記載の化合物またはその塩 ;

[10] R^2 がヒドロキシであり、

R^3 が水素原子または C_{1-6} アルキルであり、

Y が O であり、

Z が CH であり、

n が 1 であり、

A が

(a) ハロゲン原子、

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

(c) (1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(3) C_{3-8} シクロアルキル、

(4) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、

(5) C_{1-6} アルコキシ、

(6) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール、

(7) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および

(8) C_{1-6} アルキルチオ

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

(d) 4 ないし 7 員の複素環基、および

(e) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ

から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ベンズイミダゾリル、または、5 または 6 員の芳香族複素環基 (好ましくは、チエニル、ピリミジニル) である、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8] もしくは [9] 記載の化合物またはその塩 ;

【 0067 】

[11] A が

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

(b) (1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル、

10

20

30

40

50

- (3) C₃₋₈ シクロアルキル、
- (4) モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-アミノ、
- (5) C₁₋₆ アルコキシ、
- (6) ハロゲン原子で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール、
- (7) C₁₋₆ アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および

(8) C₁₋₆ アルキルチオ
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、および
 (c) C₁₋₆ アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されて
 いてもよい 4 ないし 7 員の複素環-オキシ
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、上記〔1〕
 、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕、〔10〕、〔1A〕
 もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

〔12〕Aが

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、および
- (c) 5 または 6 員の複素環基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンズイミダゾ
 ル、または、5 または 6 員の芳香族複素環基（好ましくは、チエニル、ピリミジニル）で
 ある、上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕
 、〔10〕、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩；

【0068】

〔13〕[(3S)-6-{{(3S)-7-{{2,6-ジメチル-4-[[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニ
 ル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イ
 ル]酢酸またはその塩；

〔14〕[(3S)-6-{{(3S)-7-{{4-[[1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル]オ
 キシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒ
 ドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸またはその塩；

〔15〕[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-
 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢
 酸またはその塩；

〔16〕[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)
 }-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]
 酢酸またはその塩；

〔17〕[(3S)-6-{{(3S)-7-[[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,
 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢
 酸またはその塩；

〔18〕上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕
 、〔10〕、〔11〕、〔12〕、〔13〕、〔14〕、〔15〕、〔16〕、〔17〕
 、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

〔19〕上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕
 、〔10〕、〔11〕、〔12〕、〔13〕、〔14〕、〔15〕、〔16〕、〔17〕
 、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグを含有
 してなる医薬；

〔20〕GPR40 介在シグナルを活性化するための上記〔19〕記載の医薬；

〔21〕糖尿病または肥満症の予防・治療剤である上記〔19〕記載の医薬；

〔22〕上記〔1〕、〔2〕、〔3〕、〔4〕、〔5〕、〔6〕、〔7〕、〔8〕、〔9〕
 、〔10〕、〔11〕、〔12〕、〔13〕、〔14〕、〔15〕、〔16〕、〔17〕
 、〔1A〕もしくは〔3A〕記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグを哺乳
 動物に投与することを含んでなる、GPR40 介在シグナルを活性化する方法；

10

20

30

40

50

〔 2 3 〕 上記〔 1 〕、〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕、〔 5 〕、〔 6 〕、〔 7 〕、〔 8 〕、〔 9 〕、〔 1 0 〕、〔 1 1 〕、〔 1 2 〕、〔 1 3 〕、〔 1 4 〕、〔 1 5 〕、〔 1 6 〕、〔 1 7 〕、〔 1 A 〕もしくは〔 3 A 〕記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを含んでなる、糖尿病または肥満症の予防または治療方法；

〔 2 4 〕 G P R 4 0 介在シグナルを活性化する医薬を製造するための、上記〔 1 〕、〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕、〔 5 〕、〔 6 〕、〔 7 〕、〔 8 〕、〔 9 〕、〔 1 0 〕、〔 1 1 〕、〔 1 2 〕、〔 1 3 〕、〔 1 4 〕、〔 1 5 〕、〔 1 6 〕、〔 1 7 〕、〔 1 A 〕もしくは〔 3 A 〕記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグの使用；

〔 2 5 〕 糖尿病または肥満症の予防または治療剤を製造するための、上記〔 1 〕、〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕、〔 5 〕、〔 6 〕、〔 7 〕、〔 8 〕、〔 9 〕、〔 1 0 〕、〔 1 1 〕、〔 1 2 〕、〔 1 3 〕、〔 1 4 〕、〔 1 5 〕、〔 1 6 〕、〔 1 7 〕、〔 1 A 〕もしくは〔 3 A 〕記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグの使用；

等に関する。

【発明の効果】

【 0 0 6 9 〕

本化合物（ I ）は、優れた G P R 4 0 受容体アゴニスト活性を有し、更に安定性などの医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、特に、溶解性が高く、毒性が低く、血中持続性などの動態が良好であるので、哺乳動物の G P R 4 0 受容体関連病態または疾患の予防・治療薬として安全でかつ有用なものとなり得る。

【 0 0 7 0 〕

（発明の詳細な説明）

以下に、本発明を詳細に説明する。

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【 0 0 7 1 〕

本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよい C₁-₆ アルキル」、「置換されていてもよい C₂-₆ アルケニル」、「置換されていてもよい C₂-₆ アルキニル」、「置換されていてもよい C₃-₈ シクロアルキル」、「置換されていてもよい C₆-₁₄ アリール」、「置換されていてもよい C₇-₁₆ アラルキル」などが挙げられる。

【 0 0 7 2 〕

本明細書中の「C₁-₆ アルキル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【 0 0 7 3 〕

本明細書中の「C₂-₆ アルケニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

【 0 0 7 4 〕

本明細書中の「C₂-₆ アルキニル」としては、特に断りのない限り、例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニル-1-イルなどが挙げられる。

【 0 0 7 5 〕

本明細書中の「C₃-₈ シクロアルキル」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

【 0 0 7 6 〕

本明細書中の「C₆-₁₄ アリール」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニリル、3-ピフェニリル、4-ピフェニリル、2-アンスリルなどが挙げられる。該 C₆-₁₄ アリールは、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和された C₆-₁₄ アリールとしては、例えば、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0077】

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキル」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1 - ナフチルメチル、2 - ナフチルメチル、2, 2 - ジフェニルエチル、3 - フェニルプロピル、4 - フェニルブチル、5 - フェニルペンチル、2 - ビフェニルメチル、3 - ビフェニルメチル、4 - ビフェニルメチルなどが挙げられる。

【0078】

本明細書中の「置換されていてもよいヒドロキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、「ヒドロキシ」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「置換されていてもよい複素環 - オキシ」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ」などが挙げられる。

10

【0079】

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0080】

本明細書中の「 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

【0081】

本明細書中の「複素環 - オキシ」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシが挙げられる。該複素環 - オキシの好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシなどが挙げられる。

20

【0082】

本明細書中の「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1 - ナフチルオキシ、2 - ナフチルオキシなどが挙げられる。

【0083】

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルオキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが挙げられる。

30

【0084】

本明細書中の「置換されていてもよいメルカプト」としては、特に断りのない限り、例えば、「メルカプト」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換されていてもよい複素環 - チオ」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ」などが挙げられる。

【0085】

本明細書中の「 C_{1-6} アルキルチオ」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec - ブチルチオ、tert - ブチルチオなどが挙げられる。

【0086】

本明細書中の「複素環 - チオ」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプトが挙げられる。該複素環 - チオの好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオなどが挙げられる。

40

【0087】

本明細書中の「 C_{6-14} アリールチオ」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルチオ、1 - ナフチルチオ、2 - ナフチルチオなどが挙げられる。

【0088】

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルチオ」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。

50

【 0 0 8 9 】

本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環基、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環基、(ii)5ないし10員非芳香族複素環基などが挙げられる。なかでも5または6員芳香族複素環基が好ましい。具体的には、例えば、チエニル(例:2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例:2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例:2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル(例:2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例:2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例:2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例:1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例:1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例:1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例:1-トリアゾリル、2-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリダジニル(例:3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例:3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例:3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、インドリル(例:1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル(例:1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル)、ベンゾ[b]チエニル(例:2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フリル(例:2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)、キノリル(例:2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例:1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)などの芳香族複素環基;

例えば、ピロリジニル(例:1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例:2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例:1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例:ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例:1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリニル(例:2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ)、チオモルホリニル(例:2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、チオモルホリノ)、テトラヒドロピラニルなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【 0 0 9 0 】

本明細書中の「C₁₋₆アルキル-カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイルなどが挙げられる。

【 0 0 9 1 】

本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

【 0 0 9 2 】

本明細書中の「C₃₋₈シクロアルキル-カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどが挙げられる。

【 0 0 9 3 】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリール-カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

【 0 0 9 4 】

本明細書中の「C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルアセチル、2-フェニルプロパノイルなどが挙げられる。

【 0 0 9 5 】

本明細書中の「C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル」としては、特に断りのない限

10

20

30

40

50

り、例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0096】

本明細書中の「 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0097】

本明細書中の「含窒素複素環 - カルボニル」としては、特に断りのない限り、例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニルなどが挙げられる。

【0098】

本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが挙げられる。

10

【0099】

本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1 - ナフチルスルホニル、2 - ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0100】

本明細書中の「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが挙げられる。

【0101】

本明細書中の「 C_{6-14} アリールスルフィニル」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルフィニル、1 - ナフチルスルフィニル、2 - ナフチルスルフィニルなどが挙げられる。

20

【0102】

本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシル」としては、特に断りのない限り、例えば、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル、 C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニルなどが挙げられる。

【0103】

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルキル」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチル、イソブチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

30

【0104】

本明細書中の「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、特に断りのない限り、1ないし5個の上記「ハロゲン原子」で置換されていてもよい上記「 C_{1-6} アルコキシ」が挙げられる。例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert - ブトキシ、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。

【0105】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたアミノが挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

40

【0106】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール」でモノ - 又はジ - 置換されたアミノが挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1 - ナフチルアミノ、2 - ナフチルアミノなどが挙げられる。

【0107】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - アミノ」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-16} アラルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたアミノが挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。

50

【0108】

本明細書中の「N - C₁₋₆アルキル - N - C₆₋₁₄アリール - アミノ」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル」及び上記「C₆₋₁₄アリール」で置換されたアミノが挙げられる。例えば、N - メチル - N - フェニルアミノ、N - エチル - N - フェニルアミノなどが挙げられる。

【0109】

本明細書中の「N - C₁₋₆アルキル - N - C₇₋₁₆アラルキル - アミノ」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル」及び上記「C₇₋₁₆アラルキル」で置換されたアミノが挙げられる。例えば、N - メチル - N - ベンジルアミノ、N - エチル - N - ベンジルアミノなどが挙げられる。

10

【0110】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₁₋₆アルキル - カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなどが挙げられる。

【0111】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₆₋₁₄アリール - カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1 - ナフチルカルバモイル、2 - ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。

20

【0112】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₃₋₈シクロアルキル - カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₃₋₈シクロアルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、シクロプロピルカルバモイルなどが挙げられる。

【0113】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₇₋₁₆アラルキル - カルバモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₇₋₁₆アラルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイルが挙げられる。例えば、ベンジルカルバモイルなどが挙げられる。

【0114】

本明細書中の「モノ - 又はジ - 5ないし7員複素環 - カルバモイル」としては、特に断りのない限り、5ないし7員複素環基でモノ - 又はジ - 置換されたカルバモイルが挙げられる。ここで、5ないし7員複素環基としては、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む複素環基が挙げられる。「モノ - 又はジ - 5ないし7員複素環 - カルバモイル」の好適な例としては、2 - ピリジルカルバモイル、3 - ピリジルカルバモイル、4 - ピリジルカルバモイル、2 - チエニルカルバモイル、3 - チエニルカルバモイルなどが挙げられる。

30

【0115】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₁₋₆アルキル - スルファモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆アルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたスルファモイルが用いられ、例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどが挙げられる。

40

【0116】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₆₋₁₄アリール - スルファモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₆₋₁₄アリール」でモノ - 又はジ - 置換されたスルファモイルが用いられ、例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1 - ナフチルスルファモイル、2 - ナフチルスルファモイルなどが挙げられる。

【0117】

本明細書中の「モノ - 又はジ - C₇₋₁₆アラルキル - スルファモイル」としては、特に断りのない限り、上記「C₇₋₁₆アラルキル」でモノ - 又はジ - 置換されたスルファモイルが挙げられる。例えば、ベンジルスルファモイルなどが挙げられる。

50

【0118】

本明細書中の「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、

- (1) ハロゲン原子；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) アミノ；
- (4) ニトロ；
- (5) シアノ；
- (6) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (7) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ；
- (8) モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ；
- (9) モノ-又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ；
- (10) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリール-アミノ；
- (11) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキル-アミノ；
- (12) C_{3-8} シクロアルキル；
- (13) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
- (14) C_{1-6} アルキルチオ；
- (15) C_{1-6} アルキルスルフィニル；
- (16) C_{1-6} アルキルスルホニル；
- (17) エステル化されていてもよいカルボキシル；
- (18) C_{1-6} アルキル-カルボニル；
- (19) C_{3-8} シクロアルキル-カルボニル；
- (20) C_{6-14} アリール-カルボニル；
- (21) カルバモイル；
- (22) チオカルバモイル；
- (23) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル；
- (24) モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル；
- (25) モノ-又はジ-5ないし7員複素環-カルバモイル；
- (26) カルボキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ（例：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）；
- (27) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、スルファモイル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル及びモノ-又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオ

10

20

30

40

50

キシ；

(28) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル、スルファモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール；

10

(29) 複素環 - オキシ；

(30) スルファモイル；

(31) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル；

(32) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル；

(33) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル、スルファモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ；

20

などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{1-6} アルキル」、「 C_{2-6} アルケニル」、「 C_{2-6} アルキニル」、「 C_{1-6} アルコキシ」および「 C_{1-6} アルキルチオ」が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0119】

本明細書中の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環 - オキシ」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ」、「置換されていてもよい複素環 - チオ」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ」としては、例えば、

30

(1) ハロゲン原子；

(2) ヒドロキシ；

(3) アミノ；

(4) ニトロ；

(5) シアノ；

(6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

(7) 置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル；

(8) 置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル；

(9) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイ

40

50

- ル、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル、スルファモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール；
- (10) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル、スルファモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ；
- (11) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル、スルファモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ；
- (12) ハロゲン原子、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ、 C_{6-14} アリール、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ - C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、エステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル、モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル、スルファモイル、モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル及びモノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル）；
- (13) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ；
- (14) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - アミノ；
- (15) モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - アミノ；
- (16) $N - C_{1-6}$ アルキル - $N - C_{6-14}$ アリール - アミノ；
- (17) $N - C_{1-6}$ アルキル - $N - C_{7-16}$ アラルキル - アミノ；
- (18) C_{3-8} シクロアルキル；
- (19) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；
- (20) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；
- (21) C_{1-6} アルキルスルフィニル；
- (22) C_{1-6} アルキルスルホニル；
- (23) エステル化されていてもよいカルボキシル；
- (24) C_{1-6} アルキル - カルボニル；
- (25) C_{3-8} シクロアルキル - カルボニル；
- (26) C_{6-14} アリール - カルボニル；
- (27) カルバモイル；
- (28) チオカルバモイル；
- (29) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル；

- (30) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル ;
 (31) モノ - 又はジ - 5 ないし 7 員複素環 - カルバモイル ;
 (32) スルファモイル ;
 (33) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル ;
 (34) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル ;
 (35) カルボキシルで置換されていていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニルアミノ (例 : アセチルアミノ、プロピオニルアミノ) ;

(36) 複素環 - オキシ ;

などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{3-8} シクロアルキル」、「 C_{6-14} アリール」、「 C_{7-16} アラルキル」、「複素環基」、「複素環 - オキシ」、「 C_{6-14} アリールオキシ」、「 C_{7-16} アラルキルオキシ」、「複素環 - チオ」、「 C_{6-14} アリールチオ」および「 C_{7-16} アラルキルチオ」が挙げられる。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

10

【0120】

本明細書中の「置換されていていてもよいアミノ」としては、特に断りのない限り、

- (1) 置換されていていてもよい C_{1-6} アルキル ;
 (2) 置換されていていてもよい C_{2-6} アルケニル ;
 (3) 置換されていていてもよい C_{2-6} アルキニル ;
 (4) 置換されていていてもよい C_{3-8} シクロアルキル ;
 (5) 置換されていていてもよい C_{6-14} アリール ;
 (6) 置換されていていてもよい C_{1-6} アルコキシ ;
 (7) 置換されていていてもよいアシル ;
 (8) 置換されていていてもよい複素環基 (好ましくはフリル、ピリジル、チエニル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾーリル) ;
 (9) スルファモイル ;
 (10) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル ;
 (11) モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル ;

20

などから選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていていてもよいアミノが挙げられる。また、「置換されていていてもよいアミノ」が 2 個の置換基で置換されたアミノである場合、これら置換基は同一でも異なってもよく、また、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。該「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

30

【0121】

本明細書中の「置換されていていてもよいアシル」としては、特に断りのない限り、式： $-COR^7$ 、 $-CO-OR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SOR^7$ 、 $-PO(OR^7)(OR^8)$ 、 $-CO-NR^{7a}R^{8a}$ 及び $-CS-NR^{7a}R^{8a}$ [式中、 R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素原子、置換されていていてもよい炭化水素基または置換されていていてもよい複素環基を示し、 R^{7a} および R^{8a} は、同一または異なって、水素原子、置換されていていてもよい炭化水素基または置換されていていてもよい複素環基を示すか、 R^{7a} および R^{8a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい] で表される基などが挙げられる。

40

【0122】

R^{7a} および R^{8a} が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれ

50

る 1 ないし 2 個のヘテロ原子を含有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【 0 1 2 3 】

該含窒素複素環は、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-16} アラルキルなどが挙げられる。置換基が 2 個存在する場合、これら置換基は同一でも異なってもよい。

【 0 1 2 4 】

「置換されていてもよいアシル」の好適な例としては、

ホルミル；

カルボキシル；

カルバモイル；

C_{1-6} アルキル - カルボニル；

C_{1-6} アルコキシ - カルボニル；

C_{3-8} シクロアルキル - カルボニル；

C_{6-14} アリール - カルボニル；

C_{7-16} アラルキル - カルボニル；

C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル；

C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル；

モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル；

モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - カルバモイル；

モノ - 又はジ - C_{3-8} シクロアルキル - カルバモイル；

モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - カルバモイル；

C_{1-6} アルキルスルホニル；

ニトロで置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル；

含窒素複素環 - カルボニル；

C_{1-6} アルキルスルフィニル；

C_{6-14} アリールスルフィニル；

チオカルバモイル；

スルファモイル；

モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - スルファモイル；

モノ - 又はジ - C_{6-14} アリール - スルファモイル；

モノ - 又はジ - C_{7-16} アラルキル - スルファモイル；

などが挙げられる。

【 0 1 2 5 】

以下に、式 (I) および (II) 中の各記号の定義について詳述する。

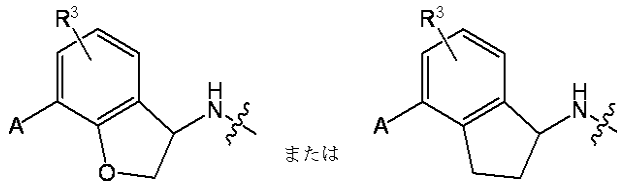
R^1 は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシを示す。

R^1 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」は、上述の「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」の置換基として例示した中から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

また、 R^1 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシの場合、 R^1 は X と共に置換されていてもよい環を形成していてもよい。 R^1 と X が環を形成する場合としては、例えば、

【 0 1 2 6 】

【化27】



【0127】

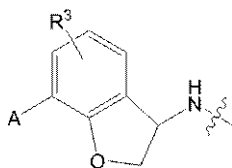
が挙げられる。

R¹は、好ましくは、Xと共に置換されていてもよい環を形成していてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシであり、より好ましくは、Xと共に置換されていてもよい環を形成していてもよいメチル、Xと共に置換されていてもよい環を形成していてもよいエチルまたはXと共に置換されていてもよい環を形成していてもよいメトキシである。R¹は、特に好ましくはXと共に

10

【0128】

【化28】



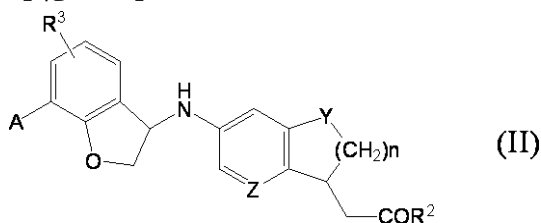
20

【0129】

を形成する。すなわち、化合物(I)は、好適な実施態様において、式(II)：

【0130】

【化29】



30

【0131】

で表される化合物(化合物(II))である。

R²は、置換されていてもよいヒドロキシである。

R²で示される「置換されていてもよいヒドロキシ」は、C₁₋₆アルキル、複素環-オキシ、C₆₋₁₄アリールオキシおよびC₇₋₁₆アラルキルオキシから選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシである。

R²は、好ましくは、ヒドロキシである。

R³は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである。

R³で示される「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」は、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」および「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」の置換基として上述した中から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。このような置換基としては、好ましくはハロゲン原子である。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

40

R³は、好ましくは、水素原子またはC₁₋₆アルキルである。

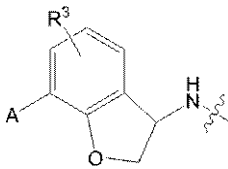
XはCH₂である。ここで、XはR¹と共に置換されていてもよい環を形成していてもよく、このような環としては、例えば、上述したものが挙げられる。

Xは、好ましくはR¹と共に

50

【 0 1 3 2 】

【 化 3 0 】



【 0 1 3 3 】

を形成する。

Yは CH_2 、NHまたはOである。

Yは、好ましくはOである。

Zは、CHまたはNである。

Zは、好ましくはCHである。

nは、1ないし3から選ばれる整数である。

nは、好ましくは1である。

Aは、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、または

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) 置換されていてもよいアミノ、
 - (3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、
 - (4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
 - (5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、
 - (6) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、
 - (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール、
 - (8) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
 - (9) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ
- から選ばれる1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

Aで示される「4ないし13員の環状基」とは、4ないし13員の環状炭化水素基および4ないし13員の複素環基が挙げられる。

当該「環状炭化水素基」としては、例えば、4から13個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基、6から14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基などが挙げられる。

当該「脂環式炭化水素基」としては、例えば、 C_{3-6} シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、 C_{3-6} シクロアルケニル（例、シクロペンテニル、シクロヘキセニル）、 C_{5-14} シクロアルカジエニル（例、2,4-シクロペンタジエニル、1,3-シクロヘキサジエニル）、インダニル、アダマンチルなどが挙げられる。

当該「芳香族炭化水素基」としては、例えば、 C_{6-14} アリール（例、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル）などが挙げられる。好ましくは、フェニルである。

当該「複素環基」としては、上述したものが挙げられる。好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、チエニル、モルホリニル、ジヒドロピラニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、ベンズイミダゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、フロ[2,3-b]ピリジル、フロ[3,2-b]ピリジル、インドリル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニルである。

【 0 1 3 4 】

Aで示される「置換されていてもよいアミノ」およびAで示される「4ないし13員の環状基」の置換基として示される「置換されていてもよいアミノ」は、上述の「置換され

10

20

30

40

50

ていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」の置換基として例示した中から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

Aで示される「4ないし13員の環状基」の置換基として示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」、および「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」は、上述の「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル」、「置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル」、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」および「置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」の置換基として例示した中から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

Aで示される「4ないし13員の環状基」の置換基として示される「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい4ないし7員の複素環基」、および「置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ」は、上述の「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリール」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環 - オキシ」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ」、「置換されていてもよい複素環 - チオ」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ」の置換基として例示した中から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。置換基が複数存在する場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0135】

Aは、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) 置換されていてもよい(好ましくは、ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル、
 - (3) 置換されていてもよい(好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールまたは複素環基で置換されていてもよい) C_{1-6} アルコキシ、
 - (4) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
 - (5) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ
- から選ばれる1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である。

Aは、より好ましくは、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル)、
- (c) (1) ハロゲン原子、
- (2) C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)、
- (3) C_{3-8} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロペンチル)、
- (4) モノ - 又はジ - C_{1-6} アルキル - アミノ(例、ジメチルアミノ)、
- (5) C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ)、
- (6) ハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{6-14} アリール(例、フェニル)、
- (7) (i) C_{1-6} アルキル(例、メチル)、および
- (ii) オキシ

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基(例、フリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル)、

および

(8) C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ)

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

(d) 4 ないし 7 員の複素環基 (例、モルホリノ、ピロリジニル)、および

(e) 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ (例、ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 5 個 (好ましくは、1 ないし 3 個) の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、または、5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チエニル、ピリミジニル) である。

10

【0136】

別の好適な実施態様では、A は、好ましくは、

(a) ハロゲン原子 (例、臭素原子)、

(b) (i) C_{1-6} アルキル (例、エチル、n-プロピル)、

(ii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、シアノおよび C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メシル) から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)、および

(iii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) および C_{1-6} アルキル (例、メチル) から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基 (例、ピリジル、ピリミジニル)

20

から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ、または

(c) (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 置換されていてもよいアミノ、

(3) ハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ)、

(4) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) 置換されていてもよいヒドロキシ (例、ヒドロキシ、メトキシ)、

および

(iii) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メシル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

30

(5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、

(6) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、

(iii) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ)、

(iv) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ)、

(v) C_{1-6} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル)、

(vi) メシル、

40

(vii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)、および

(viii) C_{1-6} アルキル (例、メチル) およびオキソから選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基 (例、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ)、

(7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール、

(8) C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基 (例、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル)

50

、フラニル、イソオキサゾリル)、および

(9) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ (例、ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ)

から選ばれる1ないし5個 (好ましくは、1ないし3個) の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基 (例、フェニル、ピラゾリル、チエニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、フロ[2,3-b]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル)

10

である。

【0137】

Aは、より好ましくは、

(a) ハロゲン原子、

(b) 1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、

(c) (1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(3) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロペンチル)、

(4) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - アミノ (例、ジメチルアミノ)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

(6) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)、

20

(7) C_{1-6} アルキル (例、メチル)、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基 (例、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル)、および

(8) C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ)

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

(d) 4ないし7員の複素環基 (例、モルホリノ、ピロリジニル)、および

30

(e) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ (例、ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ)

から選ばれる1ないし5個 (好ましくは、1ないし3個) の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ベンズイミダゾリル、または、5または6員の芳香族複素環基 (例、チエニル、ピリミジニル) である。

【0138】

Aは、さらに好ましくは、

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

40

(b) (1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、

(3) C_{3-8} シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロペンチル)、

(4) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - アミノ (例、ジメチルアミノ)、

(5) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、

(6) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル)、

(7) C_{1-6} アルキル (例、メチル)、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基 (例、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル)、および

50

(8) C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ)
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ)、および
 (c) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ (例、ジオキソテトラヒドロチオピラニルオキシ)
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。

【0139】

または、A は、さらに好ましくは、

(a) ハロゲン原子、
 (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル)、および
 (c) 5 または 6 員の複素環基 (例、モルホリノ、ピロリジニル)
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンズイミダゾリル、または、5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、チエニル、ピリミジニル) である。

【0140】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A - 1]

R^1 が C_{1-6} アルキルであり、
 R^2 がヒドロキシであり、
 R^3 が水素原子または C_{1-6} アルキルであり、
 X が CH_2 であり、
 Y が O であり、
 Z が CH であり、
 n が 1 であり、および
 A が
 (1) ハロゲン原子、
 (2) 置換されていてもよい (ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル、
 (3) 置換されていてもよい (ハロゲン原子、メシル、アリアルまたは複素環基で置換されていてもよい) C_{1-6} アルコキシ、
 (4) 置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基、および
 (5) 置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 13 員の環状基である、化合物 (I)。

【0141】

[化合物 A - 2]

R^1 が C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり、
 R^2 がヒドロキシであり、
 R^3 が水素原子または 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル) であり、
 X が CH_2 であり、
 Y が O であり、
 Z が CH であり、
 n が 1 であり、および
 A が
 (a) ハロゲン原子 (例、臭素原子)、
 (b) (i) C_{1-6} アルキル (例、n - プロピル)、および
 (ii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい複素環基 (例、ピリジル)

10

20

30

40

50

から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ、または

- (c) (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (2) 置換されていてもよいアミノ、
 - (3) ハロゲン原子 (例、塩素原子) で置換されていてもよい C_{6-14} アリール (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ)、
 - (4) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
 - (ii) 置換されていてもよいヒドロキシ (例、ヒドロキシ、メトキシ)、
- および
- (iii) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メシル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

- (5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル (例、シクロプロピル)、
- (6) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、
- (ii) メシル、
- (iii) C_{6-14} アリール (例、フェニル)、および
- (iv) 複素環基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ)、

- (7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリール、
- (8) 置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリノ)、および
- (9) 置換されていてもよい 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 4 ないし 13 員の環状基 (例、フェニル、ピラゾリル、チエニル、ピペリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、フロ[2,3-*b*]ピリジニル、フロ[3,2-*b*]ピリジニル、イミダゾ[1,2-*a*]ピリジニル、3,4-ジヒドロ-2*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル)

である、化合物 (I)。

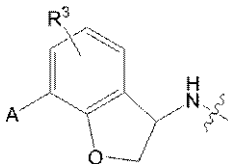
【0142】

[化合物 B - 1]

R^1 が X と共に

【0143】

【化31】



【0144】

を形成し (すなわち、化合物 (II) であり)、

- R^2 がヒドロキシであり、
- R^3 が水素原子または C_{1-6} アルキルであり、
- Y が O であり、
- Z が CH であり、
- n が 1 であり、および
- A が

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 置換されていてもよい (ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい) C_{1-6} アルキル、

10

20

30

40

50

(3) 置換されていてもよい(ハロゲン原子、メシル、アリールまたは複素環基で置換されていてもよい)C₁₋₆アルコキシ、
 (4) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
 (5) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ
 から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である、化合物(I)。

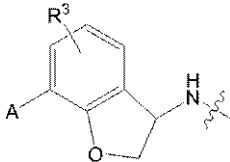
【0145】

[化合物B - 2]

R¹がXと共に

【0146】

【化32】



【0147】

を形成し(すなわち、化合物(II)であり)、

R²がヒドロキシであり、

R³が水素原子であり、

YがOであり、

ZがCHであり、

nが1であり、および

Aが

(a) ハロゲン原子(例、臭素原子)、

(b) (i) C₁₋₆アルキル(例、エチル、n-プロピル)、

(ii) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、シアノおよびC₁₋₆アルキルスルホニル(例、メシル)から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール(例、フェニル)、および

(iii) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)およびC₁₋₆アルキル(例、メチル)から選ばれる置換基で置換されていてもよい複素環基(例、ピリジル、ピリミジニル)

から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ、または

(c) (1) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(2) 置換されていてもよいアミノ、

(3) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、

(4) ハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(5) 置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル、

(6) (i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、

(ii) C₁₋₆アルキル(例、メチル)で置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、

(iii) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、

(iv) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ)、

(v) C₁₋₆アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル)、

(vi) メシル、

(vii) ハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール(例、フェニル)、および

(viii) C₁₋₆アルキル(例、メチル)およびオキソから選ばれる置

10

20

30

40

50

換基で置換されていてもよい複素環基（例、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ）、

(7) 置換されていてもよい C_{6-14} アリアル、

(8) C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基（例、モルホリノ、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、フラニル、イソオキサゾリル）、および

(9) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ（例、ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基（例、フェニル、ピラゾリル、チエニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル）

である、化合物(I)。

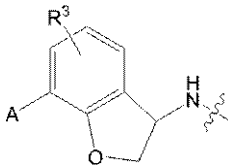
【0148】

[化合物B-3]

R^1 がXと共に

【0149】

【化33】



【0150】

を形成し（すなわち、化合物(II)であり）、

R^2 がヒドロキシであり、

R^3 が水素原子または C_{1-6} アルキルであり、

YがOであり、

ZがCHであり、

nが1であり、および

Aが

(a) ハロゲン原子、

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

(c) (1) ハロゲン原子、

(2) C_{1-6} アルキルスルホニル、

(3) C_{3-8} シクロアルキル、

(4) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-アミノ、

(5) C_{1-6} アルコキシ、

(6) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル、

(7) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および

(8) C_{1-6} アルキルチオ

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

(d) 4ないし7員の複素環基、および

(e) C_{1-6} アルキル、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ

から選ばれる1ないし5個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、ベンズイミダゾリル、または、5または6員の芳香族複素環基（好ましくは、チエニル、ピリミジニル）である、化合物(I)。

10

20

30

40

50

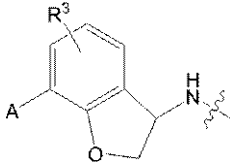
【0151】

[化合物B - 4]

R¹ が X と共に

【0152】

【化34】



10

【0153】

を形成し(すなわち、化合物(II)であり)、

R² がヒドロキシであり、R³ が水素原子またはC₁₋₆アルキルであり、

YがOであり、

ZがCHであり、

nが1であり、および

Aが

(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

(b) (1)ハロゲン原子、

(2)C₁₋₆アルキルスルホニル、(3)C₃₋₈シクロアルキル、(4)モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-アミノ、(5)C₁₋₆アルコキシ、(6)ハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、(7)C₁₋₆アルキル、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および(8)C₁₋₆アルキルチオから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、および(c)C₁₋₆アルキル、およびオキソから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されて

いてもよい4ないし7員の複素環-オキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニルである、化合物(I)。

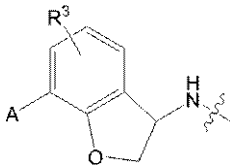
【0154】

[化合物B - 5]

R¹ が X と共に

【0155】

【化35】



40

【0156】

を形成し(すなわち、化合物(II)であり)、

R² がヒドロキシであり、R³ が水素原子またはC₁₋₆アルキルであり、

YがOであり、

ZがCHであり、

nが1であり、および

50

Aが

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル、および
- (c) 5または6員の複素環基

から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンズイミダゾリル、または、5または6員の芳香族複素環基（好ましくは、チエニル、ピリミジニル）である、化合物(I)。

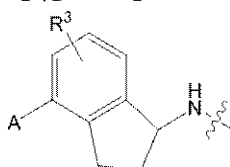
【0157】

[化合物C - 1]

R¹がXと共に

【0158】

【化36】



10

【0159】

を形成し、

- R²がヒドロキシであり、
- R³が水素原子またはC₁ - 6アルキルであり、
- YがOであり、
- ZがCHであり、
- nが1であり、

Aが

- (1) ハロゲン原子、
 - (2) 置換されていてもよい(ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい)C₁ - 6アルキル、
 - (3) 置換されていてもよい(ハロゲン原子、メシル、アリールまたは複素環基で置換されていてもよい)C₁ - 6アルコキシ、
 - (4) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環基、および
 - (5) 置換されていてもよい4ないし7員の複素環 - オキシ
- から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい4ないし13員の環状基である、化合物(I)。

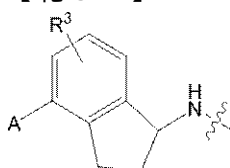
【0160】

[化合物C - 2]

R¹がXと共に

【0161】

【化37】



40

【0162】

を形成し、

- R²がヒドロキシであり、
- R³が水素原子またはC₁ - 6アルキルであり、
- YがOであり、
- ZがCHであり、

50

n が 1 であり、

A は、より好ましくは、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル (例、メチル)、
- (c) (1) ハロゲン原子、
 - (2) C₁₋₆ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、
 - (3) C₃₋₈ シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロペンチル)、
 - (4) モノ - 又はジ - C₁₋₆ アルキル - アミノ (例、ジメチルアミノ)、
 - (5) C₁₋₆ アルコキシ (例、メトキシ)、
 - (6) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリー
- (7) (i) C₁₋₆ アルキル (例、メチル)、および
- (ii) オキソ

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基 (例、フリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル)、および

- (8) C₁₋₆ アルキルチオ (例、メチルチオ)

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

- (d) 4 ないし 7 員の複素環基 (例、モルホリノ、ピロリジニル)、および
- (e) 4 ないし 7 員の複素環 - オキシ (例、ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル、または、5 または 6 員の芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、チエニル、ピリミジニル) である。

【 0 1 6 3 】

[化合物 D]

・ [(3S)-6-{{(3S)-7-{{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 またはその塩 ;

・ [(3S)-6-{{(3S)-7-{{4-{{(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ}-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 またはその塩 ;

・ [(3S)-6-{{(3S)-7-{{2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 またはその塩 ;

・ [(3S)-6-{{(3S)-7-{{2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 またはその塩 ;

・ [(3S)-6-{{(3S)-7-{{4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 またはその塩。

【 0 1 6 4 】

式 (I) および (II) で表される化合物の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

【 0 1 6 5 】

金属塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩 ; カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩 ; アルミニウム塩などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0166】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

【0167】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

【0168】

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

10

【0169】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0170】

上記した塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

【0171】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物(I)に変換される化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

20

【0172】

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノがアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert-ブチル化された化合物);化合物(I)のヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物(例えば、化合物(I)のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物);化合物(I)のカルボキシがエステル化またはアミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシがC₁₋₆アルキルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物);などが挙げられ、なかでも化合物(I)のカルボキシがメチル、エチル、tert-ブチルなどのC₁₋₆アルキルでエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自

30

40

【0173】

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

【0174】

以下に、化合物(I)またはその塩の製造法を説明する。

以下の反応式における略図中の化合物の各記号は、特に記載のない限り、前記と同義を示す。反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

50

【0175】

また、各工程で得られた化合物は反応液のまま粗生成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、さらに再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することもできる。

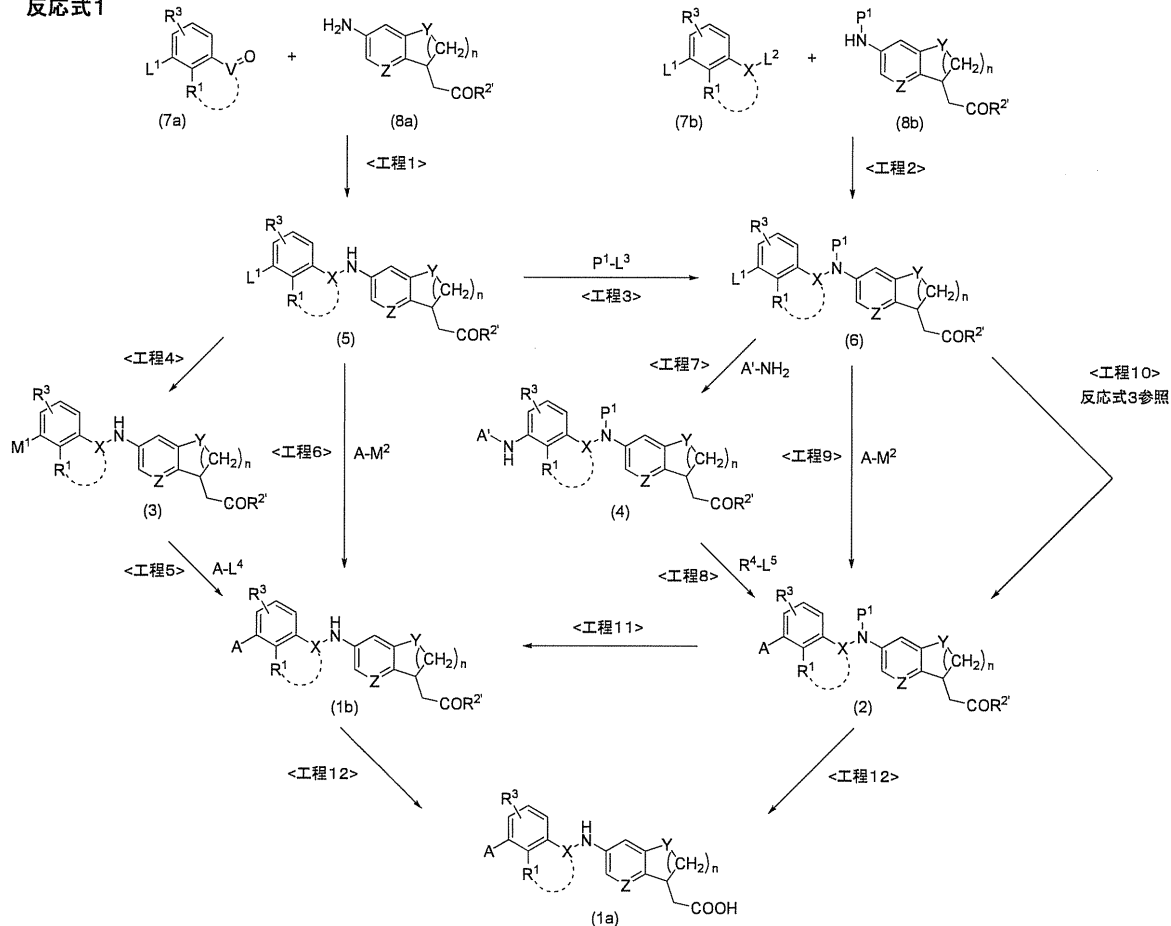
【0176】

化合物(Ⅰ)(下式(1a)および(1b)で表わされる化合物(それぞれ化合物(1a)、化合物(1b)と略す))は、例えば、以下の反応式1で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0177】

【化38】

反応式1



【0178】

<工程1>化合物(5)は、化合物(7a)と化合物(8a)を反応させることにより製造することができる。

工程1において、L¹は脱離基を、VはCH、またはR¹と共に環を形成する炭素原子を、R²は置換基を、その他の記号は前記と同義を示す。

L¹で示される脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニルオキシ(例：メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ(例えば、C₁-6アルキル基(例：メチル、エチル)、C₁-6アルコキシ(例：メトキシ、エトキシ)およびニトロ基から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆-10アリールスルホニルオキシ(例：フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ)など；具体例としては、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど)、アシルオキシ(例：トリクロロアセトキシ、トリフルオロアセトキシなど)などが挙げられる。

化合物(5)は、化合物(7a)と化合物(8a)を還元アミノ化反応(例えば、第4版実験化学講座、第20巻、282-284、366-368頁(日本化学会編); J. Am. Chem. Soc.、93巻、2897-2904頁、1971年; Synthesis、135頁、1975年などに記載)に付すことにより製造することができる。

当該還元アミノ化反応では、化合物(7a)と化合物(8a)の脱水反応によって生成したイミン体を、還元反応に付すことにより、化合物(5)を得る。

脱水反応は、モレキュラーシーブズなどの脱水剤、またはp-トルエンスルホン酸、塩化亜鉛、塩化ホスホリル、三フッ化ホウ素、四塩化チタン、酢酸、トリフルオロ酢酸などを系中に加えるか、Dean-Starkなどを用いて、系中で生成する水を除去するか、あるいはこれらを組み合わせることにより促進される。

還元反応は、通常還元剤を用い、常法に従って行われる。当該還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリブチルスズなどの金属水素化物; 水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物; ボラントラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体、ピコリン-ボラン錯体などのボラン錯体; ヘキシルボラン、ジシヤミルボランなどのアルキルボラン類; ジボラン; 亜鉛、アルミニウム、すず、鉄などの金属類; ナトリウム、リチウムなどのアルカリ金属/液体アンモニア(パーチ還元)などが挙げられる。

当該還元剤の使用量は、還元剤の種類によって適宜決定される。例えば、金属水素化物、金属水素錯化合物、ボラン錯体、アルキルボラン類またはジボランの使用量は、化合物(7a)1モルに対し、それぞれ通常約0.25~約10モル、好ましくは約0.5~約5モルであり、金属類(パーチ還元で使用するアルカリ金属を含む)の使用量は、化合物(7a)1モルに対し、通常約1~約20モル、好ましくは約1~約5モルである。

また、当該還元反応は、水素添加反応により行うこともできる。この場合、例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒が用いられる。当該触媒の使用量は、化合物(7a)に対し、通常約5~約1000重量%、好ましくは約10~約300重量%である。

水素添加反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによっても行われる。このような水素源としては、例えば、ギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが挙げられる。水素源の使用量は、化合物(7a)1モルに対し、通常約1~約10モル、好ましくは約1~約5モルである。

当該反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類; メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロピルアルコール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類; 酢酸エチル、酢酸tert-ブチルなどのエステル類; ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類; シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類; N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリルアミドなどのアミド類; ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類、それらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(8a)の使用量は、化合物(7a)1モルに対し、通常約0.2~約5モル、好ましくは約0.5~約2モルである。

反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間~100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は、通常-20~100、好ましくは0~80である。

【0179】

<工程2>化合物(6)は、化合物(7b)と化合物(8b)を反応させることにより製

10

20

30

40

50

造することができる。

工程2において、 L^2 はヒドロキシもしくは脱離基を、 P^1 はアシルを、その他の記号は前記と同義を示す。

L^2 の脱離基としては、脱離基 L^1 で記載したものと同様なものが挙げられる。

P^1 で示されるアシルとしては、例えばトリフルオロアセチル、トリクロロアセチルなどのカルボニル；2-ニトロベンゼンスルホニル、4-ニトロベンゼンスルホニル、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどのスルホニルなどが挙げられる。

(i) L^2 がヒドロキシの場合、化合物(6)は、化合物(7b)と化合物(8b)を光延反応(例えばSynthesis、1-27頁、1981年、Tetrahedron Lett.、36巻、6373-6374頁、1995年、Tetrahedron Lett.、38巻、5831-5834頁、1997年などに記載)に付すことにより製造することができる。当該反応では、化合物(7b)と化合物(8b)を、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアゾジカルボキシラート類およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン類の存在下で反応させる。

当該反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリルトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸tert-ブチルなどのエステル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常5分~100時間、好ましくは30分~72時間である。反応温度は通常-20~200、好ましくは0~100である。

化合物(8b)の使用量は、化合物(7b)1モルに対し、約0.5~5モル、好ましくは約0.9~2モルである。

当該アゾジカルボキシラート類およびホスフィン類の使用量は、それぞれ化合物(8b)1モルに対し、約1~5モル、好ましくは約1~2モルである。

(ii) L^2 が脱離基の場合、化合物(6)は、化合物(7b)と化合物(8b)を塩基の存在下に反応させることにより製造できる。

当該塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウムなどの酢酸塩；ピリジン、2,6-ルチジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリンなどの第3級アミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

当該反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘ

10

20

30

40

50

キサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N，N - ジメチルホルムアミド、N，N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリルトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；酢酸エチル、酢酸tert - ブチルなどのエステル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ピリジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、N，N - ジイソプロピルエチルアミンなどの第3級アミン類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

化合物(8b)の使用量は、化合物(7b)1モルに対し、約0.8~10モル、好ましくは約0.9~2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(8b)1モルに対し、約1~10モル、好ましくは約1~3モルである。

10

反応時間は通常10分~12時間、好ましくは20分~6時間である。反応温度は通常-70~250、好ましくは-20~100である。

【0180】

<工程3>化合物(6)は、化合物(5)と化合物P¹-L³を反応させることによって製造することができる。

工程3において、L³は脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す。

脱離基L³としては、脱離基L¹に記載したものと同様なものが挙げられる。

化合物(6)は、自体公知の方法、例えば、化合物(5)と化合物P¹-L³を、塩基存在下に反応させることにより製造することができる。

20

当該塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2，6 - ルチジン、4 - ジメチルアミノピリジン、N - メチルピロリジン、N - メチルモルホリン、1，5 - ジアザビシクロ[4.3.0] - 5 - ノネン、1，4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1，8 - ジアザビシクロ[5.4.0] - 7 - ウンデセンなどの有機塩基類などが挙げられる。

当該反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4 - ジオキサン、1，2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N，N - ジメチルホルムアミド、N，N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリルトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

30

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間~100時間、好ましくは30分間から50時間である。

40

反応温度は通常-30~100、好ましくは0~80である。

化合物P¹-L³の使用量は、化合物(5)1モルに対し、約0.5~5モル、好ましくは約1~3モルである。

当該塩基の使用量は、化合物(5)1モルに対し、約0.5~10モル、好ましくは約1~5モルである。

【0181】

<工程4>化合物(3)は、化合物(5)と金属あるいは有機金属試薬と反応させることによって製造することができる。

工程4において、M¹は金属(例えば、ホウ素、スズ、ケイ素、カリウム、ナトリウム、リチウム、アルミニウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウムなどを示し、これ

50

らは錯体化していてもよい)を、その他の記号は前記と同義を示す。

化合物(3)は、例えば、Palladium Reagents and Catalysts、John Wiley and Sons、289-293頁(有機ホウ素化合物の調製)、313-317頁(有機スズ化合物の調製)、338-340頁(有機ケイ素化合物の調製)、2004年に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

M¹が例えば、ホウ素の場合、化合物(5)を、遷移金属触媒と塩基存在下、ビス(ピナコラート)ジボロン、ピナコールボランなどの有機ホウ素試薬と反応させる。

当該遷移金属触媒としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)などが挙げられる。当該遷移金属触媒の使用量は、化合物(5)1モルに対し、約0.000001~5モル、好ましくは約0.0001~1モルである。当該反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス(例えば、アルゴンガスもしくは窒素ガス)雰囲気下あるいは気流中で反応を行うことが好ましい。当該反応は、遷移金属触媒に対して約1~50モル、好ましくは約1~20モルのホスフィン配位子を共存させると反応を有利に進めることができることがある。当該ホスフィン配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルなどが挙げられる。

当該塩基としては、例えば、酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの酢酸アルカリ金属；リチウムフェノキシド、ナトリウムフェノキシド、カリウムフェノキシドなどのアルカリ金属フェノキシド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウムなどのリン酸アルカリ金属；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類などが挙げられる。

当該反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

当該有機ホウ素試薬の使用量は、化合物(5)1モルに対し、約1~20モル、好ましくは約1~5モルである。また、当該塩基の使用量は、化合物(5)1モルに対し、約1~20モル、好ましくは約1~5モルである。

反応温度は-10~250、好ましくは0~200である。

反応時間は化合物(5)、有機金属試薬、遷移金属触媒、配位子、塩基又は溶媒の種類、反応温度などにより異なるが、通常1分間~200時間、好ましくは5分間~100時間である。

【0182】

<工程5>化合物(1b)は、化合物(3)と化合物A-L⁴を反応させることによって製造することができる。

工程5において、L⁴は脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す。

L⁴の脱離基としては、脱離基L¹に記載したものと同様なものが挙げられる。

化合物(3)と化合物A-L⁴との反応は、通常塩基の存在下に行う。当該塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；例えば、リン酸ナトリウム、リン酸カリウムなどのリン酸アルカリ金属；例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミドなどのリチウムアミド類などが挙げられる。

当該反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール類；例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテルなどのエーテル類；例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチルなどのエステル類；例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類；例えば、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類；例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類など；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホリルアミド；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

当該反応は、一般に遷移金属触媒を用いて促進させることができる。当該遷移金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えば、パラジウム化合物〔例：酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(II)など〕、ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)など〕、ロジウム化合物〔例：塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)など〕、コバルト化合物、銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅(II)など〕、白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。当該遷移金属触媒の使用量は、化合物A-L⁴1モルに対し、約0.000001~5モル、好ましくは約0.0001~1モルである。当該反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス(例えば、アルゴンガスもしくは窒素ガス)雰囲気下あるいは気流中で反応を行うことが好ましい。当該反応は、反応を有利に進めるために、上記遷移金属触媒に対し、別途ホスフィンなどの配位子を共存させてもよい。例えば、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、9,9-ジメチル-4,5-ピ

10

20

30

40

50

ス(ジフェニルホスフィノ)キサンテンなどが挙げられる。当該配位子の使用量は、遷移金属触媒1当量に対して、通常1ないし50当量、好ましくは、1ないし10当量である。

化合物A-L⁴の使用量は、化合物(3)1モルに対し、約0.1~10モル、好ましくは約0.5~2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(3)1モルに対し、約1~20モル、好ましくは約1~5モルである。

反応温度は-10~250、好ましくは0~150である。

反応時間は化合物(3)、化合物A-L⁴、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度などにより異なるが、通常1分間~200時間、好ましくは5分間~100時間である。

【0183】

<工程6>化合物(1b)は、化合物(5)と化合物A-M²を、工程5で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより製造することができる。

工程6において、M²は金属(例えば、ホウ素、スズ、ケイ素、カリウム、ナトリウム、リチウム、アルミニウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウムなどを示し、これらは錯体化していてもよい)を、その他の記号は前記と同義を示す。

【0184】

<工程7>化合物(4)は、化合物(6)と化合物A'-NH₂を反応させることにより製造することができる。

工程7において、A'は置換基を有していてもよい芳香環基あるいは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを、その他の記号は前記と同義を示す。

A'で示される置換基を有していてもよい芳香環基あるいは置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルとしては、例えば、4-メチルピリジン-2-イル、2-ピリミジニル、ベンジルなどが挙げられる。

化合物(6)と化合物A'-NH₂との反応は、通常塩基の存在下に行う。当該塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属；リン酸ナトリウム、リン酸カリウムなどのリン酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミドなどのリチウムアミド類などが挙げられる。

当該反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテルなどのエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチルなどのエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホリルアミド；水などの溶媒あるいはこれらの混合溶媒などが好ましい。

当該反応は、一般に遷移金属触媒を用いて促進させることができる。当該遷移金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられ、例えば、パラジウム化合物

10

20

30

40

50

〔例：酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(II)など〕、ニッケル化合物〔例：テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)など〕、ロジウム化合物〔例：塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)など〕、コバルト化合物、銅化合物〔例：酸化銅、塩化銅(II)など〕、白金化合物などが挙げられる。なかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。当該遷移金属触媒の使用量は、化合物A-L⁴1モルに対し、約0.000001~5モル、好ましくは約0.0001~1モルである。当該反応で酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス(例えば、アルゴンガスもしくは窒素ガス)気流中で反応を行うことが好ましい。当該反応は、反応を有利に進めるために、上記遷移金属触媒に対し、別途ホスフィンなどの配位子を共存させてもよい。例えば、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサテンなどが挙げられる。当該配位子の使用量は、遷移金属触媒1当量に対し、通常1ないし50当量、好ましくは、1ないし10当量である。

10

20

化合物A'-NH₂の使用量は、化合物(6)1モルに対し、約0.5~10モル、好ましくは約0.5~5モルである。また、当該塩基の使用量は、化合物A'-NH₂1モルに対し、約1~20モル、好ましくは約1~5モルである。

反応温度は-10~250、好ましくは0~150である。

反応時間は化合物(6)、化合物A'-NH₂、金属触媒、塩基又は溶媒の種類、反応温度などにより異なるが、通常1分間~200時間、好ましくは5分間~100時間である。

【0185】

<工程8>化合物(2)は、化合物(4)と化合物R⁴-L⁵を反応させることにより製造することができる。

30

工程8において、R⁴は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを、L⁵は脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す。

R⁴で示される置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルとしては、例えば、エチル、n-プロピル、シクロプロピル、メトキシエチルなどが挙げられる。

L⁵の脱離基としては、脱離基L¹に記載したものと同様なものが挙げられる。

化合物(2)は、自体公知の方法、例えば、化合物(4)と化合物R⁴-L⁵を塩基存在下に反応させることにより製造することができる。

当該塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸アルカリ金属；トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類などが挙げられる。

40

当該反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘ

50

キサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N，N - ジメチルホルムアミド、N，N - ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。

反応温度は通常 - 30～150、好ましくは0～100 である。

化合物 R⁴ - L⁵ の使用量は、化合物 (4) 1モルに対し、約0.5～20モル、好ましくは約1～10モルである。

10

【0186】

<工程9>化合物(2)は、化合物(6)と化合物A - M²を、工程5で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより製造することができる。

工程9において、各記号は前記と同義を示す。

【0187】

<工程10>化合物(2)は、後述する反応式3の方法に従って反応させることにより製造することができる。

【0188】

<工程11>化合物(1b)は、化合物(2)のP¹を脱離させることによっても製造することができる。

20

化合物(2)の保護基P¹の除去は、自体公知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons(1980)、Tetrahedron Lett.、36巻、6373 - 6374頁、1995年、Tetrahedron Lett.、38巻、5831 - 5834頁、1997年、有機合成化学協会誌、59巻、779 - 789頁、2001年などに記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。保護基P¹の除去には、例えば、酸、塩基などを使用する方法などが挙げられる。

【0189】

<工程12>化合物(1a)は、化合物(1b)もしくは化合物(2)を加水分解反応に付すことにより製造することができる。

30

工程12において、各記号は前記と同義を示す。

当該加水分解反応は、酸あるいは塩基を用い、常法に従って行われる。

当該酸としては、例えば、塩酸、硫酸などの鉱酸類；三塩化ホウ素、三臭化ホウ素などのルイス酸類；トリフルオロ酢酸、p - トルエンスルホン酸などの有機酸類などが挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert - ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。当該酸および塩基の使用量は、化合物(1b)もしくは化合物(2)1モルに対し、約0.5～10モル、好ましくは約0.5～6モルである。

40

当該加水分解反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4 - ジオキサン、1，2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；メタノール、エタノール、2 - プロピルアルコールなどのアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；水などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

50

反応時間は通常10分～100時間、好ましくは10分～24時間である。反応温度は通常-10～200、好ましくは0～120である。

反応式1で用いられる化合物(7a)、(7b)、 P^1-L^3 、 $A-L^4$ 、 $A-M^2$ 、 $A'-NH_2$ 、および R^4-L^5 は、市販品として購入できるものか、あるいは、自體公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

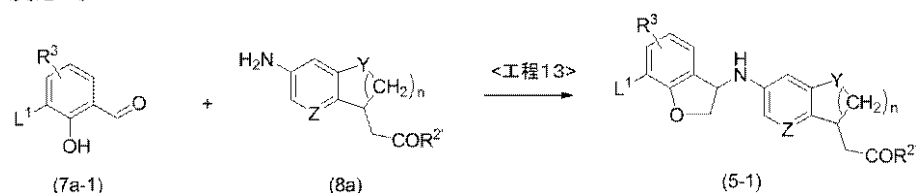
例えば、化合物(5)のうち、 R^1 とXの置換基で形成される環が5員環である化合物(5-1)は、例えば、反応式2で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

反応式2において、各記号は前記と同義を示す。

【0190】

【化39】

反応式2



【0191】

<工程13>化合物(5-1)は、化合物(7a-1)と化合物(8a)との脱水反応によって生成したイミン体を、Corey-Chaykovsky反応に付すことにより製造することができる。

化合物(7a-1)と化合物(8a)から調製されるイミン体の合成は、工程1で例示した化合物(7a)と化合物(8a)との脱水反応と同様に行うことができる。

Corey-Chaykovsky反応は、通常ハロゲン化トリメチルスルホキソニウムと塩基とから調製したジメチルスルホキソニウムメチリドを用い、常法に従って行われる。当該ハロゲン化トリメチルスルホキソニウムとしては、例えば、ヨウ化トリメチルスルホキソニウム、臭化トリメチルスルホキソニウム、塩化トリメチルスルホキソニウムなどが挙げられる。また、ハロゲン化トリメチルスルホキソニウムの代わりに、ハロゲン化トリメチルスルホニウムを用いることができる。当該ハロゲン化トリメチルスルホキソニウムまたはハロゲン化トリメチルスルホニウムの使用量は、化合物(7a-1)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルである。

当該塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなどの金属アミド類などが挙げられる。当該塩基の使用量は、化合物(7a-1)1モルに対し、通常約1～10モル、好ましくは約1～5モルである。

当該反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常5分～100時間、好ましくは10分～72時間である。反応温度は通常-20～200、好ましくは-10～100である。

例えば、反応式1で示された化合物(2)のうち、Aがベンゾイミダゾール環である化合物(2-1)あるいは化合物(2-2)は、例えば、反応式3で示される方法またはこれに準じた方法に従って製造することができる。

【0192】

10

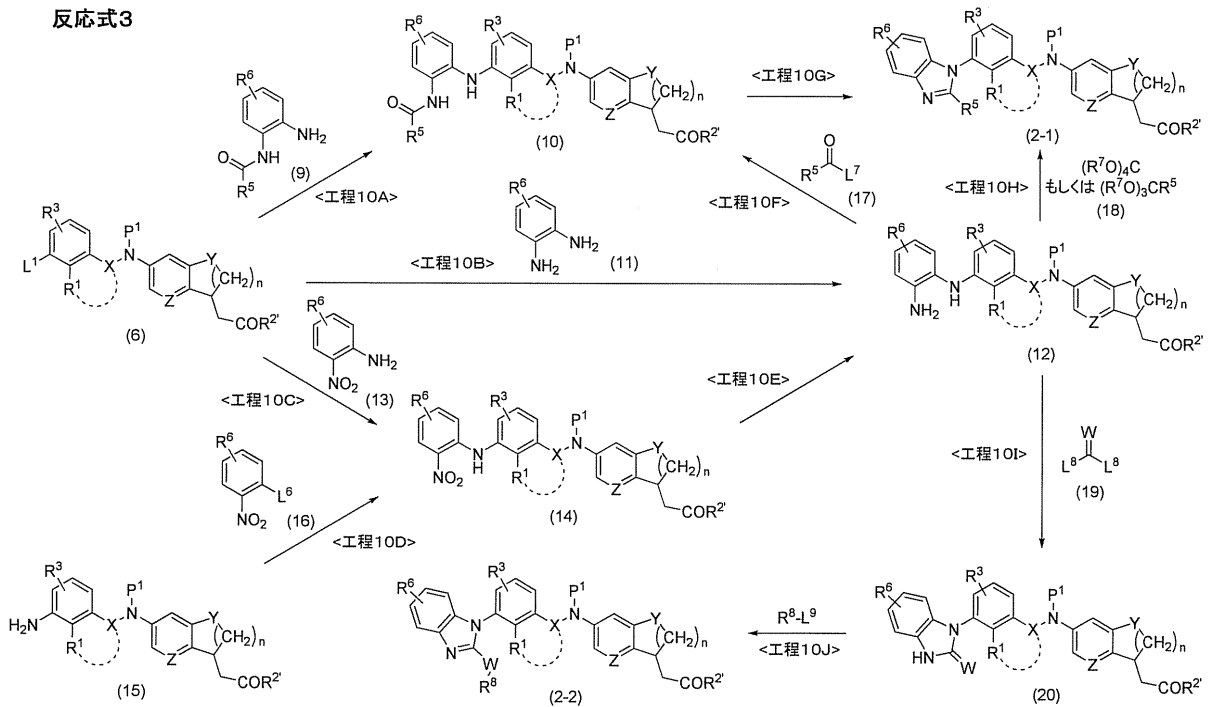
20

30

40

【化40】

反応式3



10

20

【0193】

<工程10A> 化合物(10)は、化合物(6)と化合物(9)を、工程7で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより製造することができる。

工程10Aにおいて、R⁵は水素、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル(例:メチル、エチル、n-プロピル)、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルコキシ(例:メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ)、置換基を有していてもよいC₃-C₁₀シクロアルキル(例:シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、置換基を有していてもよいアリール(例:フェニル、ナフチル)、あるいは置換基を有していてもよい4ないし7員の複素環基(例:2-テトラヒドロフラン、4-テトラヒドロ-2H-ピラニル、5-メチルフラン-2-イル)を、R⁶はハロゲン原子(例:フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキル基(例:メチル、エチル、トリフルオロメチル)、置換基を有していてもよいC₃-C₁₀シクロアルキル(例:シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルコキシ(例:メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルスルホニルプロポキシ)、置換基を有していてもよいC₁-C₆アルキルチオ(例:メチルチオ、エチルチオ)、置換基を有していてもよいアミノ(例:ジメチルアミノ、ピペリジニル、モルホリニル)、置換基を有していてもよいアリール(例:フェニル)、置換基を有していてもよい4ないし7員の複素環基(例:2-テトラヒドロフラン、4-テトラヒドロ-2H-ピラニル、5-メチルフラン-2-イル)、あるいは置換基を有していてもよい4ないし7員の複素環-オキシ(例:テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)から選ばれる0ないし4個の置換基を、その他の記号は前記と同義を示す。

30

40

【0194】

<工程10B> 化合物(12)は、化合物(6)と化合物(11)を、工程7で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより製造することができる。

工程10Bにおいて、各記号は前記と同義を示す。

【0195】

<工程10C> 化合物(14)は、化合物(6)と化合物(13)を、工程7で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることにより製造することができる。

工程10Cにおいて、各記号は前記と同義を示す。

【0196】

50

<工程10D>化合物(14)は、化合物(15)と化合物(16)を、工程7で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることによっても製造することができる。

工程10Dにおいて、L⁶は脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す。

L⁶の脱離基としては、脱離基L¹で記載したものと同様なものが挙げられる。

【0197】

<工程10E>化合物(12)は、化合物(14)から製造することができる。

工程10Eにおいて、各記号は前記と同義を示す。

化合物(12)から化合物(14)への変換は、自体公知の方法、例えば、Reductions in Organic Chemistry, Second Edition, The American Chemical Society, 95-97頁、1996年に記載の方法あるいはこれに準じた方法に従って製造することができる。当該置換基の変換には、例えば、工程1で例示した水素添加反応などが挙げられる。

【0198】

<工程10F>化合物(10)は、化合物(12)と化合物(17)を反応させることによっても製造することができる。

工程10Fにおいて、L⁷はヒドロキシもしくは脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す。

L⁷の脱離基としては、例えば、ハロゲン原子(例：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アシルオキシ(例：アセトキシ、トリフルオロアセトキシ)、芳香族複素環基(例：1H-イミダゾール-1-イル)などが挙げられる。

(i) L⁷がヒドロキシの場合、化合物(10)は、化合物(12)と化合物(17)を縮合剤を用いて直接縮合することにより製造することができる。

当該縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、またはその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのリン酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)などが挙げられる。

当該縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；水；などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(17)の使用量は、1モルの化合物(12)に対し、通常1~10モル、好ましくは1~3モルである。

当該縮合剤の使用量は、化合物(12)1モルに対し、通常0.1~10モル、好ましくは0.3~3モルである。

縮合剤としてカルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて、適当な縮合促進剤(例、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミド)を用いることにより、反応効率を向上させることができる。

また当該縮合反応は、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)-ピリジンなどの有機アミン性塩基を用いることにより反応効率を向上させることができる。

これらの縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物(12)1モルに対し、それぞれ、通常0.1~10モル、好ましくは0.3~3モルである。

反応温度は、通常 - 30 ~ 120 であり、好ましくは - 10 ~ 100 である。

反応時間は、通常 0.5 ~ 60 時間である。

(ii) L⁷ が脱離基の場合、当該反応は、通常塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

当該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N - メチルモルホリン、N , N - ジメチルアニリン、4 - ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩などが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、N , N - ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；水；などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

なお、溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下で反応を行うこともできる。

化合物 (17) の使用量は、化合物 (12) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

当該塩基の使用量は、化合物 (12) 1 モルに対して、通常 1 ~ 10 モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

反応温度は、通常 - 30 ~ 120 であり、好ましくは - 10 ~ 100 である。

反応時間は、通常 0.5 ~ 30 時間である。

【 0 1 9 9 】

< 工程 10 G > 化合物 (2 - 1) は、化合物 (10) から製造することができる。

工程 10 G において、各記号は前記と同義を示す。

化合物 (2 - 1) は、自体公知の方法、例えば、化合物 (10) を、酸存在下で反応させることによって製造することができる。

当該酸としては、例えば、酢酸、p - トルエンスルホン酸などの有機酸類；塩酸などの鉱酸類；ポリリン酸などが挙げられる。

当該反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行われる。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサン、1 , 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1 , 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は通常 10 分 ~ 150 時間、好ましくは 10 分 ~ 48 時間である。反応温度は通常 0 ~ 200 、好ましくは 0 ~ 150 である。

【 0 2 0 0 】

< 工程 10 H > 化合物 (2 - 1) は、化合物 (12) と化合物 (18) を反応させることによって製造することができる。

工程 10 H において、R⁷ は置換基を有していてもよい C₁ - C₆ アルキルを、その他の記号は前記と同義を示す。

R⁷ で示される置換基を有していてもよい C₁ - C₆ アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、イソプロピルなどが挙げられる。

化合物 (12) と化合物 (18) の反応は、通常反応に不活性な溶媒を用いて行われる。

反応に不活性な溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロピルアルコールなどのアルコール類；

ば、メタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニルなどが挙げられる。

L^{10} の脱離基としては、脱離基 L^1 で記載したものと同様のものが挙げられる。

化合物 (22) は、自体公知の方法、例えば、化合物 (21) と化合物 $R^9 - L^{10}$ を、塩基存在下に反応させることにより製造することができる。

当該塩基としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類などが挙げられる。

当該反応は、無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ピリジンなどの芳香族アミン類；トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの第3級アミン類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常5分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。

反応温度は通常 -80～100、好ましくは -30～50 である。

化合物 $R^9 - L^{10}$ の使用量は、化合物 (21) 1モルに対し、約1～10モル、好ましくは約1～3モルである。

【0205】

<工程15> 化合物 (8a) は、化合物 (22) から製造することができる。

化合物 (8a) は、例えば、Palladium Reagents and Catalysts, John Wiley and Sons, 386-387頁、2004年に記載の方法あるいはそれに準じた方法に従って製造することができる。

【0206】

<工程16> 化合物 (8b) は、化合物 (8a) と化合物 ($P^1 - L^{11}$) から、工程3で例示した方法またこれに準じた方法に従って反応させることによって製造することができる。

工程16において、 L^{11} は脱離基を、その他の記号は前記と同義を示す。

L^{11} の脱離基としては、脱離基 L^1 で記載したものと同様のものが挙げられる。

上記反応式4で用いられる化合物 (21)、化合物 $R^9 - L^{10}$ および化合物 $P^1 - L^{11}$ は、市販品として容易に入手でき、また、自体公知の方法に従って製造することもできる。例えば、[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルは、WO2008/001931に従って製造することができる。

化合物 (1b) あるいは (2) の合成において、合成順序は反応式1で示したものに限定されず、例えば、反応式5で示すように、適宜工程を入れ替えて行ってもよい。

反応式5において、各記号は前記と同義を示す。

【0207】

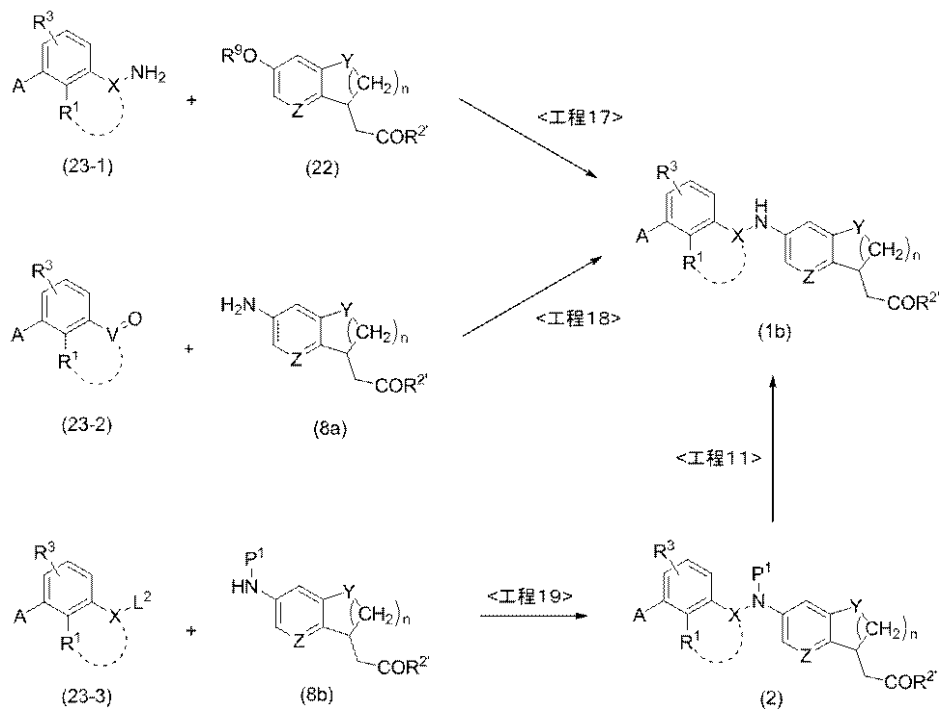
10

20

30

40

【化42】
反応式5



10

20

【0208】

<工程17> 化合物(1b)は、化合物(23-1)と化合物(22)を、工程7で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることによっても製造することができる。

<工程18> 化合物(1b)は、化合物(23-2)と化合物(8a)を、工程1で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることによっても製造することができる。

<工程19> 化合物(2)は、化合物(23-3)と化合物(8b)を、工程2で例示した方法またはこれに準じた方法に従って反応させることによっても製造することができる。

30

上記反応式5で用いられる化合物(23-1)、化合物(23-2)および化合物(23-3)は、先に例示した反応を適用し、さらに置換基の導入や官能基の変換反応、保護基の保護・脱保護など自体公知の方法に従って製造することができる。

【0209】

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、 N,N -ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル)、 C_{2-6} アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

40

カルボキシル基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-11} アラルキル基(例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル

50

、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂₋₆アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、トリチル基、C₇₋₁₀アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、C₂₋₆アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

10

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサソラン)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタール)等が挙げられる。

メルカプト基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基、フェニル基、トリチル基、C₇₋₁₀アラルキル基(例、ベンジル)、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル)、C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル)、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、C₁₋₆アルキルアミノ-カルボニル基(例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0210】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループスイソ有機合成(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

30

上記の各製造法により得られる本化合物(I)は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工程の原料として用いてもよい。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物(I)に包含される。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法(例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶等)、光学分割手法(例、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等)等によりそれぞれを単品として得ることができる。

40

化合物(I)は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物(I)に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物(I)は、溶媒和物(例、水和物等)であっても、無溶媒和物(例、非水和物等)であってもよく、いずれも化合物(I)に包含される。

同位元素(例、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)等で標識された化合物も、化合物(I)に包含される。

50

¹Hを²H(D)に変換した重水素変換体も、化合物(I)に包含される。

【0211】

化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ(以下、これらをまとめて本発明化合物と略称する)は、GPR40受容体機能調節作用、特にGPR40受容体アゴニスト活性を有しており、また溶解性が高く、毒性(例、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、MCH、MCHC、MCV、血小板数、白血球数、血中網状赤血球数、白血球分類などの血液学的パラメータ; 総蛋白、アルブミン、A/G比、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、CK、Na、K、Cl、カルシウム、無機リン、レチノール(ビタミンA)などの血液生化学的パラメータに対する影響)が低く、かつ副作用(例: 急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用(CYP阻害作用)、癌原性)も少ないため、安全なGPR40受容体機能調節剤、好ましくはGPR40アゴニストとして有用である。

10

【0212】

本発明化合物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト)に対して、優れたGPR40受容体機能調節作用を有しているため、GPR40受容体が関与する生理機能の調節剤またはGPR40受容体が関与する病態または疾患の予防・治療剤として有用である。

【0213】

具体的には、本発明化合物は、インスリン分泌調節剤(好ましくはインスリン分泌促進剤)、血糖低下剤、膵細胞保護剤として有用である。

20

【0214】

特に、本発明化合物は、そのGPR40受容体アゴニスト活性に基づいて、血糖値依存性インスリン分泌促進剤として有用である。すなわち、本発明化合物は、スルホニルウレア剤と異なり、低血糖を引き起こさないインスリン分泌促進剤として有用である。

【0215】

さらに、本発明化合物は、例えば、糖尿病、耐糖能障害、ケトosis、アシドーシス、糖尿病性合併症(例、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、大血管障害、糖尿病性壊疽)、黄班浮腫、高脂血症、性機能障害、皮膚疾患、関節症、骨減少症、動脈硬化、血栓性疾患、消化不良、記憶学習障害、うつ病、躁鬱病、精神分裂病、注意欠陥多動障害、視覚障害、食欲調節障害(例、過食症)、肥満、低血糖症、高血圧、浮腫、インスリン抵抗性、不安定糖尿病、脂肪萎縮、インスリンアレルギー、インスリンノーマ、脂肪毒性、高インスリン血症、癌(例、乳癌)、メタボリックシンドローム、免疫系疾患(例、免疫不全)、炎症性疾患(例、腸炎、関節炎、アレルギー)、多発性硬化症、急性腎不全などの疾患に対する予防・治療剤として有用である。ここで、糖尿病には、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病および肥満型糖尿病が含まれる。また、高脂血症には、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症などが含まれる。

30

【0216】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から判定基準が報告されている。

40

【0217】

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

【0218】

50

また、糖尿病の判定基準については、ADA（米国糖尿病学会）およびWHOから、判定基準が報告されている。

【0219】

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

【0220】

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

【0221】

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

本発明化合物は、スルホニルウレア2次無効糖尿病治療剤としても有用であり、スルホニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

ここで、スルホニルウレア化合物としては、スルホニルウレア骨格を有する化合物またはその誘導体、例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルホニルウレア骨格を有さないが、スルホニルウレア化合物と同様に膵細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例えば、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

【0222】

本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、パッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

【0223】

本発明化合物の医薬製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状などにより異なるが、例えば、糖

10

20

30

40

50

尿病患者（体重約60kg）に経口投与する場合、1日当たり、有効成分〔本発明化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重である。この量を1日1ないし数回（例、1日1ないし3回）に分けて投与すればよい。

【0224】

前記した薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤などが挙げられる。更に必要に応じ、通常防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

10

【0225】

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

【0226】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0227】

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

20

【0228】

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0229】

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

【0230】

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

30

【0231】

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0232】

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

40

【0233】

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

【0234】

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0235】

防腐剤としては、例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる

50

【0236】

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例：食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例：前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例： β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

10

【0237】

さらに、本発明化合物は、本発明化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

【0238】

本発明化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、他の糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗炎症薬、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、ビタミン薬、抗痴呆薬、頻尿・尿失禁治療薬、排尿困難治療剤などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

【0239】

他の糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは、塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくは、マレイン酸塩）、メタグリダセン（Metaglidasen）、AMG-131、バラグリタゾン（Balaglitazone）、MBX-2044、リボグリタゾン（Rivoglitazone）、アレグリタザール（Aleglitazar）、チグリタザール（Chiglitazar）、ロベグリタゾン（Lobeglitazone）、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639またはWO2008/099794記載の化合物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤（例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物）、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、アログリプチン（Alogliptin）またはその塩（好ましくは、安息香酸塩）、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩）、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、GPR40アゴニスト（例、WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689またはWO2008/001931記載の化合物）、GLP-1受容体アゴニスト（例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド（Liraglutide）、エキセナチド（Exenatide）、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬）、SGLT2（sodium-glucose cotransporter 2）阻害剤（例、デバグリフロジン（Depagliflozin）、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、レモグリフロジン（Remogliflozin）、ASP1941）、SGLT1阻害薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-349

20

30

40

50

8、INCB-13739)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、ピラグリアチン(Piragliatin)、AZD1656、AZD6370、TTP-355、WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428またはWO2008/156757記載の化合物)、GIP(Glucose-dependent insulintropic peptide)、GPR119アゴニスト(例、PSN821、MBX-2982、APD597)、FGF21、FGFアナログ等が挙げられる。

【0240】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゾポルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット(AS-3201)、リドレスタット)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、WO2004/039365記載の化合物)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT946、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、EXO-226、ピリドリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、プレギャバリン)、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬(例、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害薬(例、ラコサミド)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

【0241】

高脂血症治療剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224号パンフレットに記載の化合物、例えば、N-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)、ナイアスパン(niaspan))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol))、ガンマオリザノール(-oryzanol))、コレステロール吸収阻害剤(例、ゼチア)、CETP阻害剤(例、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、アナセトラピブ(anacetrapib))、-3脂肪酸製剤(例、-3-脂肪酸エチルエステル90(-3-acid ethyl esters 90))等が挙げられる。

【0242】

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリルなど)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタン カリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタン メドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタン メドキシミルなど)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、アムロジピン、シルニジピンなど)、ブロッカー(例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロールなど)、クロニジン等が挙げられる。

【0243】

抗肥満剤としては、モノアミン取り込み阻害薬(例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン)、セロトニン2C受容体作動薬(例、ロルカセリン)、セロトニン6受容体拮抗薬、ヒスタミンH3受容体調節薬、GABA調節薬(例、トピラメイト)、ニューロペプチドY拮抗薬(例、ベルネペリット)、カンナビノイド受容

10

20

30

40

50

体拮抗薬（例、リモナバン、タラナバン）、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬（例、GSK-1521498）、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、AZD-4017）、隣リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット（cetilistat））、 β 3アゴニスト（例、N-5984）、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1（DGAT1）阻害薬、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害薬、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬（例、R-256918）、Na⁺-グルコース共輸送担体阻害薬（例、JNJ-28431754、レモグリフロジン）、NF κ B阻害薬（例、HE-3286）、PPAR α アゴニスト（例、GFT-505、DRF-11605）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン（Trodesquemin））
10
、GPR119作動薬（例、PSN-821）、グルコキナーゼ活性化薬（例、AZD-1656）、レプチン、レプチン誘導体（例、メトレレプチン）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤；GLP-1のフラグメントまたは誘導体（例、エクセナチド、リラグルチド））、アミリン製剤（例、プラムリントイド、AC-2307）、ニューロペプチドYアゴニスト（例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネブタイド、TM-30339、TM-30335）、オキシントモジュリン製剤：FGF21製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤；FGF21のフラグメントまたは誘導体）、摂食抑制薬（例、P-57）等が挙げられる。
20

【0244】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミンなど）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリ5チアジド、メチクロチアジドなど）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレンなど）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミドなど）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミドなど）、アゾセミド、イソソルピド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドなどが挙げられる。

【0245】

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン）、植物由来抗癌剤（例、ピンクリスチン、ビンデシン、タキソール）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

【0246】

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL））、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン）などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキン類が好ましい。

【0247】

抗炎症薬としては、例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬などが挙げられる。

【0248】

抗血栓剤としては、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム（enoxaparin sodium）、ダルテパリンナトリウム（dalteparin sodium））、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンピン薬（例、アルガトロバン）
50

(aragatroban)、ダビガトラン(dabigatran)、FXa阻害薬(例、リバロキサバン(rivaroxaban)、アピキサバン(apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラナーゼ(alteplase)、ナテプラナーゼ(nateplase)、モンテプラナーゼ(montepase)、パミテプラナーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、プラスグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))等が挙げられる。

【0249】

10

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)などが挙げられる。

【0250】

ビタミン薬としては、例えば、ビタミンB₁、ビタミンB₁₂などが挙げられる。

20

【0251】

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galantamine)などが挙げられる。

【0252】

頻尿・尿失禁治療薬としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)などが挙げられる。

【0253】

30

排尿困難治療剤としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)などが挙げられる。

【0254】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例、メゲストロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

【0255】

40

さらに、糖化阻害剤(例、ALT-711)、神経再生促進薬(例、Y-128、VX853、prosaptide)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン、トリレプタル(Trileptal)、ケブラ(Keppra)、ゾネグラン(Zonegran)、プレギャバリン(Pregabalin)、ハーコセライド(Harkoseride)、カルバマゼピン)、抗不整脈薬(例、メキシレチン)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマドル)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、ギャバペンチンMR剤)、 α_2 受容体作動薬(例、クロニジン)、局所鎮痛薬(例、カプサイシン)、抗不安薬(例、ベンゾチアゼピン)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、

50

シルデナフィル)、ドーパミン受容体作動薬(例、アポモルフィン)、ミダゾラム、ケトコナゾールなども本発明化合物と併用することができる。

【0256】

併用薬物は、好ましくは、インスリン製剤、PPAR機能調節剤(好ましくは、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩)、 α -グルコシダーゼ阻害剤(好ましくは、ボグリボース)、ピグアナイド剤(好ましくはメトホルミンまたはその塩酸塩)、スルホニルウレア剤(好ましくは、グリベンクラミド、グリメピリド)、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、ナテグリニド、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(好ましくは、アログリプチン(alogliptin)またはその安息香酸塩、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはそのコハク酸塩、2-[2-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-6-オキソ-6H-ピリミジン-1-イルメチル]-ベンゾニトリルまたはその酒石酸塩)などである。

【0257】

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、
 (1)本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、
 (2)本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、
 (3)本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、
 (4)本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

【0258】

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

【0259】

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

【実施例】

【0260】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10ないし約35を示す。%は、収率はmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット(singlet)

d: ダブレット(doublet)

10

20

30

40

50

t : トリプレット (triplet)
 q : クアルテット (quartet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 br : ブロード (broad)
 J : カップリング定数 (coupling constant)
 Hz : ヘルツ (Hertz)
 CDCl₃ : 重クロロホルム
 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
¹H NMR : プロトン核磁気共鳴

以下の参考例および実施例において、マススペクトル (MS)、核磁気共鳴スペクトル (NMR) および融点は以下の装置により測定した。 10

MS測定機器 : ウォーターズ社 ZMD、ウォーターズ社 ZQ2000またはアジレント社Agilent G6100 series。イオン化法 : 電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization : ESI)、または大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization : APCI)。特記なき場合、ESIを用いた。

NMR測定機器 : バリアン社 Varian Gemini 200 (200 MHz)、Varian Gemini 300 (300 MHz)、ブルカー・バイオスピ社 AVANCE 300。

本明細書中、融点 (mp) は、例えば、エスアイアイ・ナノテクノロジー株式会社製示差走査熱量測定装置EXSTER6000 (DSC6200)あるいは微量融点測定器 (Buchi、B-545型)等を用いて測定される融点を意味する。 20

一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

【0261】

参考例1 [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0262】

[(3S)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (41.6 g, 200 mmol) のピリジン (400 mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (40.4 mL, 240 mmol) を滴下し、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。 30
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、[(3S)-6-{(トリフルオロメチル)スルホニル}オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (67.3 g) を油状物として得た。得られた油状物 (67.3 g) とベンゾフェノイミン (46.5 mL, 277 mmol) 及び炭酸セシウム (194 g, 594 mmol) のテトラヒドロフラン (660 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (5.44 g, 5.94 mmol) と 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (6.87 g, 11.9 mmol) を加え、80 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮して、茶色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン (400 mL) 溶液に、3 M 塩酸 (330 mL, 990 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、蒸留水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した後、水層を水酸化ナトリウム水溶液により中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、油状物を得た。得られた油状化合物にジイソプロピルエーテル (10 mL) 及びヘプタン (50 mL) を加えて結晶化させ、ろ過及びヘプタンを用いた洗浄により、表題化合物 (20.6 g、収率 50%) を白色固体として得た。 40

MS m/z 208 (M + H)⁺。

【0263】

参考例2 [(3S)-6-{(2-ニトロフェニル)スルホニル}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル 50

【0264】

[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (3.00 g, 14.5 mmol) のピリジン (24 mL) 溶液に氷冷下、塩化 2-ニトロベンゼンスルホニル (3.92 g, 15.9 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。減圧濃縮によりピリジンを除去した後、1 M 塩酸及び酢酸エチルを加えた。不溶物をセライトろ過した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製して、黄色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルで粉碎し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (4.86 g、収率 86%) を黄色固体として得た。MS m/z 393 (M + H)⁺。

10

【0265】

参考例 3 [(3S)-6-{(3-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチリデン}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0266】

3-プロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (85.5 g, 425 mmol) と [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (88.1 g, 425 mmol) のトルエン (425 mL) 溶液を、室温で終夜攪拌した。反応液を、減圧濃縮して、表題化合物 (収率 100%) を橙色固体として得た。

MS m/z 390 (M + H)⁺。

【0267】

参考例 4 {(3S)-6-[(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0268】

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム (187g, 850 mmol) のジメチルスルホキシド (1.0 L) 溶液 (15 ~ 20) に窒素気流下、水素化ナトリウム (50 ~ 72 % 油性、25.0 g) をゆっくり加え、15 ~ 20 で 1 時間攪拌した。ここに [(3S)-6-{(3-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチリデン}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (425 mmol) のジメチルスルホキシド (500 mL) 溶液をゆっくり滴下し (15 ~ 20)、2 時間攪拌した。その後、反応液に塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチルで希釈し、室温で攪拌した。反応液を水ならびに飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 85:15 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (118.0 g、収率 69%) を黄色油状物として得た。

20

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.55 (1H, dd, J = 16.3, 9.1 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.3, 5.7 Hz), 3.72 (3H, s), 3.73-3.85 (1H, m), 3.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 9.5, 6.1 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 9.8, 4.2 Hz), 4.68-4.84 (2H, m), 5.20-5.31 (1H, m), 6.08-6.16 (2H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

【0269】

参考例 5 {(3S)-6-[(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0270】

{(3S)-6-[(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (118.0 g, 292 mmol) とトリエチルアミン (44.3 g, 438 mmol) のテトラヒドロフラン (730 mL) 溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸無水物 (73.5 g, 350 mmol) を滴下した (5 ~ 10)。反応液を 5 ~ 10 で 1 時間攪拌した後、減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。溶液を重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 85:15 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (145.0 g、収率 99%) を黄色油状物として得た。

40

50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.49-2.64 (1H, m), 2.66-2.83 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.77-3.89 (1H, m), 4.18-4.34 (1H, m), 4.59-4.86 (3H, m), 5.91-6.04 (1H, m), 6.36-6.49 (1H, m), 6.56-6.73 (1H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 6.86-7.13 (1H, m), 7.27-7.41 (2H, m)。

【 0 2 7 1 】

参考例 6 [(3S)-6-{{(3R)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 2 7 2 】

{(3S)-6-[(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (10.3 g) を HPLC により分割し、表題化合物 (4.5 g, >99% d.e., 回収率 87%) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.47-2.65 (1H, m), 2.66-2.82 (1H, m), 3.64-3.93 (4H, m), 4.16-4.36 (1H, m), 4.58-4.86 (3H, m), 5.91-6.02 (1H, m), 6.34-6.50 (1H, m), 6.56-7.15 (3H, m), 7.28-7.41 (2H, m)。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業株式会社製)

移動相: ヘキサン/イソプロピルアルコール (容積比: 90/10)

流速: 80 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 30

保持時間: 35 min

【 0 2 7 3 】

参考例 7 [(3S)-6-{{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 2 7 4 】

{(3S)-6-[(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (10.3 g) を HPLC により分割し、表題化合物 (4.38 g, 99.8% d.e., 回収率 85%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.57 (1H, dd, J = 16.7, 9.1 Hz), 2.65-2.82 (1H, m), 3.60-3.94 (4H, m), 4.14-4.38 (1H, m), 4.54-4.87 (3H, m), 5.89-6.07 (1H, m), 6.35-6.49 (1H, m), 6.56-7.18 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m)。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業株式会社製)

移動相: ヘキサン/イソプロピルアルコール (容積比: 90/10)

流速: 80 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 30

保持時間: 43 min

【 0 2 7 5 】

あるいは {(3S)-6-[(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (145 g) に、ジイソプロピルエーテル (1.0 L) を加え、95 で 1 時間攪拌した。その後、放冷したところ白色固体が析出し、それをろ過した。得られた固体をジイソプロピルエーテル (1.0 L) を用いて再結晶操作を行ったところ、表題化合物 (40.6 g, 99.9% d.e.) が白色固体として得られた。得られた結晶を、単結晶自動 X 線構造解析装置 R-AXIS RAPID (理学電機製、測定温度: -173) を用いて、表題化合物の絶対配置を、S, S と決定した。

【 0 2 7 6 】

参考例 8 {(3S)-6-[(3S)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 0 2 7 7 】

[(3S)-6-{{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (200 mg, 0.400 mmol) と(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン (98.5 μL, 0.800 mmol) 及び炭酸セシウム (261 mg, 0.800 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.7 mg, 0.016 mmol) と 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (18.5 mg, 0.032 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (168 mg、収率 79%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 535 (M + H)⁺。

【 0 2 7 8 】

参考例 9 [(3S)-6-{{[(3S)-7-(ピペリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 2 7 9 】

[(3S)-6-{{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (200 mg, 0.400 mmol) とピペリジン (79.3 μL, 0.800 mmol) 及び炭酸セシウム (261 mg, 0.800 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.7 mg, 0.016 mmol) と (R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (19.9 mg, 0.032 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (67.5 mg、収率 33%) を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 505 (M + H)⁺。

【 0 2 8 0 】

参考例 10 [(3S)-6-{{[(3S)-7-(2,6-ジメチル-4-{{[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 2 8 1 】

[(3S)-6-{{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (6.00 g, 12.0 mmol) と[4-(メトキシメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸 (3.02 g, 14.4 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (18.0 mL, 36.0 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (439 mg, 0.480 mmol) とジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファン (788 mg, 1.92 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、黄色油状物 (7.65 g) を得た。得られた油状物 (7.65 g) のメタノール (40 mL) 溶液に 10% 塩化水素含有メタノール溶液 (3.8 mL) を加え、40 で2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎して [(3S)-6-{{[(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (6.47 g) を白色固体として得た。得られた白色固体(3.00 g, 5.54 mmol) と 4-メチルベンゼンスルホン酸 [(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メチル (1.94 g, 7.20 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (18 mL) 溶液に、りん酸三カリウム (1.76 g, 8.31 mmol) を加え、80 で3時間攪拌した。その後、4-メチルベンゼンスルホン酸 [(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メチル (448 mg) とりん酸三カリウム (470 mg) を追加し、80 で1時間攪拌した。反応液を

10

20

30

40

50

塩化アンモニウム水溶液で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 20:80）で精製して、表題化合物（2.92 g、収率 82%）を白色固体として得た。

MS m/z 639 (M + H)⁺。

【 0 2 8 2 】

参考例 1 1 { (3S)-6-[[7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 0 2 8 3 】

{ (3S)-6-[[7-(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (2.00 g, 4.00 mmol) と 2-ニトロアニリン (607 mg, 4.40 mmol) 及びりん酸三カリウム (1.70 g, 8.00 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (183 mg, 0.200 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (191 mg, 0.400 mmol) を加え、100 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 67:33）で精製して、橙色固体 (2.26 g) を得た。得られた固体 (2.26 g) をメタノール (20 mL) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、226 mg) を加えて水素雰囲気下（風船圧）、室温で 5 時間撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40）で精製して、表題化合物 (1.97 g、収率 93%) を黄色固体として得た。

MS m/z 528 (M + H)⁺。

【 0 2 8 4 】

参考例 1 2 [(3S)-6-[[7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 2 8 5 】

{ (3S)-6-[[7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.97 g, 3.73 mmol) と無水酢酸 (2.82 mL, 29.9 mmol) の酢酸 (12 mL) 溶液を 130 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60）及び HPLC により精製して、表題化合物 (1.52 g、収率 74%) を白色固体として得た。

MS m/z 552 (M + H)⁺。

【 0 2 8 6 】

参考例 1 3 [(3S)-6-[[[(3S)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 2 8 7 】

[(3S)-6-[[7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.51 g) を HPLC により分割し、表題化合物 (647 mg、回収率 86%) を白色固体として得た。

MS m/z 552 (M + H)⁺。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム：CHIRALPAK IC (ダイセル化学工業株式会社製)

10

20

30

40

50

移動層：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン（容積比：500/500/1）

流速：60 mL/min

検出：UV (220 nm)

温度：40

保持時間：11.4 min (>99%)

【0288】

参考例 14 [(3S)-6-{{(3R)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0289】

[(3S)-6-{{7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.51 g) を HPLC により分割し、表題化合物 (684 mg, 回収率 90%) を固体として得た。

MS m/z 552 (M + H)⁺。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム：CHIRALPAK IC (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層：ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン（容積比：500/500/1）

流速：60 mL/min

検出：UV (220 nm)

温度：40

保持時間：13.8 min (98%)

【0290】

参考例 15 {(3S)-6-{{(3R)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0291】

[(3S)-6-{{(3R)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.00 g, 2.00 mmol) と 2-ニトロアニリン (304 mg, 2.20 mmol) 及びりん酸三カリウム (849 mg, 4.00 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (91.6 mg, 0.100 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (95.3 mg, 0.200 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30）で精製して、橙色非晶性粉末 (1.19 g) として得た。得られた非晶性粉末 (1.19 g) をメタノール (10 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水量、120 mg) を加えて水素雰囲気下（風船圧）、室温で 2 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40）で精製して、表題化合物 (973 mg、収率 92%) を白色固体として得た。

MS m/z 528 (M + H)⁺。

【0292】

参考例 16 [(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0293】

{(3S)-6-{{(3R)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (300 mg, 0.569 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (3 mL) 溶液を氷冷し、塩化プロパノイル (59.6 μL, 0.682 mmol) を滴下した。反応液を室温で 20 分攪拌した後、飽和重

10

20

30

40

50

曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (2 mL) 溶液を 140 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~40:60) で精製して、表題化合物 (231 mg、収率 72%) を白色固体として得た。

MS m/z 566 (M + H)⁺。

【0294】

参考例 17 [(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【0295】

{(3S)-6-{{(3R)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (300 mg, 0.569 mmol) とテトラエトキシメタン (357 μL, 1.71 mmol) の酢酸 (3 mL) 溶液を 60 で 30 分撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~40:60) で精製して、表題化合物 (284 mg、収率 86%) を無色油状物として得た。

20

MS m/z 582 (M + H)⁺。

【0296】

参考例 18 {(3S)-6-{{(3R)-7-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0297】

[(3S)-6-{{(3R)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.00 g, 2.00 mmol) と 5-フルオロ-2-ニトロアニリン (343 mg, 2.20 mmol) 及びりん酸三カリウム (849 mg, 4.00 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (91.6 mg, 0.100 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (95.3 mg, 0.200 mmol) を加え、100 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~70:30) で精製して、表題化合物 (1.16 g、収率 100%) を橙色非晶性粉末として得た。

30

MS m/z 574 (M - H)⁻。

【0298】

参考例 19 {(3S)-6-{{(3R)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

40

【0299】

{(3S)-6-{{(3R)-7-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (2.00 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、120 mg) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 2 時間撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~60:40) で精製して、表題化合物 (935 mg、収率 86%) を淡桃色固体として得た。

MS m/z 546 (M + H)⁺。

【0300】

50

参考例 2 0 [(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0301】

参考例 1 6 と同様にして、{(3S)-6-{{(3R)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (300 mg, 0.550 mmol) 及び塩化プロパノイル (57.6 μ L, 0.660 mmol) から表題化合物 (249 mg、収率 78%) を白色固体として得た。

MS m/z 584 (M + H)⁺。

【0302】

10

参考例 2 1 [(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0303】

参考例 1 7 と同様にして、{(3S)-6-{{(3R)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (300 mg, 0.550 mmol) 及びテトラエトキシメタン (345 μ L, 1.65 mmol) から表題化合物 (281 mg、収率 85%) を白色固体として得た。

MS m/z 600 (M + H)⁺。

【0304】

20

参考例 2 2 {(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0305】

参考例 1 5 と同様にして、[(3S)-6-{{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (500 mg, 1.00 mmol) 及び 2-ニトロアニリン (152 mg, 1.10 mmol) から表題化合物 (553 mg、収率 100%) を桃色結晶として得た。

MS m/z 528 (M + H)⁺。

【0306】

30

参考例 2 3 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0307】

参考例 1 6 と同様にして、{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (160 mg, 0.303 mmol) 及び塩化プロパノイル (31.8 μ L, 0.364 mmol) から表題化合物 (177 mg、収率 100%) を白色固体として得た。

MS m/z 566 (M + H)⁺。

【0308】

40

参考例 2 4 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0309】

参考例 1 7 と同様にして、{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (160 mg, 0.303 mmol) 及びテトラエトキシメタン (190 μ L, 0.909 mmol) から表題化合物 (163 mg、収率 92%) を白色固体として得た。

MS m/z 582 (M + H)⁺。

【0310】

50

参考例 2 5 {(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0311】

[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (5.00 g, 10.0 mmol) と 5-フルオロ-2-ニトロアニリン (1.87 g, 12.0 mmol) 及び リン酸三カリウム (4.25 g, 20.0 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (458 mg, 0.500 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (476 mg, 1.00 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~70:30) で精製して、赤黒色油状物 (6.63 g) として得た。得られた油状物 (6.63 g) をメタノール (50 mL) 及びテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶品、1.15 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 5 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~50:50) で精製して、表題化合物 (4.94 g、収率 91%) を紫色固体として得た。

MS m/z 546 (M + H)⁺。

【0312】

参考例 2 6 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0313】

参考例 1 6 と同様にして、{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (160 mg, 0.293 mmol) 及び塩化プロパノイル (30.7 μL, 0.352 mmol) から表題化合物 (147 mg、収率 80%) を白色固体として得た。

MS m/z 584 (M + H)⁺。

【0314】

参考例 2 7 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0315】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (3.00 g, 5.50 mmol) とテトラエトキシメタン (3.45 mL, 16.5 mmol) の酢酸 (28 mL) 溶液を 80 で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~60:40) で精製した後、ヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (2.49 g、収率 75%) を淡黄色固体として得た。

MS m/z 600 (M + H)⁺。

【0316】

参考例 2 8 {(3S)-6-[(3S)-7-[(4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0317】

参考例 1 8 と同様にして、[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (300 mg, 0.600 mmol) 及び 4,5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン (115 mg, 0.660 mmol)

から表題化合物 (370 mg、収率 100%) を橙色油状物として得た。

MS m/z 592 (M - H)⁻。

【0318】

参考例 29 [(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0319】

参考例 19 と同様にして、{(3S)-6-[(3S)-7-[(4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.600 mmol) から表題化合物 (302 mg、収率 89%) を紫色油状物として得た。

10

MS m/z 564 (M + H)⁺。

【0320】

参考例 30 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0321】

参考例 16 と同様にして、{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (151 mg, 0.267 mmol) 及び塩化プロパノイル (28.0 μL, 0.321 mmol) から表題化合物 (130 mg、収率 81%) を無色油状物として得た。

20

MS m/z 602 (M + H)⁺。

【0322】

参考例 31 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エトキシ-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0323】

参考例 17 と同様にして、{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-4,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (151 mg, 0.267 mmol) 及びテトラエトキシメタン (168 μL, 0.802 mmol) から表題化合物 (98.6 mg、収率 60%) を淡桃色固体として得た。

30

MS m/z 618 (M + H)⁺。

【0324】

参考例 32 [(3S)-6-[(3S)-7-[(2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0325】

[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (5.00 g, 10.0 mmol) と 2,3-ジフルオロ-6-ニトロアニリン (2.09 g, 12.0 mmol) 及びりん酸三カリウム (4.25 g, 20.0 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (459 mg, 0.500 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (477 mg, 1.00 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (5.41 g、収率 91%) を橙色油状物として得た。

40

MS m/z 592 (M - H)⁻。

【0326】

50

参考例 3 3 {(3S)-6-[(3S)-7-[(6-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0327】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (5.41 g, 9.12 mmol) をメタノール (50 mL) とテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、1.08 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 4 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 20:80) で精製して、表題化合物 (4.50 g、収率 88%) を黒色固体として得た。

MS m/z 564 (M + H)⁺。

【0328】

参考例 3 4 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0329】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(6-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (3.50 g, 6.21 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (31 mL) 溶液を氷冷し、塩化プロパノイル (0.651 mL, 7.45 mmol) を滴下した。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (20 mL) 溶液を 130 °C で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (3.72 g、収率 100%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 602 (M + H)⁺。

【0330】

参考例 3 5 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0331】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(6-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (2.25 g, 4.00 mmol) とテトラエトキシメタン (2.51 mL, 12.0 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液を 60 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) 及び塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (1.87 g、収率 76%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 618 (M + H)⁺。

【0332】

参考例 3 6 {(3S)-6-[(3S)-7-[(3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0333】

[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセ

10

20

30

40

50

チル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (5.00 g, 10.0 mmol) と 3,5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン (2.09 g, 12.0 mmol) 及びりん酸三カリウム (4.25 g, 20.0 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (458 mg, 0.500 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (477 mg, 1.00 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (6.64 g、収率 100%) を赤橙色油状物として得た。

MS m/z 592 (M - H)⁻。

【0334】

10

参考例 37 {(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0335】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(3,5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (10.0 mmol) をメタノール (50 mL) とテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、1.33 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 4 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製した後、ヘキサン - トルエンを用いて粉碎し、表題化合物 (4.49 g、収率 80%) を淡橙色固体として得た。

20

MS m/z 564 (M + H)⁺。

【0336】

参考例 38 [(3S)-6-[(3S)-7-(2-エチル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0337】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (122 mg, 0.216 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1 mL) 溶液を氷冷し、塩化プロパノイル (22.6 μL, 0.259 mmol) を滴下した。反応液を室温で 30 分攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (1 mL) 溶液を 140 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (106 mg、収率 82%) を無色油状物として得た。

30

MS m/z 602 (M + H)⁺。

【0338】

40

参考例 39 {(3S)-6-[(3S)-7-[6-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0339】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (150 mg, 0.275 mmol) とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (37.6 mg, 0.289 mmol) のテトラヒドロフラン (1.4 mL) 溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (63.3 mg, 0.330 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (50.5 mg, 0.330 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、飽和

50

重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (1.4 mL) 溶液を 130 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 30:70) で精製して、表題化合物 (106 mg、収率 60%) を淡黄色固体として得た。

MS m/z 640 (M + H)⁺。

【0340】

参考例 4 0 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【0341】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (3.00 g, 5.32 mmol) とテトラエトキシメタン (3.35 mL, 16.0 mmol) の酢酸 (27 mL) 溶液を 60 で 3 時間撹拌した。反応液を室温に戻した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製した後、ヘキサンを用いて粉碎し、表題化合物 (2.04 g、収率 62%) を淡橙色固体として得た。

20

MS m/z 618 (M + H)⁺。

【0342】

参考例 4 1 {(3S)-6-{{(3S)-7-[(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0343】

[(3S)-6-{{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (150 mg, 0.300 mmol) と 5-メトキシ-2-ニトロアニリン (55.5 mg, 0.330 mmol) 及びりん酸三カリウム (127 mg, 0.600 mmol) のトルエン (1.5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (13.7 mg, 0.015 mmol) とジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ピフェニル-2-イル]ホスファン (14.3 mg, 0.030 mmol) を加え、100 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (181 mg、収率 100%) を黄色油状物として得た。

30

MS m/z 588 (M + H)⁺。

【0344】

参考例 4 2 {(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

40

【0345】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(5-メトキシ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.300 mmol) をメタノール (1.5 mL) とテトラヒドロフラン (0.8 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、36.0 mg) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 3 時間撹拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (133 mg、収率 79%) を淡茶色油状物として得た。

MS m/z 558 (M + H)⁺。

【0346】

50

参考例 4 3 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0347】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (133 mg, 0.238 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1.2 mL) 溶液を氷冷し、塩化プロパノイル (25.0 μ L, 0.286 mmol) を滴下した。反応液を室温で 30 分攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸 (1 mL) を加え、140 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (101 mg、収率 71%) を無色油状物として得た。

MS m/z 596 (M + H)⁺。

【0348】

参考例 4 4 {(3S)-6-{{(3S)-7-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0349】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (160 mg, 0.293 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1.5 mL) 溶液を氷冷し、塩化 2-メチルプロパノイル (37.5 mg, 0.352 mmol) を滴下した。反応液を室温で 20 分攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (1 mL) 溶液を 140 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮により酢酸を除去した後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (134 mg、収率 76%) を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 598 (M + H)⁺。

【0350】

参考例 4 5 {(3S)-6-{{(3S)-7-[6-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0351】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (150 mg, 0.275 mmol) とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (37.6 mg, 0.289 mmol) のテトラヒドロフラン (1.4 mL) 溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (63.3 mg, 0.330 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (50.5 mg, 0.330 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (1.4 mL) 溶液を 130 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 30:70) で精製して、表題化合物 (106 mg、収率 60%) を淡黄色固体として得た。

MS m/z 640 (M + H)⁺。

【0352】

参考例 4 6 {(3S)-6-[(3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0353】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (150 mg, 0.275 mmol) と 5-メチルフラン-2-カルボン酸 (36.4 mg, 0.289 mmol) のテトラヒドロフラン (1.4 mL) 溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (63.3 mg, 0.330 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (50.5 mg, 0.330 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (1.4 mL) 溶液を 130 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、表題化合物 (116 mg, 収率 66%) を淡黄色油状物として得た。

MS m/z 636 (M + H)⁺。

【0354】

参考例 4 7 {(3S)-6-[(3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0355】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (150 mg, 0.275 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (1.4 mL) 溶液を氷冷し、塩化 5-メチルイソキサゾール-3-カルボニル (48.0 mg, 0.330 mmol) を滴下した。反応液を 0 で 20 分攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣の酢酸 (1 mL) 溶液を 120 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (104 mg, 収率 60%) を白色固体として得た。

MS m/z 637 (M + H)⁺。

【0356】

参考例 4 8 {(3S)-6-[(7-[4-メチル-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0357】

{(3S)-6-[(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.63 g, 3.26 mmol)、4-メチル-2-ニトロアニリン (0.545 g, 3.58 mmol) 及びリン酸三カリウム (1.38 g, 6.52 mmol) のトルエン (15 ml) 混合液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.149 g, 0.163 mmol) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (0.155 g, 0.326 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 で 13 時間かき混ぜた。反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-40:60) で精製して、表

10

20

30

40

50

題化合物 (1.68 g、収率 90%) を赤茶色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 572 (M + H)⁺。

【 0 3 5 8 】

参考例 4 9 { (3S)-6- [{ 7- [(2-アミノ-4-メチルフェニル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル

【 0 3 5 9 】

{ (3S)-6- [{ 7- [(4-メチル-2-ニトロフェニル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル (1.68 g、2.94 mmol) をメタノール (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) の混合溶液に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、0.3 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 21 時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80-70:30) で精製して、表題化合物 (1.38 g、収率 87 %) を黄色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 542 (M + H)⁺。

【 0 3 6 0 】

参考例 5 0 [(3S)-6- [{ 7- (2,5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル] 酢酸メチル

【 0 3 6 1 】

(3S)-6- [{ 7- [(2-アミノ-4-メチルフェニル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル (1.38 g、2.55 mmol) 及び無水酢酸 (2 mL、21.2 mmol) の酢酸 (8 mL) 溶液を 24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60-100:0)、次いで分取HPLCで精製して、表題化合物 (1.09 g、収率 76 %) を淡黄色泡状物として得た。

MS m/z 566 (M + H)⁺。

【 0 3 6 2 】

参考例 5 1 { (3S)-6- [{ 7- [(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル

【 0 3 6 3 】

参考例 4 8 と同様にして、{ (3S)-6- [(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル及び 5-フルオロ-2-ニトロアニリンから表題化合物を茶色粘稠性油状物として得た。収率 97%。

MS (ESI-) m/z 574 (M - H)⁻。

【 0 3 6 4 】

参考例 5 2 { (3S)-6- [{ 7- [(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル

【 0 3 6 5 】

{ (3S)-6- [{ 7- [(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } (トリフルオロアセチル)アミノ] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル } 酢酸メチル (0.676 g、1.175 mmol) をメタノール (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) の混合溶液に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、0.2 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 22 時間かき混ぜた。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80-70:30) で精製

10

20

30

40

50

して、表題化合物 (0.483 g、収率 75 %) を紫色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 546 (M + H)⁺。

【0366】

参考例 5 3 [(3S)-6-{[7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0367】

{(3S)-6-[7-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.478 g、0.876 mmol) 及び無水酢酸 (1 mL、10.6 mmol) の酢酸 (4 mL) 溶液を 24 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 40:60-100:0)、次いで分取HPLCで精製して、表題化合物 (0.434 g、収率 87 %) を黄色粘稠性油状物として得た。

10

MS m/z 570 (M + H)⁺。

【0368】

参考例 5 4 [(3S)-6-{[(3S)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び[(3R)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

20

【0369】

[(3S)-6-{[7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを下記の高速液体クロマトグラフィー条件で精製して、鏡像体過剰率が 99.9% の [(3S)-6-{[(3S)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.309 g、収率 43%) 及び鏡像体過剰率が 99.8% の [(3R)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.317 g、収率 44%) を得た。

30

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALCEL OJ (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: n-ヘキサン/エタノール (容積比: 20/80)

流速: 30 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 30

【0370】

参考例 5 5 {(3S)-6-[(3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

40

【0371】

[(3S)-6-[(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.200 g、0.400 mmol)、5-フルオロピリジン-2-アミン (53.8 mg、0.480 mmol) および炭酸セシウム (0.261 g、0.800 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.6 mg、0.0160 mmol) および 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (18.5 mg、0.0320 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。

50

抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35）で精製して、表題化合物（0.186 mg、収率 88%）を茶色の油状物として得た。

MS m/z 532 (M + H)⁺。

【0372】

参考例 56 4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)モルホリン

【0373】

2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジン（3.00 g、21.0 mmol）とモルホリン（15 mL）の混合溶液をマイクロウェーブ（Biotage InitiatorTM 60）を用いて210 °Cで10分間攪拌した。反応液を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物（3.74 g、収率 92%）を淡黄色の固体として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.29 (6H, s), 3.67-3.87 (8H, m), 6.30 (1H, s)。

【0374】

参考例 57 4-(5-プロモ-4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)モルホリン

【0375】

4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)モルホリン（10.7 g、55.6 mmol）の酢酸エチル（80 mL）溶液にN-プロモスクシンイミド（10.1 g、55.6 mmol）を室温で加えた後、5分間加熱還流した。反応液を1 M 水酸化ナトリウム水溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物（14.7 g、収率 97%）を淡黄色の固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.45 (6H, s), 3.69-3.81 (8H, m)。

【0376】

参考例 58 (4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)ポロン酸

【0377】

4-(5-プロモ-4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)モルホリン（14.7 g、54.0 mmol）のテトラヒドロフラン（140 mL）溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M、35.4 mL、56.7 mmol）を -78 °C で滴下した。反応液を同温で40分間かき混ぜた後、ホウ酸トリイソプロピル（24.8 mL、108 mmol）を加え、室温まで昇温させた後、5分間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、4分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、生成した沈殿をろ取、乾燥して、表題化合物（7.42 g、収率 58%）を淡黄色の固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.25 (6H, s), 3.52-3.73 (8H, m), 8.19 (2H, s)。

【0378】

参考例 59 [(3S)-6-{[(3S)-7-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0379】

[(3S)-6-{[(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル（0.450 g、0.900 mmol）、(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)ポロン酸（0.256 g、1.08 mmol）を2 M 炭酸ナトリウム水溶液（1.08 mL）およびトルエン（6 mL）の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)（32.9 mg、0.0360 mmol）および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（60.9 mg、0.144 mmol）を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 °Cで16分間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40）で精製して、表題化合物（0.551 g、収率 100%）を淡黄色の油状物として得た。

40

50

MS m/z 613 (M + H)⁺.

【0380】

参考例 60 4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン

【0381】

2-クロロ-4,6-ジメチルピリミジン (2.00 g, 14.0 mmol)、ピロリジン (4 mL) およびトリエチルアミン (1.96 mL, 14.0 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液をマイクロウェーブを用いて 150 で 10 分間攪拌した。反応液を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (2.20 g、収率 88%) を淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.87-2.01 (4H, m), 2.29 (6H, s), 3.51-3.65 (4H, m), 6.23 (1H, s). 10

MS m/z 178 (M + H)⁺.

【0382】

参考例 61 5-ブromo-4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン

【0383】

4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン (2.20 g, 12.4 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液に N-ブromosクシンイミド (2.25 g, 12.4 mmol) を室温で加えた後、5 分間加熱還流した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウムで希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (3.00 g、収率94%) を白色の固体として得た。 20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.88-2.01 (4H, m), 2.45 (6H, s), 3.46-3.58 (4H, m).

MS m/z 256 (M + H)⁺.

【0384】

参考例 62 (4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)ボロン酸

【0385】

5-ブromo-4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン (1.52 g, 5.93 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 3.89 mL, 6.23 mmol) を -78 で滴下した。反応液を同温で 40 分間かき混ぜた後、ホウ酸トリイソプロピル (2.72 mL, 11.9 mmol) を加え、室温まで昇温させた後、5 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、4 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (0.766 g、収率 58%) を白色の固体として得た。 30

MS m/z 222 (M + H)⁺.

【0386】

参考例 63 [(3S)-6-{[(3S)-7-(4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0387】 40

参考例 59 と同様にして、[(3S)-6-{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと (4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-イル)ボロン酸から表題化合物を淡黄色の非晶性粉末として得た。収率 96%。

MS m/z 597 (M + H)⁺.

【0388】

参考例 64 [(3S)-6-{[(3S)-7-アニリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0389】

[(3S)-6-{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチ 50

ル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.170 g、0.339 mmol)、アニリン (57.0 mL、0.0270 mmol) および炭酸セシウム (0.221 g、0.678 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (12.4 mg、0.0140 mmol) および 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (15.7 mg、0.0270 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.167 mg、収率 96%) を黄色の固体として得た。

MS m/z 513 (M + H)⁺。

【0390】

参考例 65 {(3S)-6-[[{(3S)-7-[エチル(フェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0391】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-アニリノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.167 g、0.325 mmol) とヨウ化エチル (51.0 μg、0.488 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、15.6 mg、0.390 mmol) を 0 で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (71.9 mg、収率 41%) を淡黄色の油状物として得た。

MS m/z 541 (M + H)⁺。

【0392】

参考例 66 {(3S)-6-[[{(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0393】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (7.00 g、14.0 mmol)、4-メチルピリジン-2-アミン (1.82 g、16.8 mmol) および炭酸セシウム (9.12 g、28.0 mmol) のトルエン (60 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.513 g、0.560 mmol) および 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.648 g、1.12 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をろ別し、トルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (1.98 g、収率27%) を黄色の油状物として得た。

MS m/z 528 (M + H)⁺。

【0394】

参考例 67 [(3S)-6-[[{(3S)-7-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0395】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (200 mg、0.400 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン (64.8 mg、0.480 mmol) および炭酸セシウム (390 mg、1.20 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.6 mg、0.0160 mmol) および 4,5-ビス(ジフェニルホス

10

20

30

40

50

フィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(18.5 mg、0.0320 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をろ別し、トルエンで洗浄した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40)で精製して、表題化合物(181 mg、収率82%)を黄色の油状物として得た。

MS m/z 555 (M + H)⁺。

【0396】

参考例 68 7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン

【0397】

7-プロモ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン(0.521 g、2.45 mmol)、0-メチルヒドロキシア
ンモニウムクロリド(0.306 g、3.67 mmol)および酢酸ナトリウム(0.301 g、3.67 mmo
l)のメタノール(12 mL)混合溶液を 10 時間加熱還流した後、室温で 16 時間攪拌した
。反応液を減圧濃縮した後、残渣を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を
飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 100:0: ~ 80:20)で精製して、7-プロモ-1-
ベンゾフラン-3(2H)-オン 0-メチルオキシム(0.468 g、収率 79%)を黄色の固体として
得た。上で得られた 7-プロモ-1-ベンゾフラン-3(2H)-オン 0-メチルオキシム(0.468 g
、1.93 mmol)のテトラヒドロフラン(9 mL)溶液にボラン-テトラヒドロフラン溶液(1
M、5.80 mL、5.80 mmol)を室温でゆっくりと滴下した後、窒素雰囲気下、3 時間加熱還
流した。反応液を冷却し、氷水をゆっくりと加えた後、1 M 塩酸を加え、80 で 1.5
時間攪拌した。反応液を放冷し、28% アンモニア水溶液を加え、溶液をアルカリ性にし
た後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣(0
.402 g)をジエチルエーテル(4 mL)に溶解し、4 M 塩酸-酢酸エチル溶液(0.480 mL)
をゆっくりと加えた。析出した固体をろ取り、ジエチルエーテルで洗浄して、7-プロモ-2
,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン塩酸塩(0.434 g)をベージュ色の固体として得た
。上で得られた固体を、28% アンモニア水溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出
液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物(0.366
g、収率 89%)を黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (2H, br s), 4.05-4.16 (1H, m), 4.58-4.72 (2H,
m), 6.78-6.87 (1H, m), 7.28-7.38 (2H, m)。

【0398】

参考例 69 (3S)-7-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒ
ドロ-1-ベンゾフラン-3-アミン

【0399】

(2R)-{[(3,5-ジニトロフェニル)カルボニル]アミノ}(フェニル)エタン酸(0.181 g、0.
524 mmol)をアセトニトリル(38.5 mL)に溶解させ、7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ
フラン-3-アミン(0.112 g、0.524 mmol)のメタノール(10 mL)溶液を加えた。混合溶
液を室温で 1 時間静置し、さらに冷蔵庫で 1 時間静置した。析出した塩をろ取り、40
で 1 時間減圧乾燥して、(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミニウム
(2R)-{[(3,5-ジニトロフェニル)カルボニル]アミノ}(フェニル)エタン酸塩(0.120 g、回
収率 41%、鏡像体過剰率96.3%d.e.)を白色の固体として得た。

(分析条件)

カラム: CHIRALCEL OD-RH (DF005) 4.6 mm ID × 150 mm L (ダイセル化学工業株式会社
製)

移動相: 50 mM KPF₆(pH 2、TFA)/アセトニトリル(容積比: 850/150)

流速: 1 mL/min

検出: UV (220 nm)

濃度: 0.25 mg/mL (水/アセトニトリル = 85/15)

温度: 30

注入量: 10 μL

10

20

30

40

50

上で得られた(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-アミニウム (2R)-{[(3,5-ジニトロフェニル)カルボニル]アミノ}(フェニル)エタン酸塩 (0.117 g、0.208 mmol) とトリエチルアミン (0.290 mL、2.08 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (0.0580 mL、0.250 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 0.1 M 塩酸溶液、続いて飽和重曹水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの粗生成物 (0.102 g) を白色の固体として得た。得られた [(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの粗生成物 (0.102 g)、(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)ボロン酸 (59.2 mg、0.250 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.250 mL) およびトルエン (4 mL) の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (7.62 mg、0.00833 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル (14.1 mg、0.0330 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35) で精製して、[(3S)-7-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (79.1 mg、収率 89% (2 工程)) を無色の油状物として得た。上で得られた [(3S)-7-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (79.1 mg、0.185 mmol) をトルエン(2 mL) に懸濁し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (58.5 mg、収率 97%) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.24 (2H, br s), 3.60-3.76 (8H, m), 3.99 (1H, dd, J = 8.3, 5.3 Hz), 4.50-4.67 (2H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 6.6, 1.7 Hz)。

【0400】

参考例 70 {(3S)-6-[(3S)-7-[(5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0401】

[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.300 g、0.6 mmol)、5-クロロピリミジン-2-アミン (0.093 g、0.72 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (22 mg、0.024 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (27.8 mg、0.048 mmol) および炭酸セシウム (391 mg、1.2 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で 16 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.146 g、収率 44%) を淡黄色の固体として得た。

MS m/z 549 (M + H)⁺。

【0402】

参考例 71 {(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0403】

[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.300 g、0.6 mmol)、4-アミノ-3-フルオロベンゾニトリル (0.098 g、0.72 mmol)、トリス(ジベンジリデンア

10

20

30

40

50

セトン)ニパラジウム(0) (22 mg、0.024 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (27.8 mg、0.048 mmol) および炭酸セシウム (391 mg、1.2 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で 16 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.160 g、収率 48%) を固体として得た。

MS m/z 556 (M + H)⁺。

【0404】

参考例 7 2 [(3S)-6-[[{(3S)-7-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【0405】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.300 g、0.6 mmol)、4-アミノベンゾニトリル (0.0851 g、0.72 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (22 mg、0.024 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (27.8 mg、0.048 mmol) および炭酸セシウム (391 mg、1.2 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で 終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.316 g、収率 98%) を固体として得た。

20

MS m/z 538 (M + H)⁺。

【0406】

参考例 7 3 [(3S)-6-[[{(3S)-7-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0407】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.400 g、0.8 mmol)、3-アミノベンゾニトリル (0.113 g、0.72 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (29 mg、0.032 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (37 mg、0.064 mmol) および炭酸セシウム (521 mg、1.6 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で 16 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (0.331 g、収率 77%) を油状物として得た。

30

MS m/z 538 (M + H)⁺。

【0408】

参考例 7 4 [(3S)-6-[[{(3S)-7-(ピリジン-3-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

40

【0409】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.400 g、0.8 mmol)、ピリジン-3-アミン (90.4 mg、0.96 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (29 mg、0.032 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (37 mg、0.064 mmol) および炭酸セシウム (521 mg、1.6 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で 16 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (0.289 g、収率 70%) を油状物として得た。

MS m/z 514 (M + H)⁺。

50

【0410】

参考例 75 {(3S)-6-[[{(3S)-7-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0411】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.400 g, 0.8 mmol)、6-メチルピリジン-3-アミン (104 mg, 0.96 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (29 mg, 0.032 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (37 mg, 0.064 mmol) および炭酸セシウム (521 mg, 1.6 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 °C で 16 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (0.219 g, 収率 42%) を油状物として得た。

MS m/z 528 (M + H)⁺。

【0412】

参考例 76 {(3S)-6-[[{(3S)-7-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0413】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.400 g, 0.8 mmol)、6-フルオロピリジン-3-アミン (107 mg, 0.96 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (29 mg, 0.032 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (37 mg, 0.064 mmol) および炭酸セシウム (521 mg, 1.6 mmol) のトルエン (8 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 °C で 16 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (0.263 g, 収率 62%) を油状物として得た。

MS m/z 532 (M + H)⁺。

【0414】

参考例 77 [(3S)-6-[[{(3S)-7-[[2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0415】

[(3S)-6-[[{(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.0 g, 2.0 mmol)、3-(ベンジルオキシ)-2-ニトロアニリン (1.0 g, 2.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (91 mg, 0.1 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1',1'-ビフェニル (95 mg, 0.2 mmol)、リン酸三カリウム (849 mg, 4.0 mmol) をトルエン (10 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 °C で終夜攪拌した。放冷した後に、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、セライトパッドを用いてろ過した後に、ろ液を濃縮した。残渣をトルエンを用いて洗浄したところ、黄色固体 (700 mg, 収率 53%) が得られた。得られた固体をエタノール (40 mL)-水 (10 mL) に懸濁させた後に、還元鉄 (2.2 g, 40 mmol)、塩化アンモニウム (2.1 g, 40 mmol) を加え 90 °C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、酢酸エチルを加えた後に、セライトパッドを用いてろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、重曹水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製したところ、表題化合物を淡黄色固体 (580 mg, 収率 87%) として得た。

MS m/z 634 (M + H)⁺.

【0416】

参考例 78 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0417】

[(3S)-6-{{(3S)-7-{{2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (317 mg, 0.5 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶解させた後に、塩化プロパノイル (56 mg, 0.6 mmol) を加え、30 分間攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物に酢酸 (10 mL) を加え、90 で終夜攪拌した。酢酸を減圧下で留去した後に、重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。残留物にメタノール (10 mL)、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、100 mg) を加え、水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。触媒をセライトパッドを用いてろ過した後に、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製したところ、表題化合物を白色固体 (260 mg, 収率 89%) として得た。

10

MS m/z 582 (M + H)⁺.

【0418】

参考例 79 {(3S)-6-{{(3S)-7-[2-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0419】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (130 mg, 0.22 mmol)、メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (59 mg, 0.33 mmol)、炭酸カリウム (61 mg, 0.45 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁させ、80 で 2 時間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 20:80) で精製して、表題化合物 (95 mg, 収率 76%) を無色固体として得た。

20

30

MS m/z 664 (M + H)⁺.

【0420】

参考例 80 [(3S)-6-{{(3S)-7-{{2-エチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0421】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (130 mg, 0.22 mmol)、p-トルエンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (98 mg, 0.33 mmol)、炭酸カリウム (61 mg, 0.45 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁させ、80 で 2 時間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 20:80) で精製して、表題化合物 (110 mg, 収率 83%) を無色固体として得た。

40

MS m/z 702 (M + H)⁺.

【0422】

参考例 81 {(3S)-6-{{(3S)-7-[6-(ベンジルオキシ)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-

50

1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0423】

[(3S)-6-[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル(195 mg, 0.8 mmol)、5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロアニリン (400 mg, 0.8 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (37 mg, 0.04 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1',1'-ビフェニル (38 mg, 0.08 mmol)、リン酸三カリウム (340 mg, 1.6 mmol) をトルエン (5 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 で終夜攪拌した。放冷した後に、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30~20:80) で精製して、油状物 (640 mg) を得た。得られた化合物をエタノール (30 mL)、水 (5 mL) および酢酸 (5 mL) に懸濁させた後に、還元鉄 (440 mg, 7.8 mmol)、塩化カルシウム (870 mg, 7.8 mmol) を加え 60 で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、揮発性成分を減圧下で留去した後に酢酸エチルを加え抽出、重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50~0:100) で精製したところ、表題化合物を油状化合物 (210 mg, 収率 40%) として得た。

10

MS m/z 658 (M + H)⁺。

20

【0424】

参考例 8 2 {(3S)-6-[(3S)-7-[2-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0425】

{(3S)-6-[(3S)-7-[6-(ベンジルオキシ)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (210 mg, 0.40 mmol) にメタノール (20 mL)、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、50 mg) を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒をろ過した後に、ろ液を濃縮した。得られた残渣 (150 mg)、メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (59 mg, 0.33 mmol)、炭酸カリウム (61 mg, 0.45 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に懸濁させ、60 で 3 時間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30~0:100) で精製して、表題化合物 (150 mg, 収率 62%) を淡黄色固体として得た。

30

MS m/z 650 (M + H)⁺。

【0426】

参考例 8 3 2-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【0427】

2-クロロ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.57 g, 10.0 mmol) のピリジン (30 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.02 mL, 12.0 mmol) を滴下した後、室温まで昇温して 0.5 時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルで希釈後、1 規定塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100-25:75) で精製して、トリフルオロメタンスルホン酸 2-クロロ-3-ホルミルフェニル (2.65 g, 収率 92%) を無色油状物として得た。本品 (2.65 g, 9.18 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (1.65 g, 11.0 mmol) 及びリン酸三カリウム (3.90 g, 18.4 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) 及び水 (10 mL) の混合溶液に溶解させ、酢酸パラジウム(II) (62 mg, 0.275 mmol) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-

40

50

ジメトキシビフェニル (0.226 g, 0.551 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80 で 21 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100-15:85) で精製し、得られた固体を酢酸エチル - ヘプタンで洗浄して、無色結晶を (0.393 g) を得た。また、母液を分取HPLCで精製して、無色結晶 (0.292 g) を得た。合計 0.685 g (収率31%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.00 (6H, s), 7.13-7.18 (2H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.96 (1H, dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz), 10.58 (1H, d, $J = 0.8$ Hz)。

【0428】

参考例 8 4 2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド

【0429】

3-プロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.12 g, 5.57 mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸 (1.00 g, 6.69 mmol) 及びリン酸三カリウム (3.55 g, 16.7 mmol) のトルエン (30 mL) 及び水 (6 mL) 溶液に、酢酸パラジウム(II) (38 mg, 0.167 mmol) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.137 g, 0.334 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 で 17 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100-20:80) で精製して、表題化合物 (1.18 g、収率 94%) を茶色油状物として得た。

MS (ESI-) m/z 225 (M - H) $^+$ 。

【0430】

参考例 8 5 3-プロモ-2-メチル安息香酸メチル

【0431】

3-プロモ-2-メチル安息香酸 (3.23 g, 41.6 mmol) のメタノール (15 mL) 懸濁液に、濃硫酸 (1.60 mL, 30.0 mmol) を室温で滴下した後、反応液を 50 で 20 時間加熱した。反応液を減圧濃縮後、残留物をジエチルエーテルで希釈し、水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 0:100-25:75) で精製して、表題化合物 (3.20 g、収率 93%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.63 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.06-7.13 (1H, m), 7.67-7.75 (2H, m)。

【0432】

参考例 8 6 3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチル安息香酸メチル

【0433】

参考例 8 4 と同様にして、2-プロモ-3-メチル安息香酸メチル及び 1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから表題化合物を無色結晶として得た。収率 83%。

MS m/z 295 (M + H) $^+$ 。

【0434】

参考例 8 7 {3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルフェニル}メタノール

【0435】

3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチル安息香酸メチル (2.18 g, 7.41 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下、0 で 1.5 M 水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液 (14.8 mL, 22.2 mmol) を滴下し、16 時間かき混ぜた。反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物 (7.15 g, 22.2 mmol)

10

20

30

40

50

を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 10:90-50:50）で精製して、表題化合物（1.82 g、収率 92%）を無色油状物として得た。

MS m/z 267 (M + H)⁺。

【0436】

参考例 88 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0437】

{(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.548 g、1.40 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.713 g、2.81 mmol) 及び酢酸カリウム (0.482 g、4.91 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 溶液に、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (31 mg、0.042 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 で 15 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 5:95-40:60）で精製して、表題化合物を黄色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 438 (M + H)⁺。

【0438】

参考例 89 5-ブromo-4,6-ジメチルピリミジン-2-オール

【0439】

2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリミジン (13.5 g、109 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、N-ブromoスクシンイミド (20.3 g、114 mmol) を少量ずつ加え、室温で 3 日間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに懸濁させ、加熱した。懸濁液を冷却後ろ取り、エタノールで洗浄して、表題化合物 (11.9 g、収率 54%) を暗灰色結晶として得た。

MS m/z 203 (M + H)⁺。

【0440】

参考例 90 5-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン

【0441】

5-ブromo-4,6-ジメチルピリミジン-2-オール (2.03 g、10.0 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (3.05 g、20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (1.73 g、12.5 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 及び水 (3 mL) の混合溶液に加え、窒素雰囲気下、100 で 16 時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に酢酸エチル及び水を加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 0:100-20:80）で精製して、表題化合物 (0.516 g、収率 20%) を黄色油状物として得た。

MS m/z 253 (M + H)⁺。

【0442】

参考例 91 [4-(メトキシメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸

【0443】

WO2008/001931 にしたがって表題化合物を合成した。収率91%。

【0444】

参考例 92 4'-(メトキシメトキシ)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0445】

参考例 84 と同様にして、3-ブromo-2-メチル安息香酸メチル及び [4-(メトキシメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸から表題化合物を黄色油状物として得た。収率 94%

。

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.89 (6H, s), 2.19 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.80 (2H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 7.6, 1.5$ Hz)。

【0446】

参考例 9 3 4'-ヒドロキシ-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0447】

4'-(メトキシメトキシ)-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル (4.14 g、13.2 mmol) のメタノール(60 mL) 溶液に、5-10% 塩化水素/メタノール溶液 (6 mL) を滴下し、室温で 16 時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を飽和重曹水で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-40:60) で精製して、表題化合物 (3.40 g、収率 96%) を無色粘稠性油状物として得た。

MS m/z 271 ($M + H$)⁺。

【0448】

参考例 9 4 2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルボン酸メチル

【0449】

4'-ヒドロキシ-2,2',6'-トリメチルビフェニル-3-カルボン酸メチル (1.24 g、4.59 mmol) 及び W02008/001931 にしたがって合成した 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (1.41 g、4.82 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.761 g、5.50 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80 °C で 28 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 30:70-70:30) で精製して、表題化合物 (1.59 g、収率 89%) を無色油状物として得た。

MS m/z 391 ($M + H$)⁺。

【0450】

参考例 9 5 {2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メタノール

【0451】

参考例 8 7 と同様にして、2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-カルボン酸メチルから表題化合物を無色結晶として得た。収率 87%。

MS m/z 363 ($M + H$)⁺。

【0452】

参考例 9 6 3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロ安息香酸メチル

【0453】

3-プロモ-2-フルオロ安息香酸メチル (300 mg, 1.29 mmol) と (2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)ボロン酸 (402 mg, 2.57 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.29 mL, 2.58 mmol) のトルエン (6.5 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (47.3 mg, 0.0516 mmol) とジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシ)ビフェニル-2-イル)ホスファン (84.7 mg, 0.206 mmol) を加え、100 °C で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0~90:10) で精製して、表題化合物 (35.4 mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 7.22 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.39-7.50 (1H, m), 7.83-7.92 (1H, m)。

【0454】

参考例 9 7 [3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロフェニル]メタノール

【0455】

[3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロ]安息香酸メチル (354 mg, 1.29 mmol)

10

20

30

40

50

mol) のテトラヒドロフラン (6.5 mL) 溶液に、氷冷下、ジイソブチルアルミニウム水素化物 (1.5 M トルエン溶液、3.44 mL, 5.16 mmol) を加え、1 時間攪拌した。硫酸ナトリウム 10 水和物 (1.66 g, 5.16 mmol) をゆっくりと加え、30 分室温で攪拌した後、不溶物をろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 67:33) で精製して、表題化合物 (311 mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.81 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.33 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.64 (1H, s), 7.11-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, td, J = 7.1, 2.1 Hz)。

【0456】

参考例 98 3-{[2-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル

【0457】

N-(2-アミノフェニル)アセトアミド (750 mg, 5.0 mmol)、3-ブromo-2-メチル安息香酸メチル (1.1 g, 5.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (230 mg, 0.25 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (290 mg, 0.5 mmol)、炭酸セシウム (3.2 g, 10 mmol) をトルエン (25 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 で 4 時間攪拌した。放冷した後に、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 20:80) で精製したところ、表題化合物が淡黄色固体 (410 mg、収率 27%) として得られた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.05 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.85-7.42 (8H, m), 9.60 (1H, s)。

【0458】

参考例 99 [2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]メタノール

【0459】

3-{[2-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル (410 mg, 1.37 mmol) を酢酸 (15 mL) に溶解させ、100 で終夜攪拌した。放冷した後に、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解させた後に、0 で水素化アルミニウムリチウム (6.9 mmol, 260 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。硫酸ナトリウム 10 水和物を加えた後に、酢酸エチルを加え、セライトパッドを用いてろ過した。ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 20:80) で精製し、表題化合物 (300 mg、収率 86%) を無色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.77 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.29 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.10-7.31 (3H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 7.2 Hz)。

【0460】

参考例 100 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0461】

[2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)フェニル]メタノール (150 mg, 0.6 mmol)、[(3S)-6-{[2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (280 mg, 0.72 mmol) ならびにトリフェニルホスフィン (240 mg, 0.9 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に 2.2 M アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (0.41 mL, 0.9 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後に、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ

10

20

30

40

50

サン:酢酸エチル = 50:50~0:100) で精製して、表題化合物 (350 mg, 収率 93%) を固体として得た。

MS m/z 627 (M + H)⁺。

【0462】

参考例 101 2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル

【0463】

2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル

【0464】

4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (830 mg, 5.0 mmol) ならびに酢酸 (300 mg, 5.0 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に溶解させた後に、o-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩 (2.3 g, 6.0 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.3 g, 10 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50~0:100) で精製したところ、油状物 (1.6 g) が得られた。この生成物、3-プロモ-2-メチル安息香酸メチル (1.1 g, 5.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (230 mg, 0.25 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (290 mg, 0.5 mmol)、炭酸セシウム (3.2 g, 10 mmol) をトルエン (50 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 °C で終夜攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出し、抽出液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。揮発性成分を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50~0:100) で精製したところ、2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル (140 mg, 収率 40%) ならびに 2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル (140 mg, 収率 40%) がそれぞれ淡黄色オイルとして得られた。

2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.02 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.54-7.64 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 7.7, 1.3 Hz)。

2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.02 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.72 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.00-8.08 (2H, m)。

【0465】

参考例 102 3-{[2-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ}-2-フルオロ安息香酸メチル

【0466】

参考例 98 と同様にして、3-プロモ-2-フルオロ安息香酸メチル (1.17 g, 5.0 mmol) より表題化合物 (180 mg, 収率 12%) を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.03 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.00-7.29 (6H, m), 7.44-7.51 (2H, m), 9.65 (1H, s)。

【0467】

参考例 103 2-フルオロ-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)安息香酸メチル

【0468】

3-{[2-(アセチルアミノ)フェニル]アミノ}-2-フルオロ安息香酸メチル (180mg, 0.6 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液を 100 °C で終夜攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後

10

20

30

40

50

に、重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 50:50 ~ 0:100）で精製したところ、表題化合物（130 mg, 収率 76%）が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.49 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.40-7.48 (1H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.10-8.18 (1H, m)。

【0469】

参考例 104 3-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0470】

2-ブromo-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン(1.32 g, 6.0 mmol)、3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル(826 mg, 5.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(230 mg, 0.25 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)ジフェニルエーテル(269 mg, 0.5 mmol)、リン酸三カリウム(3.2 g, 15 mmol)をトルエン(25 mL)に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、110 で3時間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40）で精製したところ、表題化合物(1.4 g, 収率 77%)が淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.34 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.16 (1H, dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz), 6.68 (1H, ddd, $J = 9.7, 7.3, 2.8$ Hz), 7.31-7.86 (3H, m), 8.26 (1H, dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz), 9.60 (1H, s)。

【0471】

参考例 105 3-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0472】

3-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(1.4 g, 4.6 mmol)をメタノール(50 mL)に懸濁させた後に、酸化白金(227 mg, 1 mmol)を加え、水素雰囲気下、室温で終夜間攪拌した。酸化白金を、セライトパッドを用いてろ過した後に、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 30:70）で精製したところ、表題化合物(880 mg, 収率 69%)が、淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.32 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 10.5, 2.8$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz), 6.66-6.75 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.26 (1H, m)。

【0473】

参考例 106 3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

【0474】

3-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(880 mg, 3.20 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(20 mL)溶液に、アセチルクロリド(299 mg, 3.81 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物を酢酸(20 mL)中に溶解させ、得られた溶液を120 で2日間攪拌した。放冷後、減圧下で揮発性成分を留去し、得られた残渣を重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物(850 mg, 収率 89%)が固体として得られた。

MS m/z 299 ($M + H$)⁺。

【0475】

参考例 107 3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0476】

10

20

30

40

50

1-ブロモ-2-ニトロベンゼン (15.0 g, 74.2 mmol)、3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (11.2 g, 67.5 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (2.47 g, 2.7 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)ジフェニルエーテル (2.90 g, 5.4 mmol)、リン酸三カリウム (43 g, 203 mmol) をトルエン (300 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 °C で終夜攪拌した。放冷した後に、酢酸エチル - ヘキサン (1:1) 溶液で希釈し、シリカパッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮して得られた残渣をメタノール (300 mL) 中に懸濁させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、5000 mg) を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒をセライトパッドを用いてろ過した後に、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 40:60) で精製したところ、表題化合物 (18.4 g, 収率 96%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.50-6.62 (3H, m), 6.72-6.82 (2H, m), 6.83-6.91 (1H, m), 7.00-7.11 (2H, m)。

【0477】

参考例 108 3-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル
【0478】

3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (513 mg, 2.0 mmol) ならびにテトラエトキシメタン (1.15 g, 6.0 mmol) を酢酸 (10 mL) 中、60 °C で 1 時間攪拌した。放冷した後に、揮発性成分を減圧下で留去した後に、重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 40:60) で精製したところ、表題化合物 (460 mg, 収率 74%) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.10 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.46-4.64 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.13-7.21 (1H, m), 7.53 (2H, dd, J = 10.0, 7.8 Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m)。

【0479】

参考例 109 3-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル
【0480】

参考例 107 と同様に、1-ブロモ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼンを用いて表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.34 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.8 Hz), 6.33-6.41 (2H, m), 6.45 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.94-7.02 (2H, m)。

【0481】

参考例 110 3-[(2-アミノ-4-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル
【0482】

参考例 107 と同様に、1-ブロモ-4-メチル-2-ニトロベンゼンを用いて表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.67 (2H, br s), 6.36 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz), 6.44-6.52 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.96-7.05 (2H, m)。

【0483】

参考例 111 3-[(2-アミノ-6-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル
【0484】

参考例 107 と同様に、1-ブロモ-6-メチル-2-ニトロベンゼンを用いて表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.97 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.09-6.15 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.86-6.95 (3H, m)。

【0485】

10

20

30

40

50

参考例 1 1 2 3-[(2-アミノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル
【0486】

参考例 1 0 7 と同様にして、1-ブロモ-3-メチル-2-ニトロベンゼンを用いて表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.13 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.46-6.54 (2H, m), 6.61 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.97-7.09 (2H, m)。

【0487】

参考例 1 1 3 3-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル
【0488】

10

参考例 1 0 7 と同様にして、芳香族ハロゲン化物として 2-ヨード-4-メトキシ-1-ニトロベンゼンを用いて表題化合物 (収率 79%) を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.33 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.45-6.50 (1H, m), 6.60-6.73 (3H, m), 7.04-7.16 (2H, m)。

【0489】

参考例 1 1 4 3-(6-メトキシ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル
【0490】

3-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (573 mg, 2 mmol) の酢酸 (10 mL)-無水酢酸 (5 mL) 溶液を 100 で終夜攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80:20 ~ 20:80) で精製したところ、表題化合物 (620 mg, 収率 99%) を油状物として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.04 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.81-6.86 (1H, m), 7.50-7.67 (3H, m), 8.02 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz)。

【0491】

参考例 1 1 5 3-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル
【0492】

30

参考例 1 0 7 , 1 1 4 と同様にして表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.49-7.66 (3H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz)。

【0493】

参考例 1 1 6 3-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチル安息香酸メチル
【0494】

40

3-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (1.15 g, 4.0 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 mL) に懸濁させた後に、無水トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、60 で 2 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (1.5 g, 収率 ~ 100%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.00 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56-7.63 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

【0495】

50

参考例 1 1 7 2-メチル-3-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)安息香酸メチル

【0496】

3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(1.02 g, 4.0 mmol) ならびにジ-1H-イミダゾール-1-イルメタンチオン (1.07 g, 6.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) 中に混合し、室温で 1 時間攪拌した。重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~60:40)で精製したところ、表題化合物 (1.2 g, 収率 ~100%) を油状物として得た。

10

【0497】

参考例 1 1 8 2-メチル-3-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル

【0498】

2-メチル-3-(2-チオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)安息香酸メチル (298 mg, 1 mmol)、炭酸カリウム (276 mg, 2 mmol)、ヨウ化メチル (284 mg, 2 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁させ、60 で 1 時間攪拌した。放冷した後に、水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~40:60) で精製したところ、表題化合物 (290 mg, 収率 69%) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.03 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11-7.28 (2H, m), 7.53-7.69 (3H, m), 8.02 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz)。

【0499】

参考例 1 1 9 3-{2-[(4-クロロベンジル)スルファニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチル安息香酸メチル

【0500】

参考例 1 1 8 と同様の手法により、ハロゲン化アルキルとして1-(プロモメチル)-4-クロロベンゼンを用いて表題化合物 (収率 ~100%) を合成した。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51-4.66 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.51-7.63 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz)。

【0501】

参考例 1 2 0 2-メチル-3-[(2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ]フェニル)アミノ]安息香酸メチル

【0502】

3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(513 mg, 2.0 mmol)、(2S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (255 mg, 2.2 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (422 mg, 2.2 mmol) ならびに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (367 mg, 2.4 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中で混合し、室温で終夜攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80:20~20:80) で精製したところ、表題化合物 (610 mg, 収率 69%) を得られた。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.40-1.56 (1H, m), 1.64-1.87 (2H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.37 (3H, s), 3.36-3.45 (1H, m), 3.56-3.68 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.27-4.36 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.03-7.22 (6H, m), 7.89-7.98 (1H, m), 9.08 (1H, s)。

50

【0503】

参考例 1 2 1 2-メチル-3-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)安息香酸メチル

【0504】

3-[(2-アミノ-6-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (270 mg, 1 mmol) およびトリメトキシメタン (313 mg, 3 mmol) を酢酸 (10 mL) 中に混合し、60 で 3 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、重曹水を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~60:40) で精製したところ、表題化合物 (310 mg, 収率 ~100%) が得られた。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.86 (3H, s), 2.05 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.49-7.56 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.96-8.01 (1H, m), 8.23 (1H, s)。

10

【0505】

参考例 1 2 2 3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

【0506】

3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(541 mg, 2.0 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) に溶解させた後に、塩化プロパノイル (222 mg, 2.4 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物を酢酸 (20 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を 110 で終夜攪拌した。放冷後、揮発性成分を留去した後に、重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ表題化合物 (550 mg, 収率 94%) が固体として得られた。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.18-1.25 (3H, m), 1.98-2.01 (3H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.13-7.27 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz)。

20

【0507】

参考例 1 2 3 3-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチル安息香酸メチル

【0508】

3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(540 mg, 2.0 mmol)、メトキシ酢酸 (180 mg, 2.2 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (422 mg, 2.2 mmol) ならびに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (367 mg, 2.4 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に懸濁させ、室温で終夜攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~60:40) で精製したところ、油状物 (380 mg) が得られた。得られた化合物を酢酸 (10 mL) 中、110 で終夜攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した。残渣を重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ表題化合物 (250 mg, 収率 89%) が油状物として得られた。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.00 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.35-4.42 (1H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.21-7.33 (2H, m), 7.51-7.60 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 7.98-8.04 (1H, m)。

30

40

【0509】

参考例 1 2 4 3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

【0510】

N-(2-ブromo-4-クロロフェニル)プロパンアミド(788 mg, 3.0 mmol) ならびに3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (496 mg, 3.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニバラ

50

ジウム (110 mg, 0.12 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)ジフェニル エーテル (129 mg, 0.24 mmol)、リン酸三カリウム(1.91 g, 9.0 mmol) をトルエン (30 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、110 で 5 日間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 60:40) で精製し得られた固体を、酢酸 (10 mL) 中に溶解させ 110 で終夜攪拌した。その後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 40:60) で精製したところ、表題化合物を油状物 (360 mg, 収率 36%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.18-1.26 (3H, m), 2.01 (3H, s), 2.52-2.60 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz), 7.55-7.75 (3H, m), 8.02 (1H, s)。

【0511】

参考例 125 3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

【0512】

参考例 122 と同様に、3-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.62 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.96 (3H, s), 6.56 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.96-7.06 (1H, m), 7.37-7.52 (2H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz)。

MS m/z 313 ($M + H$)⁺。

【0513】

参考例 126 [3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メタノール

【0514】

3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル (10 g, 32 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (2.43 g, 64 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。硫酸ナトリウム 10 水和物を加えた後に、酢酸エチルを加え、セライトパッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮した残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 10:90) で精製したところ表題化合物 (7.9 g, 収率 87%) が油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.63 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.83 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.93-7.24 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.59-7.74 (2H, m)。

MS m/z 285 ($M + H$)⁺。

【0515】

参考例 127 3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒド

【0516】

[3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メタノール (6.8 g, 23.4 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液にデス-マーチン試薬 (12.2 g, 28.7 mmol) を 0 で加え、室温で 30 分間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 20:80) で精製し、表題化合物 (5.5 g, 収率 83%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.62 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 6.98-7.07 (1H, m), 7.47-7.54 (1H, m)

10

20

30

40

50

), 7.57-7.65 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 10.38 (1H, s)。

MS m/z 283 (M + H)⁺。

【0517】

参考例 128 {(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0518】

{(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (13.2 g, 33.8 mmol)、トリエチルアミン (6.8 g, 67.6 mmol) をテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解させた後に、トリフルオロ酢酸無水物 (852 mg, 40.6 mmol) を 0 で加え 1 時間攪拌した。反応液を重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。揮発性成分を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製したところ、表題化合物 (13.5 g, 収率 82%) が油状物として得られた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.20 (3H, s), 2.57-2.68 (1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.70-3.89 (1H, m), 4.21-4.33 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 9.2 Hz), 5.00 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.75 (1H, s), 7.00-7.12 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.2, 1.9 Hz)。

【0519】

参考例 129 {(3S)-6-[(3-{[2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ}-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0520】

{(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (4.08 g, 8.41 mmol)、3-(ベンジルオキシ)-2-ニトロアニリン (1.87 g, 7.65 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (347 mg, 0.38 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1',1'-ビフェニル (367 mg, 0.77 mmol)、リン酸三カリウム (3.25 g, 15.3 mmol) をトルエン (40 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 で終夜攪拌した。放冷した後に、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水を用いて洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 60:40) で精製したところ、油状物 (4.04 g, 収率 80%) が得られた。得られた油状物をエタノール (30 mL)-水 (5 mL)-酢酸 (5 mL) に懸濁させた後に、還元鉄 (3.43 g, 61.5 mmol)、塩化カルシウム (6.82 g, 61.5 mmol) を加え 70 で 2 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、酢酸エチルで抽出、重曹水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。揮発性成分を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したところ、表題化合物 (2.5 g, 収率 53 %) が油状物として得られた。

【0521】

参考例 130 [(3S)-6-{[3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0522】

{(3S)-6-[(3-{[2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニル]アミノ}-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.23 g, 2.0 mmol)、テトラエトキシメタン (883 mg, 6.0 mmol) を酢酸 (10 mL) 中に溶解し、60 で 2 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後、重曹水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を、無水硫酸マグネシウム

10

20

30

40

50

ムを用いて乾燥した後に揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣をメタノール (30 mL) に懸濁させた後にパラジウム - カーボン (300 mg) を加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。触媒を除去した後、ろ液を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80:20~20:80) で精製し、表題化合物 (810 mg, 収率 66%) を固体として得た。

【0523】

参考例 131 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0524】

{(3S)-6-[(3-{{2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)フェニル}}アミノ)-2-メチルベンジル}}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.23 g, 2.0 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) に溶解させた後に、塩化プロパノイル (222 mg, 2.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、重曹水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後に、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣に酢酸 (20 mL) を加え 90 で終夜攪拌した。その後、減圧下で揮発性成分を留去した後、重曹水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、有機層を、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。揮発性成分を減圧下で留去して得られた残渣をメタノール (40 mL) に懸濁させた後に、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水晶、200 mg) を加え、水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。触媒を除去した後、ろ液を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50~20:80) で精製し、表題化合物 (880 mg, 収率 78 %) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11-1.21 (3H, m), 1.49-1.55 (3H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.73-3.86 (1H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.64-6.71 (2H, m), 6.92 (1H, td, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.20-7.42 (4H, m), 9.75 (1H, s)。

【0525】

参考例 132 3-ブromo-2,4-ジメチルベンズアルデヒド

【0526】

2-ブromo-1,3-ジメチルベンゼン (5.00 g, 27.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、ジクロロ(メトキシ)メタン (2.69 mL, 29.7 mmol) と四塩化チタン (5.96 mL, 54.0 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を -78 でゆっくりと滴下した後、反応液を室温まで昇温し、4 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0~85:15) で精製して、表題化合物 (5.03 g, 収率87%) を無色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.50 (3H, s), 2.78 (3H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.22 (1H, s)。

【0527】

参考例 133 1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

【0528】

3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.314 g, 1.41 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (0.259 g, 1.70 mmol) および 18-クラウン-6 (74.7 mg, 0.283 mmol) のアセトニトリル (8 mL) 混合溶液を 2 時間加熱還流した。反応液を塩化アンモニウム溶液で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.428 g, 収率 100%) を

ベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.30 (12H, s), 2.33 (3H, s), 2.57 (3H, s), 7.13 (1H, t, $J = 59.1$ Hz)。

MS m/z 273 ($M + H$) $^+$ 。

【0529】

参考例 134 3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-2,4-ジメチルベンズアルデヒド

【0530】

実施例 184 と同様にして、3-プロモ-2,4-ジメチルベンズアルデヒドと8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エンから表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 86%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.92 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.24-2.37 (5H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 2.56 (3H, s), 4.01-4.07 (4H, m), 5.34-5.41 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 10.26 (1H, s)。

【0531】

参考例 135 3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,4-ジメチルベンズアルデヒド

【0532】

3-プロモ-2,4-ジメチルベンズアルデヒド (0.919 g, 4.31 mmol)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (0.865 g, 6.04 mmol) および炭酸セシウム (4.22 g, 12.9 mmol) のトルエン (7 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.158 g, 0.173 mmol) および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (0.215 g, 0.345 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、110 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 85:15) で精製して、表題化合物 (0.128 g、収率 11%) を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.80-1.89 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.08-3.26 (4H, m), 4.02 (4H, s), 7.13 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 10.23 (1H, s)。

MS m/z 276 ($M + H$) $^+$ 。

【0533】

参考例 136 2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル

【0534】

3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル(1.13 g, 4.40 mmol) のトリフルオロ酢酸(10 mL) とトリフルオロ酢酸無水物 (2 mL) の混合溶液を加熱還流下、16 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (1.44 g、収率98%) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.13 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.34-7.52 (4H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.09-8.16 (1H, m)。

MS m/z 335 ($M + H$) $^+$ 。

【0535】

参考例 137 2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンズアルデヒド

【0536】

2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル (1.44 g, 4.31 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に水素化ジイソブチルアル

10

20

30

40

50

ミニウムのトルエン溶液 (1.6 M、6.74 mL、10.8 mmol) を0 で滴下した。反応液を同温で 1.5 時間攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (3.48 g、10.8 mmol) をゆっくりと加え、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して、{2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}メタノールを無色油状物の粗生成物 (1.51 g) として得た。上で得られた {2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}メタノール (0.444 g、1.45 mmol) のアセトニトリル (7 mL) 溶液に0 で Dess-Martin 試薬 (0.738 g、1.74 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を室温で 40 分間攪拌した後、重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.296 g、収率 67%) を黄色の油状物として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.24 (3H, s), 6.94-7.02 (1H, m), 7.36-7.50 (2H, m), 7.54-7.67 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz), 10.39 (1H, s)。

MS m/z 305 ($M + H$)⁺。

【0537】

参考例 138 3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

【0538】

参考例 122 と同様にして、3-[(2-アミノフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルと塩化シクロプロパンカルボニルから表題化合物を紫色の油状物として得た。収率 95%。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.94-1.05 (2H, m), 1.25-1.35 (2H, m), 1.52-1.64 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11-7.29 (2H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz)。

MS m/z 307 ($M + H$)⁺。

【0539】

参考例 139 3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒド

【0540】

参考例 137 と同様にして、3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチルから表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 81% (2 工程)。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.95-1.06 (2H, m), 1.27-1.37 (2H, m), 1.50-1.62 (1H, m), 2.34 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12-7.21 (1H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.00-8.09 (1H, m), 10.41 (1H, s)。

MS m/z 277 ($M + H$)⁺。

【0541】

参考例 140 [(3S)-6-{[2-ホルミル-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0542】

40

WO2006/046593 に従って合成した 2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.14 g、3.69 mmol) および [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.765 g、3.69 mmol) を酢酸 (0.634 mL、11.1 mmol) およびアセトニトリル (16 mL) に溶解させ、0 で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.57 g、7.39 mmol) を加えて、0 で 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 67:33) で精製して、[(3S)-6-{[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.51 g) を黄色の油状物として得た。上で得られた [(3S)-6-{[2-(ジメトキシ

50

メチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.51 g, 3.01 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に、0 でトリエチルアミン(0.630 mL, 4.52 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物(0.511 mL, 3.62 mmol) を順次加えた。反応液を室温まで昇温し、4 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、[(3S)-6-{[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの粗生成物 (1.83 g) を黄色の油状物として得た。上で得られた [(3S)-6-{[2-(ジメトキシメチル)-3-(メトキシメトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.83 g, 3.07 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液にp-トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.817 g, 4.29 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を重曹水溶液と食塩水の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (1.53 g、収率81% (3 工程)) を橙色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.62 (1H, dd, J = 16.8, 9.0 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 16.6, 5.7 Hz), 3.73 (3H, s), 3.82-3.98 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 9.3, 6.5 Hz), 4.83 (1H, t, J = 9.2 Hz), 5.23 (2H, br s), 6.44 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.8, 0.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.97 (1H, s), 12.70 (1H, s)。

MS m/z 504 (M - H)⁻。

【0543】

参考例 141 [(3S)-6-{[3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0544】

[(3S)-6-{[2-ホルミル-3-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.53 g, 3.03 mmol) をメタノール(10 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、1.5 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 16 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (1.36 g、収率 91%) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.26 (1H, t, J = 7.2 Hz), 2.05 (3H, s), 2.59 (1H, dd, J = 16.3, 8.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16.7, 5.7 Hz), 3.71 (3H, s), 3.81-3.92 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.1, 6.4 Hz), 4.79 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.96 (2H, s), 6.41-6.50 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.16-7.28 (1H, m)。

【0545】

参考例 142 [(3S)-6-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0546】

[(3S)-6-{[3-ヒドロキシ-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.36 g, 2.77 mmol) のピリジン (8 mL) 溶液に、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.17 mL, 6.91 mmol) を滴下した。反応液を室温で 4 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に 1 M 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 M 塩酸水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35) で精製して、表題化合物 (1.53 g、収率89%) を淡黄色の油状物として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.19 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.80-3.96 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz), 4.81 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 5.02 (2H, br s), 6.40-6.48 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

MS m/z 622 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

【0547】

参考例 143 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【0548】

実施例 184 と同様にして、[(3S)-6-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ボロン酸から表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 100%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.82 (3H, s), 2.53-2.66 (1H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 3.52-3.60 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.80-3.95 (5H, m), 4.26-4.35 (1H, m), 4.80 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.89-5.10 (2H, m), 6.49-6.60 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21-7.29 (2H, m), 7.54 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 1.5$ Hz)。

20

MS m/z 638 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0549】

参考例 144 [(3S)-6-{[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0550】

実施例 184 と同様にして、[(3S)-6-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと (6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から表題化合物を無色の油状物として得た。収率 95%。

30

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.79 (3H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.71-2.82 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.81-3.95 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.26-4.36 (1H, m), 4.76-4.85 (1H, m), 4.91-5.10 (2H, m), 6.49-6.62 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.36 (2H, m), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)。

MS m/z 583 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【0551】

参考例 145 3-プロモ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【0552】

2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.81 g、15.1 mmol) のエタノール (30 mL) 溶液に臭素の水溶液 (1.89 M、8.00 mL、15.1 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (2.90 g、収率 73%) をベージュ色の固体として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.02-7.11 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.65-7.74 (1H, m), 8.17-8.24 (1H, m)。

【0553】

参考例 146 4-(5-プロモ-3-メチルピリジン-2-イル)モルホリン

【0554】

50

2,5-ジブromo-3-メチルピリジン (3.00 g、12.0 mmol) とモルホリン (15 mL) の混合溶液をマイクロウェーブを用いて 210 で 10 分間攪拌した。反応液を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (3.13 g、収率100%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.26 (3H, s), 3.08-3.17 (4H, m), 3.79-3.88 (4H, m), 7.53 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

【0555】

参考例 147 (5-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ボロン酸

【0556】

アルゴン雰囲気下、マグネシウム (0.324 g、13.4 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁溶液に 1,2-ジブromoエタン(0.2 mL) を滴下して、1 分間攪拌した後、4-(5-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル)モルホリン (3.12 g、12.1 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を 70 でゆっくりと滴下した。滴下が終了した後、反応液を 70 で 30 分間攪拌した。続いて、反応液を 0 に冷却し、ホウ酸トリメチル (2.03 mL、18.2 mmol) をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 1.5 時間攪拌した後、1 M 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた固体をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (2.04 g、収率 76%) を淡黄色の固体として得た。

MS m/z 223 ($M + H$)⁺。

【0557】

参考例 148 4-(5-ブromoピリジン-2-イル)モルホリン

【0558】

2,5-ジブromoピリジン (20.0 g、84.4 mmol)、モルホリン(106 mL) および酸化銅 (I) (0.181 g、1.23 mmol) の混合物をアルゴン雰囲気下、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄して、表題化合物 (15.9 g、収率 78%) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.36-3.50 (4H, m), 3.71-3.87 (4H, m), 6.53 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)。

MS m/z 243 ($M + H$)⁺。

【0559】

参考例 149 (6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ボロン酸

【0560】

参考例 147 と同様にして、4-(5-ブromoピリジン-2-イル)モルホリンから表題化合物を淡黄色の固体として得た。収率 59%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.41-3.54 (4H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78-7.93 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J = 1.3$ Hz)。

【0561】

参考例 150 4-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)モルホリン

【0562】

参考例 146 と同様にして、5-ブromo-2-クロロ-3-フルオロピリジンとモルホリンから表題化合物を白色の固体として得た。収率 80%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.42-3.50 (4H, m), 3.78-3.86 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz), 8.03-8.09 (1H, m)。

【0563】

参考例 151 (5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ボロン酸

【0564】

参考例 147 と同様にして、4-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)モルホリンから

10

20

30

40

50

表題化合物を茶色の固体として得た。収率 39%。

MS m/z 227 (M + H)⁺。

【 0 5 6 5 】

参考例 1 5 2 [(3S)-6-{[3-(5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 5 6 6 】

実施例 1 8 4 と同様にして、[(3S)-6-{[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-3-[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと (5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ボロン酸から表題化合物を淡黄色の油状物として得た。収率 72%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.04 (3H, s), 2.54-2.66 (1H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 3.51-3.61 (4H, m), 3.72 (3H, s), 3.81-3.92 (5H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 4.81 (1H, t, J = 9.2 Hz), 5.00 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, s)。

【 0 5 6 7 】

参考例 1 5 3 3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸エチル

【 0 5 6 8 】

3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸 (8.00 g、57.5 mmol) および濃硫酸 (4 mL) のエタノール (160 mL) およびトルエン (40 mL) 混合溶液をDean-Stark を用いて 16 時間加熱還流した。反応液を 1/4 程度まで減圧濃縮した後、重曹水をゆっくりと加え、反応液を塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (5.12 g、収率53%) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.34-7.46 (2H, m), 8.30 (1H, dd, J = 4.2, 1.9 Hz), 10.77 (1H, s)。

MS m/z 168 (M + H)⁺。

【 0 5 6 9 】

参考例 1 5 4 3-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸エチル

【 0 5 7 0 】

3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸エチル (5.12 g、30.6 mmol)、2-プロモプロピオン酸エチル (4.77 mL、36.8 mmol) および炭酸カリウム (8.47 g、61.3 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (80 mL) 混合溶液を 90 °C で 16 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (6.01 g、収率73%) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.68 (3H, d, J = 6.8 Hz), 4.17-4.26 (2H, m), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.77 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.31-7.39 (1H, m), 8.31-8.35 (1H, m)。

MS m/z 268 (M + H)⁺。

【 0 5 7 1 】

参考例 1 5 5 2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-オール

【 0 5 7 2 】

3-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソエトキシ)ピリジン-2-カルボン酸エチル (6.01 g、22.5 mmol) のトルエン (45 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (1.91 g、28.1 mmol) を加え、16 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水 (160 mL) で希釈し、酢酸を加えて酸性にした。続いて、飽和重曹水および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた固体をジイソプロピルエーテル - 酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (1.45 g、収

10

20

30

40

50

率 43%) を茶色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.54 (3H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz)。

【0573】

参考例 156 トリフルオロメタンスルホン酸 2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル

【0574】

2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-オール (0.483 g, 3.24 mmol) のピリジン (8 mL) 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.820 mL, 4.86 mmol) を 0 で滴下した。反応液を室温まで昇温し 16 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 65:35) で精製して、表題化合物 (0.466 g、収率 51%) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.58 (3H, s), 7.23-7.30 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz)。

MS m/z 282 ($M + H$)⁺。

【0575】

参考例 157 2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン

【0576】

水素化ナトリウム (60% 油性、6.68 g、0.167 mol) の 1,2-ジメトキシエタン (100 mL) 懸濁溶液に乳酸エチル (16.0 mL, 0.140 mol) を 0 で 20 分かけて滴下した。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、2-クロロニコチン酸エチル (10.0 g, 53.9 mmol) を室温で 10 分かけて加えた。反応液を 80 まで昇温し、16 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を水に溶解させ、トルエンで洗浄した後、酢酸を加えて、酸性条件下、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (4.50 g、収率 56%) を赤色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.60 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.13 (1H, dd), 8.04 (1H, dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J = 4.9, 2.3$ Hz)。

MS m/z 150 ($M + H$)⁺。

【0577】

参考例 158 酢酸2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル

【0578】

2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3(2H)-オン (4.50 g, 30.2 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) とメタノール (20 mL) の混合溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム (1.14 g, 30.2 mmol) を加え、同温で45 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、粗 2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-オール (3.30 g) を黄色の油状物として得た。上で得られた粗 2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-オール (3.30 g, 21.8 mmol) をピリジン (30 mL) に溶解させ、無水酢酸 (30 mL, 318 mmol) を室温で加えた。反応液を16 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (3.20 g、収率 55% (2 工程)) を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.44-1.56 (3H, m), 2.09 (3H, s), 4.76-4.90 (1H, m), 5.82-6.17 (1H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 8.16-8.23 (1H, m)。

MS m/z 194 ($M + H$)⁺。

【0579】

参考例 159 2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン

【0580】

酢酸 2-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル (3.13 g, 16.2 mmol) にポリリン酸 (30 g) を加え、100 で 16 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水をゆっくりと加え、続いて 28% アンモニア水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで

10

20

30

40

50

抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (2.15 g、収率 100%) を茶色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.49 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.38 (1H, q, $J = 1.1$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz)。

【0581】

参考例 160 3-ブromo-2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン

【0582】

2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン (0.504 g、3.79 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液を -15 に冷却し、臭素 (0.638 mL、13.3 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 6 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を 1 M 水酸化ナトリウムで希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (0.432 g、収率 54%) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.52 (3H, s), 7.22-7.29 (1H, m), 7.76 (1H, dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz)。

【0583】

参考例 161 {(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0584】

4-ブromoインダン-1-オン (1.00 g、4.74 mmol) および [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.03 g、4.97 mmol) のメタノール (10 mL)、酢酸 (1 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合溶液に 0 でボラン-2-ピコリン錯体 (0.640 g、5.69 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、1 M 塩酸水溶液と酢酸エチルを加え、30 分間攪拌した。続いて炭酸ナトリウムをゆっくりと加え、反応液を中性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (1.75 g、収率 92%) を淡黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.81-1.99 (1H, m), 2.48-2.66 (2H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz), 2.80-2.96 (1H, m), 2.96-3.13 (1H, m), 3.67-3.85 (4H, m), 3.94 (1H, br s), 4.24 (1H, dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.15-6.23 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

MS m/z 402 ($M + H$)⁺。

【0585】

参考例 162 {(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0586】

{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.75 g、4.35 mmol) とトリエチルアミン (0.910 mL、6.53 mmol) の混合溶液を 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸無水物 (0.738 mL、5.23 mmol) をゆっくりと滴下した。反応液を室温まで昇温した後、1.5 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (1.51 g、収率 70%) を黄色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.91-2.08 (1H, m), 2.55-2.83 (3H, m), 2.84-3.01 (1H, m), 3.02-3.18 (1H, m), 3.69-3.91 (4H, m), 4.31-4.43 (1H, m), 4.80-4.91 (1H, m), 5.13 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.33 (1H, s), 7.11 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.54-7.60 (1H, m), 9.50 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)。

10

20

30

40

50

【0587】

参考例 163 {(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの光学活性体 (A)

【0588】

{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.33 g) を分取 HPLC により分割して、表題化合物 (0.633 g、回収率 96%、鏡像体過剰率99.9%*d.e.*) を淡黄色の油状物として得た。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALCEL OJ (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: ヘキサン/イソプロピルアルコール (容積比: 90/10)

流速: 80 mL/min

検出: UV (254 nm)

温度: 30

保持時間: 7.6 min (面積比: 99.90%)

【0589】

参考例 164 {(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの光学活性体 (B)

【0590】

{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.33 g) を分取 HPLC により分割して、表題化合物 (0.609 g、回収率 92%、鏡像体過剰率99.9%*d.e.*) を淡黄色の油状物として得た。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALCEL OJ (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: ヘキサン/イソプロピルアルコール (容積比: 90/10)

流速: 80 mL/min

検出: UV (254 nm)

温度: 30

保持時間: 9.9 min (面積比: 99.90%)

【0591】

参考例 165 {(3S)-6-[[4-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0592】

{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.51 g、3.04 mmol)、5-フルオロ-2-ニトロアニリン (0.522 g、3.34 mmol) およびリン酸三カリウム (1.29 g、6.08 mmol) をトルエン (20 mL) に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.139 g、0.152 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (0.145 g、0.304 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、105 °C で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (1.64 g、収率94%) を茶色の非晶性粉末として得た。

MS *m/z* 572 (M - H)⁻。

【0593】

参考例 166 {(3S)-6-[[4-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 0 5 9 4 】

{(3S)-6-[[4-[(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.64 g、2.86 mmol) をメタノール (15 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させ、10% パラジウム - 炭素 (50% 含水品、0.4 g) を加えて水素雰囲気下 (風船圧)、室温で 4 時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して、表題化合物 (1.47 g、収率 95%) を紫色の非晶性粉末として得た。

MS m/z 544 (M + H)⁺。

【 0 5 9 5 】

参考例 1 6 7 [(3S)-6-[[4-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【 0 5 9 6 】

{(3S)-6-[[4-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.300 g、0.552 mmol) の酢酸 (4 mL) および無水酢酸 (2 mL) の混合溶液を 16 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、飽和重曹水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~0:100) で精製して、表題化合物 (0.315 g、収率 100%) を淡黄色の油状物として得た。

20

MS m/z 568 (M + H)⁺。

【 0 5 9 7 】

参考例 1 6 8 [(3S)-6-[[4-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 5 9 8 】

{(3S)-6-[[4-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.590 g、1.30 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液を 0 に冷却し、塩化プロピオニル (0.114 mL、1.30 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を室温で 5 時間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。続いて、残渣を酢酸 (8 mL) に溶解し、加熱還流下、16 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~20:80) で精製して、表題化合物 (0.617 mg、収率 98%) を淡赤色の非晶性粉末として得た。

30

MS m/z 582 (M + H)⁺。

【 0 5 9 9 】

参考例 1 6 9 [(3S)-6-[[4-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

40

【 0 6 0 0 】

{(3S)-6-[[4-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.567 g、1.04 mmol) およびテトラエトキシメタン (0.654 mL、3.13 mmol) を酢酸 (6 mL) に溶解し、60 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~50:50) で精製して、表題化合物 (0.553 g、収率 89%) を淡黄色の非晶性粉末として得た。

MS m/z 598 (M + H)⁺。

50

【0601】

参考例 170 3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

【0602】

参考例 168 と同様にして、3-[(2-アミノ-6-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルから表題化合物を紫色の油状物として得た。収率 82%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.82 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.54 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.95 (3H, s), 6.88-6.95 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.37-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 7.5, 1.9 Hz)。

MS m/z 309 (M + H)⁺。

【0603】

参考例 171 {(3S)-6-[[3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチルベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0604】

{(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.380 g、0.781 mmol)、5-フルオロピリジン-2-アミン (0.105 g、0.938 mmol) および炭酸セシウム (0.509 g、1.56 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (28.6 mg、0.0310 mmol) および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (36.2 mg、0.0630 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、105 °C で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35)、続いて分取 HPLC (水:アセトニトリル = 60:40 ~ 0:100) で精製して、表題化合物(0.243 g、収率 60%) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.00 (3H, s), 2.57 (1H, dd, J = 16.6, 8.7 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 16.6, 5.7 Hz), 3.71 (3H, s), 3.77-3.94 (1H, m), 4.28 (1H, dd, J = 9.4, 6.4 Hz), 4.78 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.99 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.38-6.57 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.01-7.16 (2H, m), 7.17-7.33 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 3.0 Hz)。

MS m/z 518 (M + H)⁺。

【0605】

参考例 172 3-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール

【0606】

5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール (1.50 g、10.1 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に臭素 (1.69 g、10.6 mmol) のジクロロメタン(3 mL) 溶液をゆっくりと滴下した。反応液を室温で 6 時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (1.95 g、収率85%) を淡黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.41 (3H, s), 6.82-6.95 (1H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 8.06 (1H, br s)。

【0607】

参考例 173 3-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-インドール

【0608】

3-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール (1.05 g、4.59 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (14 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、0.220 g、5.51 mmol) を 0 °C でゆっくりと加え、同温で 40 分間攪拌した後、さらに W02007/018314 に従って得られた 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (1.48 g、5.05

10

20

30

40

50

mmol) を 0 でゆっくりと加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~20:80) で精製して、表題化合物 (0.837 g、収率 55%) を赤色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.24-2.38 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.97 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.90-7.00 (1H, m), 7.12-7.27 (2H, m)。

MS m/z 348 ($M + H$)⁺。

【0609】

参考例 174 [(3S)-6-{{3-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-メチルベンジル}}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【0610】

{{(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (4.06 g、8.35 mmol)、(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)ボロン酸 (2.38 g、10.0 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (10.0 mL) およびトルエン (50 mL) の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.306 g、0.334 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.565 g、1.34 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~60:40) で精製して、表題化合物 (3.63 g、収率73%) を白色の非晶性粉末として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.70 (3H, s), 1.93 (6H, s), 2.56 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 15.9, 4.9$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.73-3.91 (9H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.02 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.48 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.11-7.23 (2H, m)。

MS m/z 599 ($M + H$)⁺。

【0611】

参考例 175 3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル

30

【0612】

3-[(2-アミノ-5-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (2.0 g、7.29 mmol) とテトラエチルオルトカーボネート (4.23 g、22 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液を 60 で 3 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~75:25) で精製して、表題化合物 (1.92 g、収率 80%) を油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.25 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.52-4.64 (2H, m), 6.51-6.54 (1H, m), 6.89-6.96 (1H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 8.00-8.03 (1H, m)。

MS m/z 329 ($M + H$)⁺。

【0613】

参考例 176 [3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メタノール

【0614】

水素化リチウムアルミニウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、4.5 mL、9.0 mmol) を 3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル (1

50

.92 g、5.83 mmol) の テトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に 0 で滴下し、0 で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮して、表題化合物 (1.80 g、収率 quant.) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.01 (3H, s), 3.00 (1H, br), 4.50-4.61 (2H, m), 4.80 (2H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 6.86-6.94 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.56-7.58 (1H, m)。

【 0 6 1 5 】

参考例 1 7 7 2-メチル-3-{{2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ}安息香酸メチル

10

【 0 6 1 6 】

1-ブロモ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (8.1 g、30 mmol)、3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (4.13 g、25 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (800 mg、0.87 mmol)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル (942 mg、1.75 mmol) およびりん酸三カリウム (15.9 g、75 mmol) のトルエン (100 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 30:70) で精製して、表題化合物 (8.0 g、収率90%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.47 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.74 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.52 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.55 (1H, s)。

20

【 0 6 1 7 】

参考例 1 7 8 3-{{2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ}-2-メチル安息香酸メチル

【 0 6 1 8 】

2-メチル-3-{{2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ}安息香酸メチル (8.0 g、22.5 mmol) とパラジウム - 炭素 (1.0 g) のメタノール (300 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮して、表題化合物 (7.3 g、収率 quant.) を固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.45 (3H, s), 3.78 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.28 (1H, s), 6.86-6.93 (2H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.43-7.46 (1H, m)。

【 0 6 1 9 】

参考例 1 7 9 2-メチル-3-{{2-{{(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル}アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ}安息香酸メチル

【 0 6 2 0 】

3-{{2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル}アミノ}-2-メチル安息香酸メチル (7.3 g、22.5 mmol) と (2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボン酸 (2.79 g、24 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (5.18 g、27 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和水 (4.13 g、27 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80:20 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (9.22 g、収率97%) を油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.75-1.84 (1H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.73-3.89 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.45-4.49 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.99-7.03 (2H, m), 7.14 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, s)。

【 0 6 2 1 】

50

参考例 180 2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}安息香酸メチル

【0622】

2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ}安息香酸メチル(9.22 g、21.8 mmol) とポリリン酸 (18 g) を 130 で17 分間攪拌した。反応容器を室温に冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~75:25) で精製して、表題化合物 (5.76 g、収率65%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.89-2.00 (1H, m), 2.12-2.17 (3H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.51-2.62 (1H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.79-4.91 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.38-7.56 (3H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.13 (1H, s)。

【0623】

参考例 181 (2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)メタノール

【0624】

水素化リチウムアルミニウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、8.5 mL、17 mmol) を 2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}安息香酸メチル (5.76 g、14.2 mmol) の テトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に 0 で滴下し、0 で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮して、表題化合物 (5.39 g、収率 quant.) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.83-2.02 (4H, m), 2.13-2.27 (2H, m), 2.30-2.56 (1H, m), 3.69-3.87 (3H, m), 4.76-4.88 (3H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.16-7.46 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.11 (1H, s)。

【0625】

参考例 182 2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンズアルデヒド

【0626】

(2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)メタノール (1.58 g、4.2 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 溶液に、デスマーチンペルヨージナン(2.0 g、4.7 mmol) を 0 で加え、0 で 0.5 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80:20~50:50) で精製して、表題化合物 (0.866 g、収率 55%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.91-2.00 (1H, m), 2.11-2.30 (5H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 4.82-4.94 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.46-7.67 (3H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 8.13 (1H, s), 10.36-10.38 (1H, m)。

【0627】

参考例 183 2-メチル-3-{2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル}アミノ}安息香酸メチル

【0628】

2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン (5.0 g、22.5 mmol)、3-ブromo-2-メチル安息香酸メチル (4.81 g、21 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (800 mg、0.87 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (834 mg、1.75 mmol) およびりん酸三カリウム (9.34 g、44 mmol) のトルエン (140 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧

10

20

30

40

50

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：酢酸エチル = 98:2 ~ 90:10）で精製して、表題化合物（8.19 g、収率quant.）を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.47 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.31-7.43 (2H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 9.33 (1H, s)。

【0629】

参考例184 3-{[2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル

【0630】

2-メチル-3-{[2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}安息香酸メチル（8.19 g、22.1 mmol）とパラジウム - 炭素（1.0 g）のメタノール（500 mL）懸濁液を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮して、表題化合物（7.25 g、収率 quant.）を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.46 (3H, s), 3.88 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.07 (1H, s), 6.57-6.61 (1H, m), 6.65-6.69 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.30-7.32 (1H, m)。

【0631】

参考例185 2-メチル-3-{[2-{[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}安息香酸メチル

【0632】

3-{[2-アミノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}-2-メチル安息香酸メチル（7.15 g、21 mmol）と(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボン酸（2.44 g、21 mmol）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（4.79 g、25 mmol）および1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物（3.83 g、25 mmol）のアセトニトリル（150 mL）溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 80:20 ~ 50:50）で精製して、表題化合物（8.1 g、収率88%）を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.56-1.67 (1H, m), 1.76-1.85 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.37-4.41 (1H, m), 5.60 (1H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.83 (1H, s)。

【0633】

参考例186 2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}安息香酸メチル

【0634】

2-メチル-3-{[2-{[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アミノ}安息香酸メチル（8.1 g、18.48 mmol）とポリリン酸（16 g）を130 で15分間攪拌した。反応容器を室温に冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 90:10 ~ 80:20）で精製して、表題化合物（6.81 g、収率88%）を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.89-2.00 (1H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.49-2.61 (1H, m), 3.74-3.91 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.75-4.88 (1H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.36-7.55 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.05-8.08 (1H, m)。

【0635】

参考例187 (2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)メタノール

【0636】

10

20

30

40

50

水素化リチウムアルミニウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、10 mL、20 mmol) を 2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}安息香酸メチル (6.83 g、16.2 mmol) の テトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に 0 で滴下し、0 で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮して、表題化合物 (5.55 g、収率 87%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.83-2.03 (4H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.82 (2H, s), 4.84-4.86 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.08-7.32 (2H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.73 (1H, s)。

【0637】

参考例 188 2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンズアルデヒド

【0638】

(2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}フェニル)メタノール (1.0 g、2.55 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、デスマーチンペルヨージナン (1.23 g、2.9 mmol) を 0 で加え、0 で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (0.530 g、収率 53%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.90-1.99 (1H, m), 2.11-2.30 (5H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 3.78-3.86 (2H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.48-7.67 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.03-8.07 (1H, m), 10.36-10.39 (1H, m)。

【0639】

参考例 189 3-[(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0640】

1-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロベンゼン (15 g、68.2 mmol)、3-アミノ-2-メチル安息香酸メチル (9.58 g、58 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (800 mg、0.87 mmol)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル (942 mg、1.75 mmol) およびりん酸三カリウム (38.2 g、180 mmol) のトルエン (200 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 85:15) で精製して、表題化合物 (18.4 g、収率 quant.) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.46 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 9.20 (1H, s)。

【0641】

参考例 190 3-[(2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0642】

3-[(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (18.4 g、60.5 mmol) とパラジウム-炭素 (0.5 g) のメタノール (700 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮して、表題化合物 (16.4 g、収率 99%) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.46 (3H, s), 3.89 (5H, s), 5.03 (1H, s), 6.39-6.57 (3H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.23-7.26 (1H, m)。

【0643】

参考例 191 3-[(4-フルオロ-2-{[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ

10

20

30

40

50

フェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0644】

3-[(2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (16.40 g、59.8 mmol)、(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボン酸 (6.97 g、60.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (13.8 g、72 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (11.0 g、72 mmol) のアセトニトリル (300 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 70:30) で精製して、表題化合物 (20.71 g、収率 93%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43-1.55 (1H, m), 1.70-1.79 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.15-2.77 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.25-3.32 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.34-4.38 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.49-6.51 (1H, m), 6.80-6.86 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 8.06-8.11 (1H, m), 8.95 (1H, br s)。

【0645】

参考例 192 3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチル安息香酸メチル

【0646】

3-[(4-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ)フェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (20.7 g、55.6 mmol) とポリリン酸 (41 g) を 130 で 20 分間攪拌した。反応器を室温に冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (11.5 g、収率59%) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.89-1.96 (1H, m), 2.04-2.23 (5H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 3.77-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.73-4.86 (1H, m), 6.77-6.82 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.37-7.55 (3H, m), 8.04-8.07 (1H, m)。

【0647】

参考例 193 3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンズアルデヒド

【0648】

水素化リチウムアルミニウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、17 mL、34 mmol) を 3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチル安息香酸メチル (11.54 g、32.6 mmol) のテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液に 0 で滴下し、0 で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮して、油状物を得た。

得られた油状物のアセトニトリル (300 mL) 溶液に、デスマーチンペルヨージナン (14.4 g、34 mmol) を 0 で加え、0 で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (6.78 g、収率64%、2 工程) を油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.83-1.98 (1H, m), 2.00-2.29 (5H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 3.72-3.85 (2H, m), 4.76-4.88 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.47-7.65 (3H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 10.35-10.39 (1H, m)。

【0649】

参考例 194 3-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0650】

1-ブロモ-4-クロロ-2-ニトロベンゼン (14.2 g、60.0 mmol)、3-アミノ-2-メチル安息

10

20

30

40

50

香酸メチル (8.26 g、50 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (1.6 g、1.74 mmol)、ビス(2-ジフェニルホスフィノフェニル)エーテル (1.88 g、3.48 mmol) およびりん酸三カリウム (31.8 g、150 mmol) のトルエン (200 mL) 懸濁液をアルゴン雰囲気下、105 で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (15.7 g、収率98%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.45 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.25-7.42 (3H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.29 (1H, br s)

。

【0651】

参考例 195 3-[(4-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}フェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル

【0652】

3-[(4-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (15.7 g、49.0 mmol)、還元鉄 (13.96 g、250.0 mmol) および塩化カルシウム (2.77 g、25.0 mmol) のエタノール (700 mL) と水 (85mL) 懸濁液を 95 で 7 時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮して、固体を得た。この固体を水で洗浄し、減圧乾燥し、固体(14.0 g) として得た。得られた固体 (14.0 g) と(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボン酸 (6.15 g、53.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (11.11 g、58 mmol) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物 (8.88 g、58 mmol) のアセトニトリル(200 mL) 溶液を室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 80:20) で精製して、表題化合物 (17.1 g、収率90%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.54-1.63 (1H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.48 (3H, s), 3.41-3.47 (1H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.36-4.41 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.67-6.70 (1H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.78 (1H, s)。

【0653】

参考例 196 3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチル安息香酸メチル

【0654】

3-[(4-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}フェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチル (17.1 g、44.0 mmol) とポリりん酸 (33 g) を 130 で 20 分間攪拌した。反応容器を室温に冷却した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 75:25) で精製して、表題化合物 (13.2 g、収率81%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.89-1.98 (1H, m), 2.10-2.24 (5H, m), 2.47-2.59 (1H, m), 3.76-3.91 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.74-4.87 (1H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.36-7.54 (2H, m), 7.80-7.81 (1H, m), 8.05-8.08 (1H, m)。

【0655】

参考例 197 3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンズアルデヒド

【0656】

水素化リチウムアルミニウム (2.0 M テトラヒドロフラン溶液、20 mL、40 mmol) を 3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチル安息香酸メチル (13.2 g、35.6 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に 0 で滴下し、0 で 0.5 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を 0 で加

10

20

30

40

50

え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、減圧濃縮して、固体を得た。

得られた固体のアセトニトリル(200 mL) 溶液に、デスマーチンペルヨージナン (15.3 g, 36 mmol) を 0 で加え、0 で 1 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~75:25) で精製して、表題化合物 (8.7 g、収率72%、2 工程) を固体として得た。

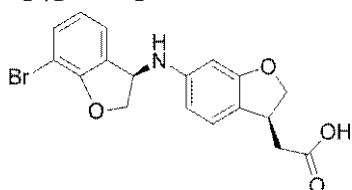
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.88-1.98 (1H, m), 2.09-2.27 (5H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.77-4.89 (1H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 7.17-7.27 (1H, m), 7.47-7.65 (2H, m), 7.82-7.83 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 10.35-10.38 (1H, m)。

【0657】

実施例 1 [(3S)-6-{[(3R)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0658】

【化43】



【0659】

[(3S)-6-{[(3R)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (60.0 mg, 0.120 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (360 μL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (48.8 mg、収率 100%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.61 (1H, dd, $J = 17.0, 9.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.72-3.86 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz), 4.68-4.84 (2H, m), 5.26 (1H, dd, $J = 7.2, 4.2$ Hz), 6.10-6.19 (2H, m), 6.80 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.34 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

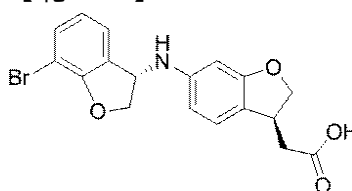
MS m/z 390 ($M + H$) $^+$ 。

【0660】

実施例 2 [(3S)-6-{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0661】

【化44】



【0662】

[(3S)-6-{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (60.0 mg, 0.120 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (360 μL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無

10

20

30

40

50

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (52.3 mg、収率 100%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.61 (1H, dd, $J = 17.0, 9.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 3.72-3.86 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 9.8, 4.2$ Hz), 4.69-4.85 (2H, m), 5.26 (1H, dd, $J = 7.4, 4.0$ Hz), 6.09-6.17 (2H, m), 6.81 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

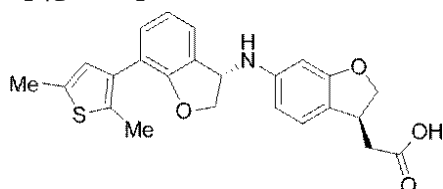
MS m/z 390 ($M + H$) $^+$ 。

【0663】

実施例3 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 10

【0664】

【化45】



【0665】

[(3S)-6-{{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (200 mg, 0.400 mmol)、(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)ボロン酸 (74.8 mg, 0.480 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.600 mL, 1.20 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.7 mg, 0.016 mmol) と ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファン (26.3 mg, 0.064 mmol) を加え、100 で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~70:30) で精製して、無色油状物 (230 mg) を得た。得られた油状物 (230 mg) のテトラヒドロフラン (2.7 mL) およびメタノール (1.35 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.30 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (114 mg、収率 61%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.37 (3H, br s), 2.44 (3H, br s), 2.53-2.72 (1H, m), 2.73-2.91 (1H, m), 3.79 (1H, br s), 4.20-4.35 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.73 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.20 (1H, br s), 6.14 (2H, br s), 6.74 (1H, br s), 6.86-7.11 (2H, m), 7.13-7.41 (2H, m)。

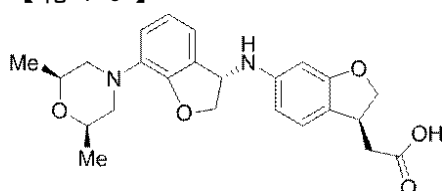
MS m/z 422 ($M + H$) $^+$ 。

【0666】

実施例4 [(3S)-6-((3S)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 40

【0667】

【化46】



【0668】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル} 50

酢酸メチル (168 mg, 0.315 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (945 μ L) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (89.7 mg、収率 67%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.19-1.27 (6H, m), 2.38 (2H, td, $J = 10.9, 4.0$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.40-3.54 (2H, m), 3.71-3.96 (3H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 9.5, 3.8$ Hz), 4.67-4.78 (2H, m), 5.13 (1H, dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz), 6.07-6.16 (2H, m), 6.76-6.82 (1H, m), 6.88 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.95-7.03 (2H, m)。

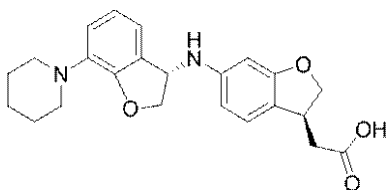
MS m/z 425 ($M + H$)⁺。

【0669】

実施例 5 [(3S)-6-{[(3S)-7-(ピペリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0670】

【化47】



【0671】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(ピペリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (67.5 mg, 0.134 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (401 μ L) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (32.2 mg、収率 61%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.51-1.63 (2H, m), 1.68-1.83 (4H, m), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 2.99-3.17 (4H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.3, 6.2$ Hz), 4.43 (1H, dd, $J = 9.5, 3.8$ Hz), 4.64-4.79 (2H, m), 5.13 (1H, dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz), 6.05-6.15 (2H, m), 6.78-6.92 (2H, m), 6.97 (2H, d, $J = 8.3$ Hz)。

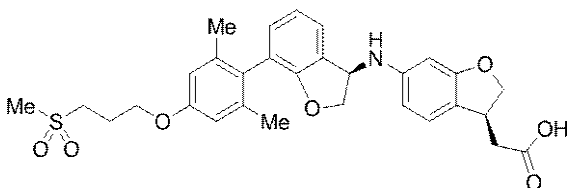
MS m/z 395 ($M + H$)⁺。

【0672】

実施例 6 [(3S)-6-{[(3R)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0673】

【化48】



【0674】

[(3S)-6-{[(3R)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (200 mg, 0.400 mmol)、WO2008/001931 にしたがって合成した {2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]

10

20

30

40

50

フェニル}ボロン酸 (229 mg, 0.800 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.600 mL, 1.2 mmol) のトルエン (1.3 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.7 mg, 0.016 mmol) とジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファン (26.3 mg, 0.064 mmol) を加え、100 °C で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、淡黄色油状物 (209 mg) を得た。得られた油状物 (209 mg) の酢酸エチル (1.7 mL) 溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (65%、120 mg, 0.453 mmol) を加え、0 °C で 30 分撹拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、無色油状物 (157 mg) を得た。得られた油状物 (157 mg) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) およびメタノール (0.75 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (714 µL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン-酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (111 mg、収率 50%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.27-2.41 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J = 16.7, 9.1 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 2.96 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.22-4.38 (2H, m), 4.67 (1H, dd, J = 9.7, 7.4 Hz), 4.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 7.2, 4.2 Hz), 6.10-6.20 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.94-7.06 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J = 6.8, 1.5 Hz)。

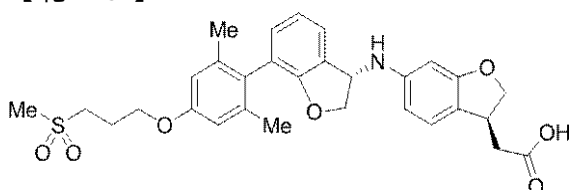
MS m/z 552 (M + H)⁺。

【0675】

実施例 7 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0676】

【化49】



【0677】

[(3S)-6-{[(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (2.00 g, 4.00 mmol)、{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}ボロン酸 (1.72 g, 6.00 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (6.00 mL, 12.0 mmol) のトルエン (13 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (147 mg, 0.160 mmol) とジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファン (263 mg, 0.640 mmol) を加え、100 °C で終夜撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、黄色油状物 (2.75 g) として得た。上記で得られた油状物 (2.75 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (65%、1.45 g, 5.46 mmol) を加え、0 °C で 1 時間撹拌した。その後反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、黄色固体 (1.59 g) を得た。得られた黄色固体 (1.59 g) のテトラヒドロフ

ラン (15 mL) およびメタノール(7.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(7.22 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると淡い黄色固体が得られた。これを酢酸エチル - ヘプタンから再結晶して、表題化合物 (1.16 g、収率 52%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.26-2.43 (2H, m), 2.61 (1H, dd, $J = 16.6, 9.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.19-3.33 (2H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.23-4.41 (2H, m), 4.63-4.83 (2H, m), 5.22 (1H, dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz), 6.10-6.23 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.94-7.09 (3H, m), 7.32-7.43 (1H, m)。

MS m/z 552 ($M + H$)⁺。

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}$ として

計算値: C, 65.32; H, 6.03; N, 2.54。

実験値: C, 65.13; H, 5.98; N, 2.29。

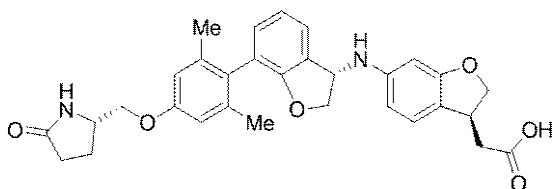
融点 169 。

【0678】

実施例 8 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2,6-ジメチル-4-{[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0679】

【化50】



【0680】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2,6-ジメチル-4-{[(2S)-5-オキソピロリジン-2-イル]メトキシ}フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (2.92 g, 4.58 mmol) のメタノール (23 mL)

溶液に炭酸カリウム (1.90 g, 13.7 mmol) を加え、50 で 3 時間撹拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮すると油状化合物が得られた。これをテトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (15 mL) に溶解させ 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (13.7 mL) を加え、50 で 2 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると白色固体が得られた。これをエタノール - 水から再結晶して、表題化合物 (1.63 g、収率 67%) を淡灰色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.81-2.13 (7H, m), 2.22-2.64 (4H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.68-3.90 (2H, m), 3.94-4.18 (2H, m), 4.19-4.37 (2H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.11-5.26 (1H, m), 6.02-6.16 (2H, m), 6.59-6.74 (2H, m), 6.89-7.06 (3H, m), 7.19-7.38 (2H, m)。

MS m/z 529 ($M + H$)⁺。

元素分析値 $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ として

計算値: C, 70.44; H, 6.10; N, 5.30。

実験値: C, 70.34; H, 6.12; N, 5.30。

融点 161 。

【0681】

実施例 9 [(3S)-6-{[(3S)-7-{4-[(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

10

20

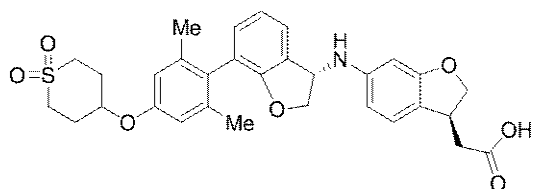
30

40

50

【0682】

【化51】



【0683】

[(3S)-6-{[(3S)-7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (6.00 g, 12.0 mmol)、
 [4-(メトキシメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]ボロン酸 (3.02 g, 14.4 mmol) 及び 2
 M 炭酸ナトリウム水溶液 (18.0 mL, 36.0 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液にアルゴン雰
 囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (439 mg, 0.480 mmol) とジ
 シクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファン (788 mg, 1.92 mmol)
 を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮
 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:酢酸エチル = 95:5~70:3
 0) で精製して、黄色油状物 (7.65 g)を得た。得られた油状物 (7.65 g) のメタノール (40 mL) 溶液に 10% 塩化水素含有メタノール溶液 (3.8 mL) を加え、40 で2時間かき
 混ぜた。反応液を飽和重曹水で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。
 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得
 られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎して白色固体 (6.47 g) を得た。得ら
 れた固体 (2.00 g)、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-オール (480 mg, 4.06 mmol) 及び
 トリフェニルホスフィン (1.26 g, 4.81 mmol) のテトラヒドロフラン (19 mL) 溶液にア
 ザジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、2.19 mL, 4.81 mmol) を加えた。室温で 2
 時間攪拌した後、アゾジカルボン酸ジエチル (2.19 mL) とトリフェニルホスフィン (1.
 26 g) を追加し、さらに 1 時間攪拌した。さらにアゾジカルボン酸ジエチル (2.19 mL)
 とトリフェニルホスフィン (1.26 g) を加え 10 分間攪拌した後に、反応液を減圧濃縮し
 、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~70:30)
 で精製して、白色固体 (1.86 g) を得た。得られた固体 (1.86 g) の酢酸エチル (15 mL)
 溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (65%、1.50 g, 5.65 mmol) を加え、室温で 3 時
 間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で
 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~30:70) で精製して、白色固体 (1.57 g)
 を得た。得られた固体 (1.57 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) およびメタノール (7.5
 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.01 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌
 した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽
 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると白色固体が
 得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルで粉碎した後、酢酸エチル - ヘプタンから再結晶
 して、表題化合物 (911 mg、収率 44%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.07 (6H, d, $J = 9.0$ Hz), 2.27-2.71 (5H, m), 2.81 (1H
 , dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 2.88-3.04 (2H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.74-3.88 (1H, m)
 , 4.23-4.42 (2H, m), 4.62-4.83 (3H, m), 5.17-5.31 (1H, m), 6.09-6.21 (2H, m), 6.
 69 (2H, s), 6.95-7.11 (3H, m), 7.32-7.44 (1H, m)。

MS m/z 564 ($M + H$) $^+$ 。

融点 176 。

【0684】

実施例 10 [(3S)-6-{[(3R)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0685】

10

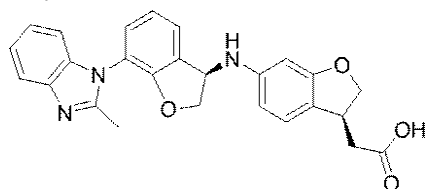
20

30

40

50

【化52】



【0686】

[(3S)-6-{[(3R)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (684 mg, 1.24 mmol) のテトラヒドロフラン (7.8 mL) およびメタノール (3.9 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.72 mL) を加え、50 で 1 時間 10
 攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (485 mg、収率 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.38-2.54 (4H, m), 2.60-2.77 (1H, m), 3.52-3.67 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz), 4.21-4.31 (1H, m), 4.57-4.67 (1H, m), 4.76-4.88 (1H, m), 5.34-5.45 (1H, m), 6.13-6.27 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.06-7.33 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 12.30 (1H, br s).

MS m/z 442 ($M + H$) $^+$.

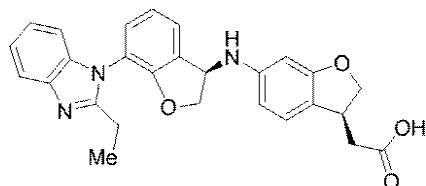
20

【0687】

実施例 11 [(3S)-6-{[(3R)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0688】

【化53】



【0689】

[(3S)-6-{[(3R)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (231 mg, 0.408 mmol) のテトラヒドロフラン (2.6 mL) およびメタノール (1.3 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.22 mL) を加え、50 で 1 時間 40
 攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (159 mg、収率 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (3H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.39-2.47 (1H, m), 2.60-2.77 (3H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz), 4.18-4.29 (1H, m), 4.62 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.73-4.84 (1H, m), 5.33-5.45 (1H, m), 6.15-6.27 (3H, m), 6.92-7.26 (5H, m), 7.41 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.61-7.67 (1H, m), 12.31 (1H, br s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22.

実験値: C, 71.32; H, 5.65; N, 9.07.

MS m/z 456 ($M + H$) $^+$.

【0690】

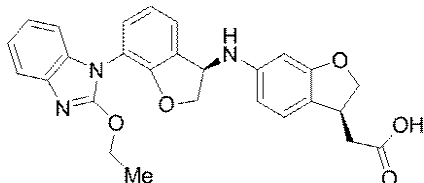
実施例 12 [(3S)-6-{[(3R)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒ

50

ドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0691】

【化54】



【0692】

[(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (284 mg, 0.489 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) およびメタノール (1.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.47 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (207 mg、収率 90%) を白色固体として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.38-2.47 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 16.6, 5.7 Hz), 3.55-3.68 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.18-4.28 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.71-4.90 (1 H, m), 5.32-5.43 (1H, m), 6.16-6.29 (3H, m), 6.90-7.03 (2H, m), 7.04-7.19 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.2 Hz), 12.33 (1H, br s)。

20

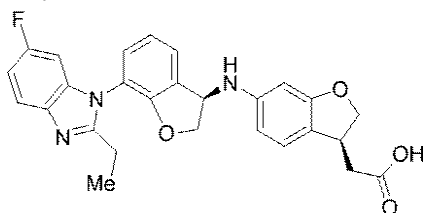
MS m/z 472 (M + H)⁺。

【0693】

実施例 13 [(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0694】

【化55】



30

【0695】

[(3S)-6-{{(3R)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(249 mg, 0.427 mmol) のテトラヒドロフラン (2.6 mL) およびメタノール (1.3 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.28 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (172 mg、収率 85%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (3H, q, J = 7.5 Hz), 2.39-2.49 (1H, m), 2.59-2.77 (3H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 4.62 (1H, td, J = 8.9, 1.5 Hz), 4.72-4.86 (1H, m), 5.33-5.44 (1H, m), 6.13-6.26 (3H, m), 6.79-6.90 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 7.9, 2.6 Hz), 7.01-7.17 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 4.9 Hz), 12.31 (1H, br s)。

50

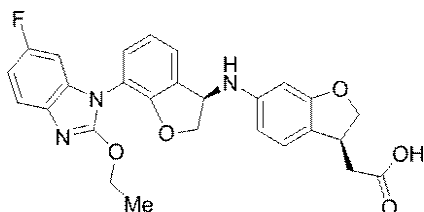
MS m/z 474 (M + H)⁺.

【0696】

実施例 14 [(3S)-6-{[(3R)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0697】

【化56】



10

【0698】

[(3S)-6-{[(3R)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(281 mg, 0.468 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) およびメタノール (1.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.40 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (193 mg、収率 84%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38-2.49 (1H, m), 2.66 (1H, dd, J = 16.6, 5.7 Hz), 3.54-3.69 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 4.18-4.35 (1H, m), 4.53 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.70-4.97 (1H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 6.13-6.31 (3H, m), 6.74-6.90 (1H, m), 6.93-7.03 (2H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 12.32 (1H, br s)。

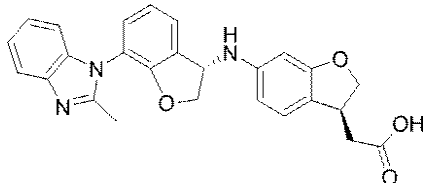
MS m/z 490 (M + H)⁺.

【0699】

実施例 15 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0700】

【化57】



30

【0701】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (647 mg, 1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (7.3 mL) およびメタノール (3.7 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.51 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸及び、10% クエン酸水溶液を加え、飽和重曹水で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (369 mg、収率 71%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.36-2.46 (4H, m), 2.66 (1H, dd, J = 16.2, 5.3 Hz), 3.52-3.70 (1H, m), 4.07-4.19 (1H, m), 4.19-4.32 (1H, m), 4.63 (1H, t, J = 8.9 Hz)

50

z), 4.74-4.88 (1H, m), 5.31-5.47 (1H, m), 6.11-6.28 (3H, m), 6.91-7.28 (5H, m), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.57-7.66 (1H, m), 12.32 (1H, br s)。

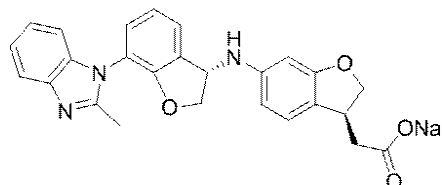
MS m/z 442 (M + H)⁺。

【0702】

実施例 16 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0703】

【化58】



【0704】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (369 mg、0.836 mol) の水 (4 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.836 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (286 mg、収率 74%) を淡茶色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.01 (1H, dd, J = 15.1, 10.2 Hz), 2.29-2.45 (4H, m), 3.49-3.65 (1H, m), 4.08 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.19-4.32 (1H, m), 4.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.80 (1H, q, J = 7.9 Hz), 5.32-5.44 (1H, m), 6.04-6.23 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.00-7.27 (4H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.58-7.67 (1H, m)。

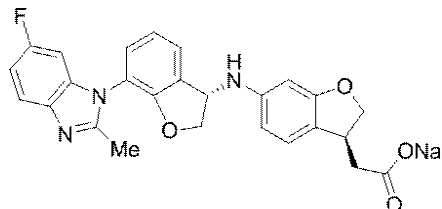
MS m/z 442 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【0705】

実施例 17 [(3S)-6-{[(3S)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0706】

【化59】



【0707】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (100 mg、0.218 mmol) の水 (1.1 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.218 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られ、これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (96.8 mg、収率 92%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.98 (1H, dd, J = 14.9, 10.0 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 2.40 (3H, d, J = 5.7 Hz), 3.47-3.65 (1H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J = 9.4, 4.5 Hz), 4.61 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.73-4.87 (1H, m), 5.30-5.44 (1H, m), 6.08 (1H, dd, J = 8.1, 6.6 Hz), 6.12-6.21 (2H, m), 6.81-6.98 (2H,

10

20

30

40

50

m), 7.00-7.17 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.7, 4.9 Hz)。

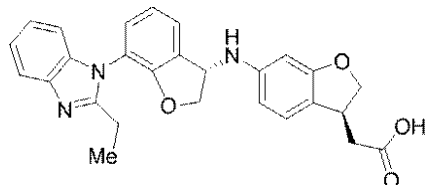
MS m/z 460 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【0708】

実施例18 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0709】

【化60】



10

【0710】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.303 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびメタノール (1.0 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.909 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (77.7 mg、収率 56%) を白色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (3H, q, J = 7.5 Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.59-2.79 (3H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.63 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.74-4.85 (1H, m), 5.32-5.46 (1H, m), 6.14-6.28 (3H, m), 6.92-7.26 (5H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.60-7.68 (1H, m), 12.31 (1H, br s)。

MS m/z 456 (M + H)⁺。

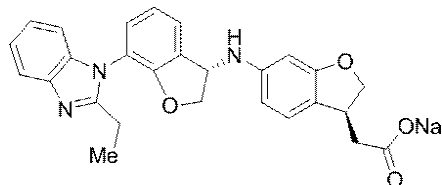
【0711】

実施例19 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

30

【0712】

【化61】



【0713】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (77.7 mg、0.171 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.171 mL) を加え、室温で撹拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られたため、これをアセトニトリルを用いて粉碎し、表題化合物 (61.9 mg、収率 76%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (3H, q, J = 7.8 Hz), 1.85-1.99 (1H, m), 2.20-2.33 (1H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 3.43-3.57 (1H, m), 4.01-4.11 (1H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.73-4.85 (1H, m), 5.32-5.44 (1H, m), 6.02-6.21 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.98-7.28 (4H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.2 Hz)

50

, 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

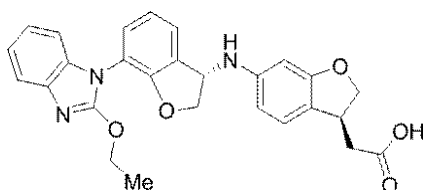
MS m/z 456 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【0714】

実施例 20 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0715】

【化62】



【0716】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (163 mg, 0.280 mmol) のテトラヒドロフラン (1.8 mL) およびメタノール (0.9 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.839 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (90.6 mg、収率 69%) を白色固体として得た。

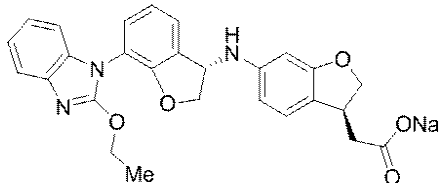
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 16.2, 5.7 Hz), 3.55-3.67 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 4.18-4.27 (1H, m), 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.62 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.74-4.88 (1H, m), 5.33-5.42 (1H, m), 6.16-6.26 (3H, m), 6.96 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.04-7.18 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.5 Hz), 12.34 (1H, br s)。
MS m/z 472 (M + H)⁺。

【0717】

実施例 21 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0718】

【化63】



【0719】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (90.6 mg、0.192 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.192 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られ、これをアセトニトリルを用いて粉碎し、表題化合物 (93.5 mg、収率 99%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.40 (3H, m), 1.91-2.09 (1H, m), 2.32 (1H, dd, J = 15.0, 4.7 Hz), 3.47-3.63 (1H, m), 4.07 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.17-4.30 (1H, m), 4.47-4.67 (3H, m), 4.70-4.89 (1H, m), 5.28-5.43 (1H, m), 6.01-6.23 (3H, m), 6.84-7.20 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz)。

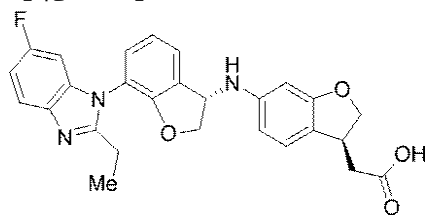
MS m/z 472 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【0720】

実施例 22 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0721】

【化64】



10

【0722】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(147 mg, 0.253 mmol) のテトラヒドロフラン (1.6 mL) およびメタノール (0.8 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.758 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (99.3 mg、収率 83%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.58-2.77 (3H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 4.12 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.20-4.29 (1H, m), 4.63 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.73-4.86 (1H, m), 5.32-5.44 (1H, m), 6.14-6.26 (3H, m), 6.79-6.89 (1H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 7.9, 2.6$ Hz), 7.01-7.17 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz), 12.31 (1H, br s)。

MS m/z 474 ($M + H$) $^+$ 。

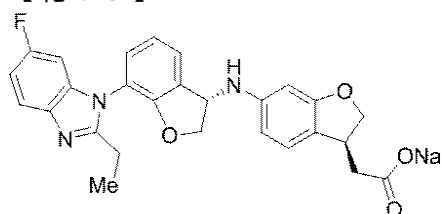
【0723】

実施例 23 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

30

【0724】

【化65】



40

【0725】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (93.8 mg, 0.198 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) およびアセトニトリル (2.0 mL) 混合溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.198 mL) を加え、室温で撹拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られ、これをアセトニトリルを用いて粉碎し、表題化合物 (87.3 mg、収率 89%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, q, $J = 7.7$ Hz), 1.96 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 15.0, 4.4$ Hz), 2.62-2.78 (2H, m), 3.46-3.62 (1H, m), 4.07 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.19-4.30 (1H, m), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.79 (1H,

50

q, $J = 9.3$ Hz), 5.30-5.43 (1H, m), 6.02-6.21 (3H, m), 6.78-6.97 (2H, m), 7.00-7.17 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.5, 4.7$ Hz)。

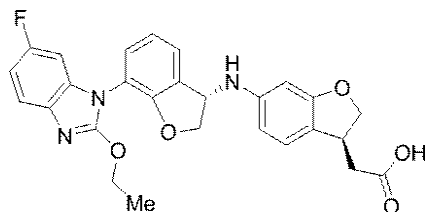
MS m/z 474 ($M + H$)⁺ (フリー体として)。

【0726】

実施例 2 4 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0727】

【化66】



10

【0728】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(2.49 g, 4.15 mmol) のテトラヒドロフラン (26 mL) およびメタノール (13 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (12.4 mL) を加え、50

で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (2.00 g、収率 99%) を淡桃色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.61-2.72 (1H, m), 3.54-3.69 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz), 4.25 (1H, br s), 4.53 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.63 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.70-4.97 (1H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 6.13-6.28 (3H, m), 6.82 (1H, br s), 6.92-7.05 (2H, m), 7.08 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.43-7.52 (2H, m), 12.32 (1H, br s)。

30

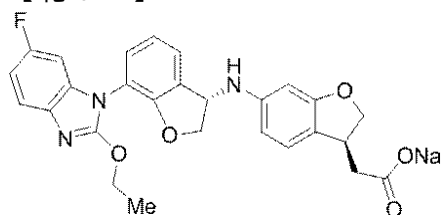
MS m/z 490 ($M + H$)⁺。

【0729】

実施例 2 5 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0730】

【化67】



40

【0731】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (1.70 g, 3.47 mmol) のテトラヒドロフラン (18 mL) およびアセトニトリル (18 mL) 混合溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.47 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られ、これをメタノール - アセトニトリルから再結晶して、表題化合物 (1.30 g、収率 73%) を白色固体として得た。

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.96 (1H, dd, $J = 15.1, 9.8$ Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 14.7, 4.9$ Hz), 3.44-3.63 (1H, m), 4.07 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.16-4.32 (1H, m), 4.47-4.66 (3H, m), 4.70-4.96 (1H, m), 5.30-5.41 (1H, m), 6.02-6.22 (3H, m), 6.74-7.13 (4H, m), 7.38 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.43-7.54 (2H, m)。

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{FNa}$ として

計算値: C, 63.40; H, 4.53; N, 8.22。

実験値: C, 63.28; H, 4.30; N, 8.19。

MS m/z 490 ($\text{M} + \text{H}$)⁺(フリー体として)。

融点 300 以上。

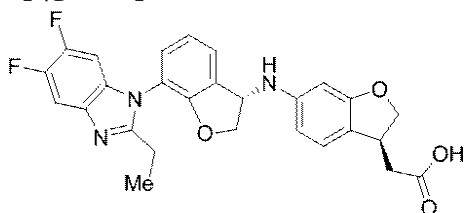
10

【0732】

実施例 26 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0733】

【化68】



20

【0734】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(130 mg, 0.215 mmol) のテトラヒドロフラン (1.4 mL) およびメタノール (0.7 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.646 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (89.1 mg、収率 84%) を白色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.19-1.29 (3H, m), 2.36-2.46 (1H, m), 2.58-2.79 (3H, m), 3.53-3.69 (1H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.63 (1H, td, $J = 9.1, 1.9$ Hz), 4.72-4.87 (1H, m), 5.32-5.44 (1H, m), 6.11-6.26 (3H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 8.0, 3.4$ Hz), 7.05-7.17 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 7.4, 2.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.67-7.78 (1H, m)。

MS m/z 492 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

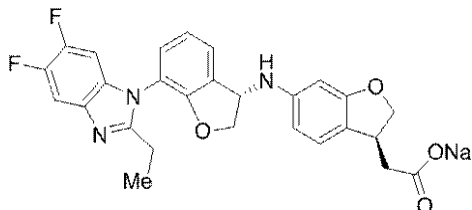
【0735】

実施例 27 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

40

【0736】

【化69】



【0737】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-

50

ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (89.1 mg, 0.181 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.181 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (82.2 mg、収率 88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.12-1.35 (3H, m), 1.90-2.06 (1H, m), 2.25-2.41 (1H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 3.49-3.65 (1H, m), 3.98-4.17 (1H, m), 4.18-4.36 (1H, m), 4.51-4.69 (1H, m), 4.71-4.90 (1H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 5.99-6.28 (3H, m), 6.88-7.01 (1H, m), 7.04-7.21 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.67-7.82 (1H, m)。

MS m/z 492 ($M + H$)⁺ (フリー体として)。

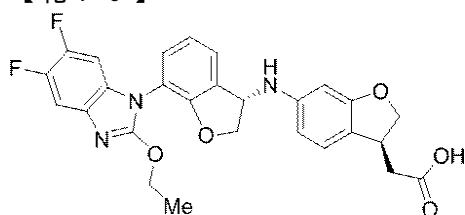
10

【0738】

実施例 28 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0739】

【化70】



20

【0740】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (98.6 mg, 0.160 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.479 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (100 mg、収率 100%) を淡紫色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.39-1.46 (4H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.75-2.86 (1H, m), 3.73-3.87 (1H, m), 4.29 (1H, dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz), 4.44 (1H, dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz), 4.60 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.71-4.84 (2H, m), 5.31 (1H, dd, $J = 7.2, 4.2$ Hz), 6.14-6.21 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz), 6.99-7.12 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 10.6, 7.2$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

MS m/z 508 ($M + H$)⁺。

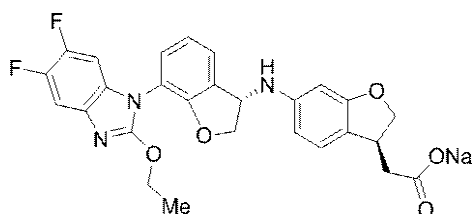
【0741】

実施例 29 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

40

【0742】

【化71】



【0743】

50

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エトキシ-5,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.160 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.160 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (80.9 mg、収率 95%) を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.98 (1H, dd, $J = 15.1, 9.8$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz), 3.46-3.62 (1H, m), 4.03-4.13 (1H, m), 4.17-4.36 (1H, m), 4.48-4.66 (3H, m), 4.68-4.94 (1H, m), 5.29-5.41 (1H, m), 5.98-6.23 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.01-7.15 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 11.1, 7.3$ Hz)。

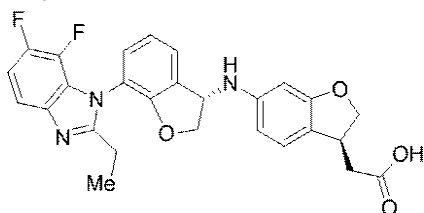
MS m/z 508 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【0744】

実施例 30 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0745】

【化72】



【0746】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (3.72 g, 6.19 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) およびメタノール (20 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (18.6 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (2.44 g、収率 80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.37-2.47 (1H, m), 2.57-2.71 (3H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 9.3, 5.5$ Hz), 4.62 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 4.86 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.33-5.45 (1H, m), 6.16-6.30 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.19-7.33 (1H, m), 7.42-7.57 (3H, m), 12.30 (1H, br s)。

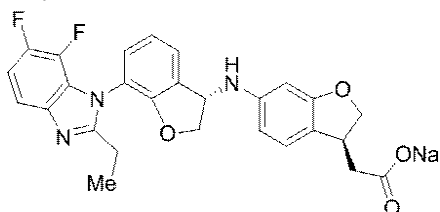
MS m/z 492 ($M + H$) $^+$ 。

【0747】

実施例 31 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0748】

【化73】



10

20

30

40

50

【 0 7 4 9 】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (2.00 g、4.07 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) およびアセトニトリル (30 mL) 混合溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.07 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られ、これをアセトニトリルを用いて粉碎した後、メタノール - アセトニトリルから再結晶して、表題化合物 (1.10 g、収率 53%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.93 (1H, dd, $J = 15.1, 10.2$ Hz), 2.27 (1H, dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.44-3.58 (1 H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.85 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.32-5.45 (1H, m), 6.07-6.21 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.20-7.32 (1H, m), 7.45-7.56 (3H, m)。

MS m/z 492 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_2\text{Na}$ として

計算値: C, 63.16; H, 4.32; N, 8.18。

実験値: C, 63.10; H, 4.33; N, 8.06。

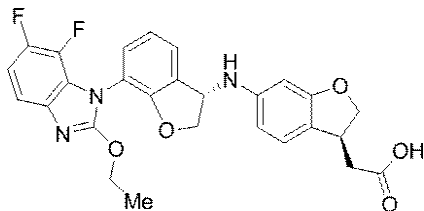
融点 300 以上。

【 0 7 5 0 】

実施例 3 2 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 7 5 1 】

【 化 7 4 】



【 0 7 5 2 】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.87 g, 3.02 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (9.07 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (1.35 g、収率 88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.33 (3H, td, $J = 7.1, 3.6$ Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 16.3, 8.7$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz), 3.52-3.68 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz), 4.16-4.29 (1H, m), 4.45-4.67 (3H, m), 4.74-4.90 (1H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 6.15-6.27 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.11-7.24 (1H, m), 7.26-7.33 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 12.11-12.49 (1H, m)。

MS m/z 508 ($M + H$) $^+$ 。

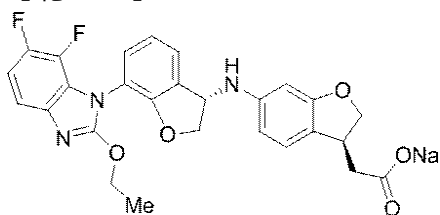
【 0 7 5 3 】

実施例 3 3 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-

イル]酢酸ナトリウム

【0754】

【化75】



【0755】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (1.10 g、2.17 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) およびアセトニトリル (15 mL) 混合溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.17 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られたため、アセトニトリルを用いて粉碎し、メタノール-アセトニトリルから再結晶して、表題化合物 (803 mg、収率 70%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (3H, td, J = 7.2, 3.4 Hz), 1.96 (1H, dd, J = 15.1, 9.8 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 3.45-3.60 (1H, m), 4.06 (1H, t, J = 8.1 Hz), 4.17-4.29 (1H, m), 4.46-4.65 (3H, m), 4.81 (1H, dt, J = 13.3, 8.6 Hz), 5.30-5.42 (1H, m), 6.06-6.21 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.11-7.25 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m)。

MS m/z 508 (M + H)⁺ (フリー体として)。

元素分析値 C₂₇H₂₂N₃O₅F₂Na として

計算値: C, 61.25; H, 4.19; N, 7.94。

実験値: C, 61.01; H, 4.25; N, 7.98。

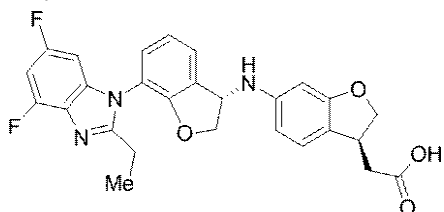
融点 300 以上。

【0756】

実施例 34 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0757】

【化76】



【0758】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (106 mg, 0.177 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.531 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (89.1 mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.31-1.41 (3H, m), 2.55-2.89 (4H, m), 3.74-3.89 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J = 9.3, 5.9 Hz), 4.37-4.49 (1H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.34 (1H, td, J = 7.5, 4.7 Hz), 6.13-6.21 (2H, m), 6.51-6.63 (1H, m), 6.76 (1H, td, J

10

20

30

40

50

= 10.0, 2.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.17 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

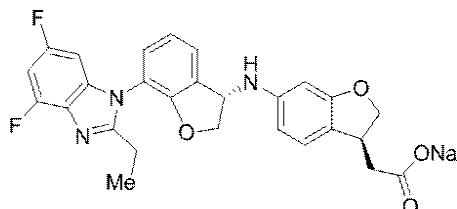
MS m/z 492 (M + H)⁺。

【0759】

実施例 35 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0760】

【化77】



10

【0761】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.177 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.177 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (76.1 mg、収率 84%) を白色固体として得た

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (3H, q, J = 7.7 Hz), 1.99 (1H, dd, J = 14.9, 10.0 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 15.1, 4.5 Hz), 2.64-2.80 (2H, m), 3.48-3.63 (1H, m), 4.08 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.20-4.31 (1H, m), 4.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.73-4.87 (1H, m), 5.31-5.44 (1H, m), 6.01-6.22 (3H, m), 6.70-6.82 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.03-7.18 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

MS m/z 492 (M + H)⁺ (フリー体として)。

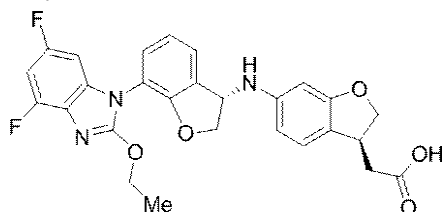
【0762】

実施例 36 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

30

【0763】

【化78】



40

【0764】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (2.04 g, 3.30 mmol) のテトラヒドロフラン (21 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (9.91 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (1.48 g、収率 88%) を淡桃色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38-2.47 (1H, m), 2.65 (

50

1H, dd, J = 16.3, 5.3 Hz), 3.55-3.69 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 4.17-4.32 (1H, m), 4.49-4.68 (3H, m), 4.70-4.98 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 6.14-6.30 (3H, m), 6.74 (1H, br s), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.14 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz), 12.32 (1H, br s)。

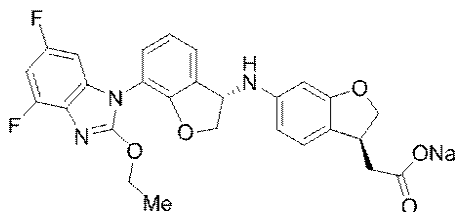
MS m/z 508 (M + H)⁺。

【 0 7 6 5 】

実施例 3 7 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 0 7 6 6 】

【 化 7 9 】



【 0 7 6 7 】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エトキシ-4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (1.48 g, 2.92 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) およびアセトニトリル (20 mL) 混合溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.92 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮すると固体が得られた。これをアセトニトリルを用いて粉碎しメタノール-アセトニトリルから再結晶して、表題化合物 (1.07 g、収率 69%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.97 (1H, dd, J = 15.0, 10.0 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 3.45-3.60 (1H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 4.18-4.33 (1H, m), 4.50-4.65 (3H, m), 4.70-4.94 (1H, m), 5.30-5.41 (1H, m), 6.01-6.22 (3H, m), 6.68-6.80 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

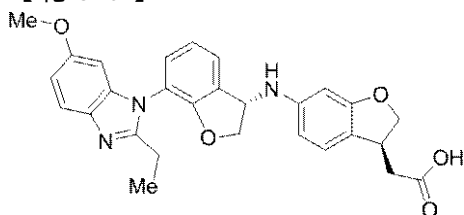
MS m/z 508 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【 0 7 6 8 】

実施例 3 8 [(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 7 6 9 】

【 化 8 0 】



【 0 7 7 0 】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (101 mg, 0.169 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.507 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮

10

20

30

40

50

して表題化合物 (86.0 mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.29-1.39 (3H, m), 2.55-2.89 (4H, m), 3.72-3.89 (4H, m), 4.30 (1H, dd, $J = 9.2, 6.2$ Hz), 4.36-4.47 (1H, m), 4.71-4.84 (2H, m), 5.27-5.39 (1H, m), 6.13-6.20 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 15.6, 2.4$ Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.07-7.16 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz)。

MS m/z 486 ($M + H$)⁺。

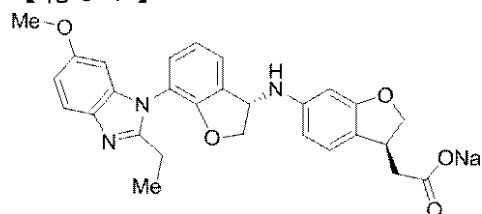
【0771】

実施例 39 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

10

【0772】

【化81】



【0773】

20

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2-エチル-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.169 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.169 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (63.8 mg、収率 74%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.16-1.28 (3H, m), 2.00 (1H, dd, $J = 15.1, 9.8$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz), 2.58-2.74 (2H, m), 3.46-3.62 (1H, m), 3.70 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.02-4.12 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 4.61 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.80 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.31-5.44 (1H, m), 6.07-6.22 (3H, m), 6.50 (1H, dd, $J = 17.7, 2.3$ Hz), 6.78-6.87 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.13 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.32-7.44 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)。

30

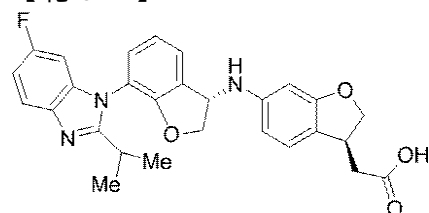
MS m/z 486 ($M + H$)⁺ (フリー体として)。

【0774】

実施例 40 [(3S)-6-{{(3S)-7-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0775】

【化82】



40

【0776】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (134 mg, 0.223 mmol) のテトラヒドロフラン (1.4 mL) およびメタノール (0.7 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.670 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して

50

、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (116 mg、収率 100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.21-1.41 (6H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 2.91-3.08 (1H, m), 3.74-3.89 (1H, m), 4.30 (1H, dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz), 4.36-4.47 (1H, m), 4.72-4.82 (2H, m), 5.29-5.39 (1H, m), 6.12-6.22 (2H, m), 6.65-6.78 (1H, m), 6.94-7.07 (2H, m), 7.07-7.16 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz)。

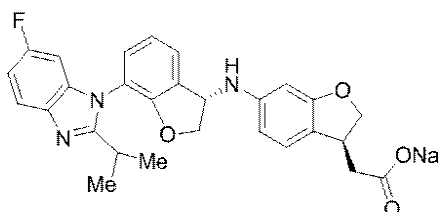
MS m/z 488 ($M + H$) $^+$ 。

【0777】

実施例 4 1 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0778】

【化83】



【0779】

[(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(プロパン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.223 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.238 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (93.3 mg、収率 82%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.14-1.30 (6H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 2.36 (1H, dd, $J = 15.1, 4.5$ Hz), 2.88-3.07 (1H, m), 3.33-3.44 (1H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.16-4.31 (1H, m), 4.62 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.70-4.86 (1H, m), 5.31-5.46 (1H, m), 6.04-6.23 (3H, m), 6.72-7.21 (4H, m), 7.42 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.5, 4.7$ Hz)。

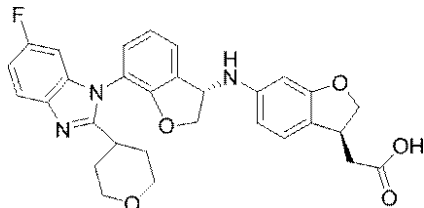
MS m/z 488 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【0780】

実施例 4 2 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0781】

【化84】



【0782】

{(3S)-6-[(3S)-7-[6-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (106 mg, 0.165 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.495 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、

10

20

30

40

50

蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (89.5 mg、収率 100%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.60-1.93 (4H, m), 2.25-2.46 (2H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.87-3.02 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 3.53-3.68 (1H, m), 3.82-3.96 (2H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.17-4.30 (1H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.71-4.87 (1H, m), 5.33-5.45 (1H, m), 6.10-6.28 (3H, m), 6.74-6.88 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02-7.19 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.63-7.73 (1H, m)。

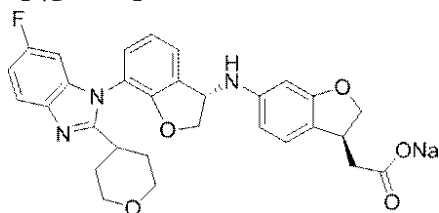
MS m/z 530 ($M + H$) $^+$ 。

【0783】

実施例 43 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0784】

【化85】



【0785】

[(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.165 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.165 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (78.0 mg、収率 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.70-2.05 (5H, m), 2.27-2.42 (2H, m), 2.82-3.05 (2H, m), 3.77-3.96 (2H, m), 3.98-4.14 (1H, m), 4.15-4.33 (1H, m), 4.50-4.67 (1H, m), 4.68-4.88 (1H, m), 5.28-5.45 (1H, m), 5.97-6.27 (3H, m), 6.71-6.99 (2H, m), 6.99-7.24 (2H, m), 7.36-7.60 (2H, m), 7.61-7.78 (1H, m)。

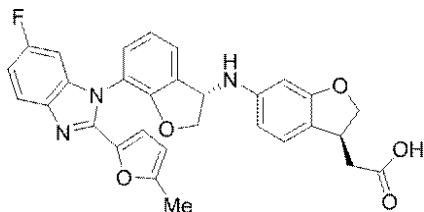
MS m/z 530 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【0786】

実施例 44 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0787】

【化86】



【0788】

{(3S)-6-[(3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (116 mg, 0.182 mmol) のテトラヒドロフラン (1.2 mL) およびメタノール (0.6 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5

10

20

30

40

50

45 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (99.7 mg、収率 100%) を淡黄色油状物として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.24-2.32 (3H, m), 2.32-2.46 (2H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 4.07-4.27 (2H, m), 4.56-4.86 (2H, m), 5.29-5.45 (1H, m), 6.09-6.25 (5H, m), 6.79-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.68-7.77 (1H, m)。

MS m/z 526 ($M + H$) $^+$ 。

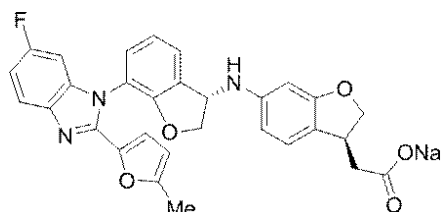
【0789】

実施例 45 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

10

【0790】

【化87】



20

【0791】

[(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルフラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.182 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.182 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (85.5 mg、収率 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.99 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz), 2.24-2.39 (4H, m), 3.48-3.63 (1H, m), 4.07 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.11-4.28 (1H, m), 4.54-4.86 (2H, m), 5.28-5.43 (1H, m), 6.06 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.10-6.24 (4H, m), 6.80-6.97 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.67-7.77 (1H, m)。

30

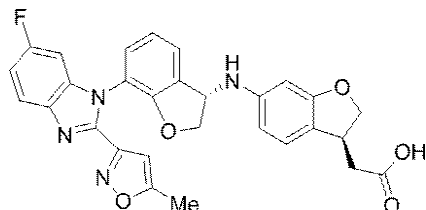
MS m/z 526 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【0792】

実施例 46 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0793】

【化88】



40

【0794】

{(3S)-6-[(3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (104 mg, 0.164 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.492 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後

50

、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物 (76.2 mg、収率 88%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.38-2.47 (4H, m), 2.58-2.76 (1H, m), 3.54-3.69 (1H, m), 4.08-4.25 (2H, m), 4.57-4.87 (2H, m), 5.30-5.41 (1H, m), 6.10-6.25 (3H, m), 6.65-6.72 (1H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.17-7.29 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.80-7.92 (1H, m)。

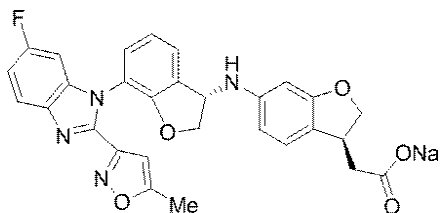
MS m/z 527 ($M + H$) $^+$ 。

【0795】

実施例 47 [(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0796】

【化89】



【0797】

[(3S)-6-((3S)-7-[6-フルオロ-2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (76.2 mg、0.145 mmol) の水 (1.0 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.145 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (68.1 mg、収率 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.33 (1H, dd, $J = 14.9, 4.7$ Hz), 2.45 (3H, s), 3.47-3.68 (2H, m), 3.97-4.27 (2H, m), 4.54-4.88 (2H, m), 5.26-5.43 (1H, m), 5.97-6.34 (3H, m), 6.62-6.77 (1H, m), 6.87-7.16 (3H, m), 7.17-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.83-7.98 (1H, m)。

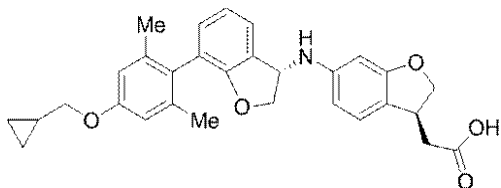
MS m/z 527 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【0798】

実施例 48 [(3S)-6-((3S)-7-[4-(シクロプロピルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0799】

【化90】



【0800】

参考例 10 を得る過程で得られた [(3S)-6-((3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの 0.20 M トルエン溶液 (500 μL 、100 μmol)、トリフェニルホスフィンの 0.40 M トルエン溶液 (500 μL 、200 μmol)、およびシクロプロパンメタノールの 0.30 M トルエン溶液 (500 μL 、150 μmol) を混合し、室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル (38 μL 、200 μmol) を添加したのち16 時間攪拌した

10

20

30

40

50

。酢酸エチル (3.5 mL) - 2% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) により、中和・抽出操作を行い、有機層を上層フェーズセップチューブ (和光純薬製) により分取した。溶媒を減圧下に留去して、残渣を DMSO - メタノール (1:1) (1 mL) に溶かし、分取 HPLC にて精製したのち、溶媒を留去することにより、アルキルオキシ中間体の精製物を得た。得られたアルキルオキシ中間体をテトラヒドロフラン - メタノール (1:1) (0.5 mL) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。1 M 塩化アンモニウム水溶液 (2.0 mL) を加え、更にメタノールを加えて残渣を完全に溶解し、分取 HPLC にて精製することにより表題化合物 (13.3 mg、収率 27%) を無色油状物として得た。

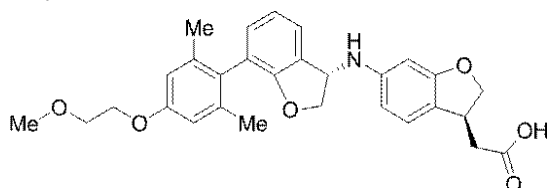
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.29-0.39 (2H, m), 0.57-0.73 (2H, m), 1.20-1.36 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.53-2.62 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.72-3.89 (3H, m), 4.21-4.40 (2H, m), 4.62-4.80 (2H, m), 5.17-5.29 (1H, m), 6.09-6.24 (2H, m), 6.68 (2H, s), 6.92-7.12 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)。
MS m/z 486 ($M + H$) $^+$ 。

【0801】

実施例 49 [(3S)-6-({(3S)-7-[4-(2-メトキシエトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0802】

【化91】



【0803】

実施例 48 と同様にして、参考例 10 を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 2-メトキシエタノールから表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.58 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.71-3.86 (3H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.21-4.39 (2H, m), 4.61-4.79 (2H, m), 5.17-5.25 (1H, m), 6.08-6.19 (2H, m), 6.70 (2H, s), 6.92-7.07 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)。

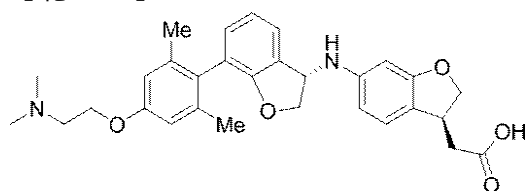
MS m/z 490 ($M + H$) $^+$ 。

【0804】

実施例 50 [(3S)-6-{{(3S)-7-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0805】

【化92】



【0806】

実施例 48 と同様にして、参考例 10 を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び N,N-ジメチルエタノールアミンから表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.38-2.93 (8H, m), 2.95-3.11 (2H, m), 3.68-3.88 (1H, m), 4.12-4.34 (4H, m), 4.61 (1H, dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.17 (1H, dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz), 6.00-6.13 (2H, m), 6.67 (2H, s), 6.91-7.05 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m)。

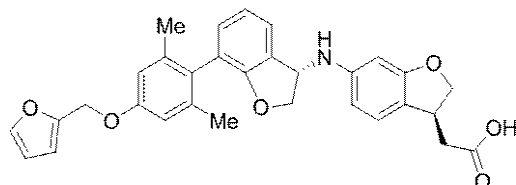
MS m/z 503 ($M + H$) $^+$ 。

【0807】

実施例 5 1 [(3S)-6-({(3S)-7-[4-(フラン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0808】

【化93】



【0809】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及びフルフリルアルコールから表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.51-2.65 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.72-3.87 (1H, m), 4.17-4.41 (2H, m), 4.61-4.81 (2H, m), 4.99 (2H, s), 5.22 (1H, dd, $J = 7.2, 4.2$ Hz), 6.11-6.18 (2H, m), 6.34-6.47 (2H, m), 6.76 (2H, s), 6.92-7.08 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.45 (1H, s)。

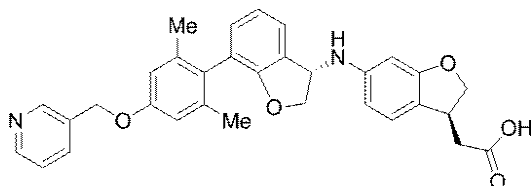
MS m/z 512 ($M + H$) $^+$ 。

【0810】

実施例 5 2 [(3S)-6-({(3S)-7-[2,6-ジメチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0811】

【化94】



【0812】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 3-ピリジンメタノールから表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.52-2.64 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.74-3.89 (1H, m), 4.22-4.39 (2H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.22 (1H, dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz), 6.10-6.20 (2H, m), 6.76 (2H, s), 6.93-7.07 (3H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)。

MS m/z 523 ($M + H$) $^+$ 。

【0813】

10

20

30

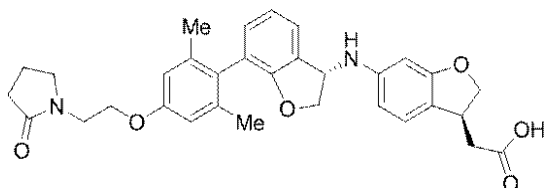
40

50

実施例 5 3 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0814】

【化95】



10

【0815】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドンから表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.98-2.10 (8H, m), 2.34-2.47 (2H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.73-3.86 (1H, m), 4.11 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.22-4.38 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 7.2, 4.2$ Hz), 6.09-6.19 (2H, m), 6.59-6.68 (2H, m), 6.92-7.06 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)。

20

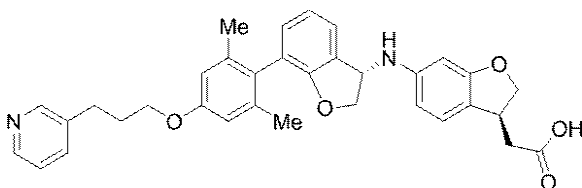
MS m/z 543 ($M + H$) $^+$ 。

【0816】

実施例 5 4 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(ピリジン-3-イル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0817】

【化96】



30

【0818】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 3-ピリジンプロパノールから表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.02-2.19 (8H, m), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.73-2.92 (3H, m), 3.72-3.90 (1H, m), 3.97 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.23-4.40 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz), 4.77 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz), 6.11-6.21 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.90-7.08 (3H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.44-8.57 (2H, m)。

40

MS m/z 551 ($M + H$) $^+$ 。

【0819】

実施例 5 5 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0820】

【 0 8 2 7 】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{[(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピペラジンから表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.40-2.57 (4H, m), 2.65-2.85 (9H, m), 2.89 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.69-3.88 (1H, m), 4.13 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.20-4.35 (2H, m), 4.64 (1H, dd, J = 9.5, 7.6 Hz), 4.76 (1H, t, J = 9.1 Hz), 5.20 (1H, dd, J = 7.0, 4.4 Hz), 6.06-6.18 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.90-7.06 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 5.3 Hz)。

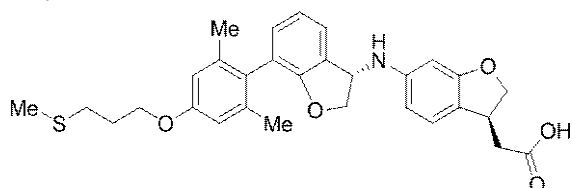
MS m/z 558 (M + H)⁺。

【 0 8 2 8 】

実施例 5 8 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルファニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 8 2 9 】

【 化 1 0 0 】



【 0 8 3 0 】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{[(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 3-(メチルメルカプト)プロパン-1-オールから表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.00-2.12 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.54-2.74 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.72-3.86 (1H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.20-4.38 (2H, m), 4.67 (1H, dd, J = 9.7, 7.4 Hz), 4.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 7.2, 4.2 Hz), 6.10-6.19 (2H, m), 6.68 (2H, s), 6.92-7.06 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 5.7 Hz)。

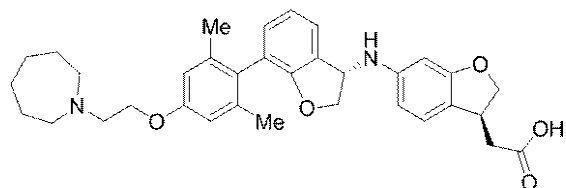
MS m/z 520 (M + H)⁺。

【 0 8 3 1 】

実施例 5 9 [(3S)-6-{[(3S)-7-{4-[2-(アゼパン-1-イル)エトキシ]-2,6-ジメチルフェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 8 3 2 】

【 化 1 0 1 】



【 0 8 3 3 】

実施例 4 8 と同様にして、参考例 1 0 を得る過程で得られた [(3S)-6-{[(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び N-(2-ヒドロキシエチル)ヘキサメチレンイミンから表題化合物を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.61-1.74 (4H, m), 1.76-1.91 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2

10

20

30

40

50

.05 (3H, s), 2.47 (1H, dd, J = 15.9, 9.1 Hz), 2.62-2.73 (1H, m), 3.09-3.18 (4H, m), 3.20-3.33 (2H, m), 3.71-3.86 (1H, m), 4.21-4.33 (4H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.3, 7.4 Hz), 4.74 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.17 (1H, dd, J = 6.6, 4.4 Hz), 5.99-6.13 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.88-7.04 (3H, m), 7.28-7.36 (1H, m)。

MS m/z 557 (M + H)⁺。

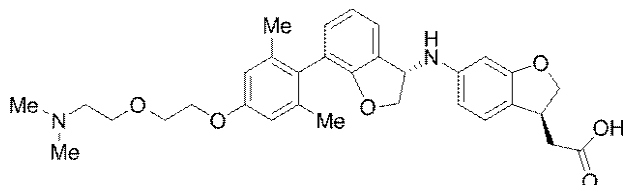
【0834】

実施例60 [(3S)-6-{[(3S)-7-(4-{2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エトキシ}-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0835】

10

【化102】



【0836】

実施例48と同様にして、参考例10を得る過程で得られた [(3S)-6-{[(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 2-(2-ジメチルアミノエトキシ)エタノールから表題化合物を無色油状物として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.46 (1H, dd, J = 15.9, 9.1 Hz), 2.56 (6H, s), 2.68 (1H, dd, J = 16.3, 5.3 Hz), 2.86-2.97 (2H, m), 3.70-3.87 (5H, m), 4.08-4.17 (2H, m), 4.22-4.34 (2H, m), 4.62 (1H, t, J = 8.5 Hz), 4.76 (1H, t, J = 9.1 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 7.2, 4.5 Hz), 6.04-6.14 (2H, m), 6.67 (2H, s), 6.89-7.04 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J = 6.8, 1.5 Hz)。

MS m/z 547 (M + H)⁺。

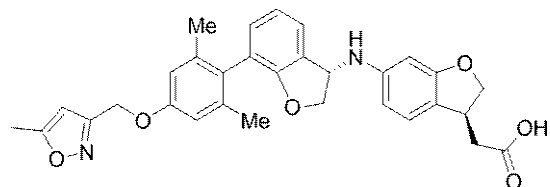
【0837】

実施例61 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メトキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

30

【0838】

【化103】



【0839】

実施例48と同様にして、参考例10を得る過程で得られた [(3S)-6-{[(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 3-ヒドロキシメチル-5-メチルイソキサゾールから表題化合物を無色油状物として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.56 (1H, dd, J = 16.3, 9.1 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 16.7, 4.9 Hz), 3.69-3.84 (1H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.61-4.78 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J = 7.0, 4.4 Hz), 6.08-6.18 (3H, m), 6.74 (2H, s), 6.91-7.06 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 5.7 Hz)。

MS m/z 527 (M + H)⁺。

【0840】

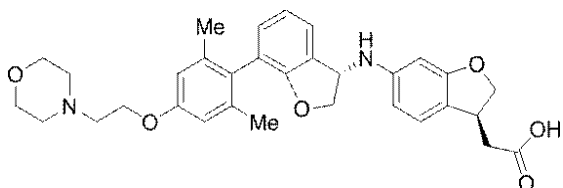
実施例62 [(3S)-6-{[(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]フェ

50

ニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0841】

【化104】



【0842】

実施例48と同様にして、参考例10を得る過程で得られた [(3S)-6-{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び N-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンから表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.63-2.70 (4H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.70-3.83 (5H, m), 4.14 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.21-4.37 (2H, m), 4.65 (1H, dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 7.4, 4.4$ Hz), 6.08-6.16 (2H, m), 6.68 (2H, s), 6.87-7.06 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

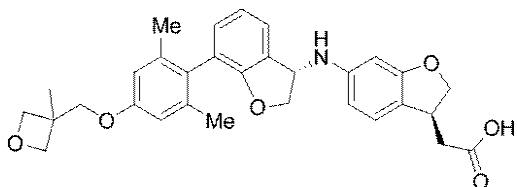
MS m/z 545 ($M + H$) $^+$ 。

【0843】

実施例63 [(3S)-6-{(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0844】

【化105】



【0845】

実施例48と同様にして、参考例10を得る過程で得られた [(3S)-6-{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 3-メチル-3-オキシタンメタノールから表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.43 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.61 (1H, d, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.73-3.87 (1H, m), 4.03 (2H, s), 4.23-4.38 (2H, m), 4.46 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.59-4.81 (4H, m), 5.22 (1H, dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz), 6.10-6.22 (2H, m), 6.72 (2H, s), 6.93-7.08 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J = 5.7$ Hz)。

【0846】

実施例64 [(3S)-6-{(3S)-7-{2,6-ジメチル-4-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0847】

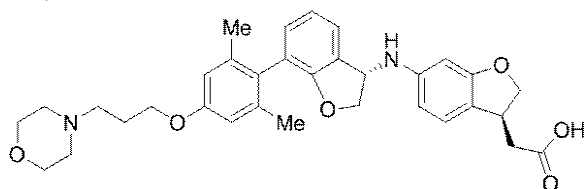
10

20

30

40

【化106】



【0848】

実施例48と同様にして、参考例10を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び3-モルホリノ

10

プロパノールから表題化合物を白色固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.96-2.09 (8H, m), 2.52 (1H, dd, $J = 16.6, 8.7$ Hz), 2.58-2.78 (7H, m), 3.70-3.85 (5H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.20-4.29 (2H, m), 4.54 (1H, dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.15 (1H, dd, $J = 7.2, 4.1$ Hz), 6.03-6.14 (2H, m), 6.67 (2H, s), 6.90-7.05 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz)。

MS m/z 559 ($M + H$) $^+$ 。

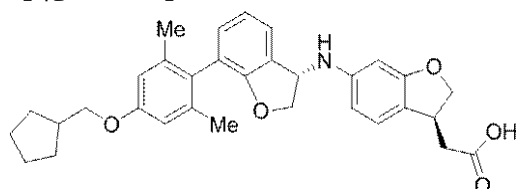
【0849】

実施例65 [(3S)-6-{{(3S)-7-[4-(シクロペンチルメトキシ)-2,6-ジメチルフェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

20

【0850】

【化107】



【0851】

実施例48と同様にして、参考例10を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(4-ヒドロキシ-2,6-ジメチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及びシクロペンタン

30

メタノールから表題化合物を白色固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.27-1.46 (2H, m), 1.52-1.70 (4H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.29-2.46 (1H, m), 2.54-2.71 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 3.73-3.89 (3H, m), 4.20-4.39 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 7.3, 4.3$ Hz), 6.10-6.19 (2H, m), 6.63-6.75 (2H, m), 6.92-7.12 (3H, m), 7.28-7.39 (1H, m)。

MS m/z 514 ($M + H$) $^+$ 。

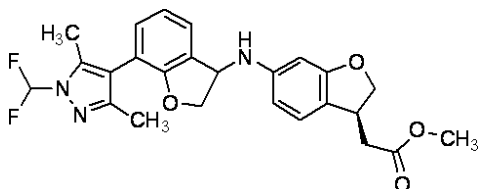
【0852】

実施例66 [(3S)-6-{{7-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

40

【0853】

【化108】



50

【 0 8 5 4 】

{(3S)-6-[(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.323 g, 0.800 mmol)、1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.327 g, 1.20 mmol) 及びリン酸三カリウム (0.340 g, 1.60 mmol) のトルエン (4 mL) 及び水 (1 mL) 混合溶液に、酢酸パラジウム(II) (0.018 g, 0.080 mmol) 及び 2-ジシクロロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.033 g, 0.080 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 で 22 時間かき混ぜた。反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-40:60) で精製して、表題化合物 (0.276 g, 収率 74 %) を淡黄色粘稠性油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.73-3.85 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz), 4.68-4.78 (2H, m), 5.18-5.28 (1H, m), 6.10-6.19 (2H, m), 6.95-7.39 (5H, m)。

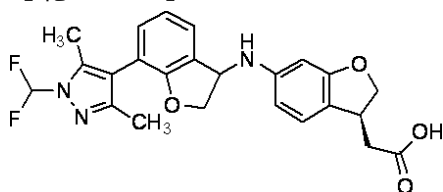
MS m/z 470 ($M + H$)⁺。

【 0 8 5 5 】

実施例 6 7 [(3S)-6-({7-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 8 5 6 】

【 化 1 0 9 】



【 0 8 5 7 】

[(3S)-6-({7-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.272 g, 0.579 mmol) のメタノール(1.2 mL) 及びテトラヒドロフラン (1.2 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶かした。その溶液を 1 M 塩酸で中和し、析出した固体をろ取後、乾燥して、表題化合物 (0.231 g, 収率 88%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55-2.68 (1H, m), 2.74-2.87 (1H, m), 3.73-3.87 (1H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz), 4.41 (1H, dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz), 4.68-4.80 (2H, m), 5.24 (1H, dd, $J = 7.2, 4.1$ Hz), 6.11-6.20 (2H, m), 6.96-7.41 (5H, m)。

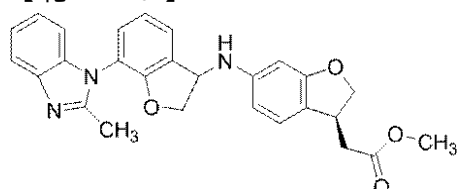
MS (ESI⁻) m/z 454 ($M - H$)⁻。

【 0 8 5 8 】

実施例 6 8 [(3S)-6-({7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 0 8 5 9 】

【 化 1 1 0 】



10

20

30

40

50

【0860】

{(3S)-6-[(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.555 g、1.37 mmol)、o-アミノアセトアニリド (0.309 g、2.06 mmol) 及び炭酸セシウム(0.280 g、2.75 mmol) のトルエン (8 ml) 混合液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.063 g、0.069 mmol) 及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.079 g、0.137 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 で 18 時間かき混ぜた。反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 40:100-100:0) で精製して、表題化合物 (56.3 mg、収率 9%) を茶色油状物として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.49-2.61 (4H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.74-3.85 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.37-4.48 (1H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 5.26-5.39 (1H, m), 6.13-6.20 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.16-7.31 (3H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz), 7.71-7.76 (1H, m)。

MS m/z 456 ($M + H$) $^+$ 。

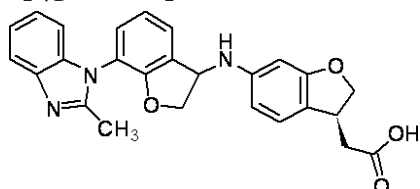
【0861】

実施例 69 [(3S)-6-{[7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

20

【0862】

【化111】



【0863】

実施例 67 と同様にして、[(3S)-6-{[7-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 66%。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.53 and 2.55 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.78-3.91 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.37-4.49 (1H, m), 4.70-4.85 (2H, m), 5.27-5.38 (1H, m), 6.12-6.21 (2H, m), 7.01-7.16 (3H, m), 7.17-7.32 (3H, m), 7.52 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

MS m/z 442 ($M + H$) $^+$ 。

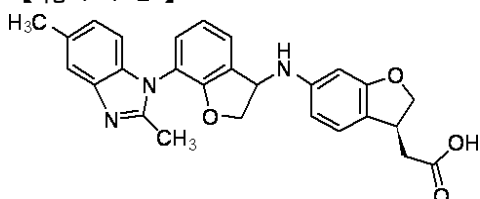
【0864】

実施例 70 [(3S)-6-{[7-(2,5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0865】

40

【化112】



【0866】

[(3S)-6-{[7-(2,5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.101 g、0.179 mmol) のメタノール (0.5 mL) 及びテトラヒドロフラン (1

50

mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶かした。その溶液を 1 M 塩酸で中和し、析出した固体をろ取後、乾燥して、表題化合物 (56.4 mg、収率 69%) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.47 (3H, s), 2.52 (3H, d, $J = 5.7$ Hz), 2.57-2.69 (1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 3.79-3.91 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 9.3, 6.2$ Hz), 4.36-4.48 (1H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 5.27-5.37 (1H, m), 6.12-6.20 (2H, m), 6.93-7.14 (4H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.56 (1H, s)。

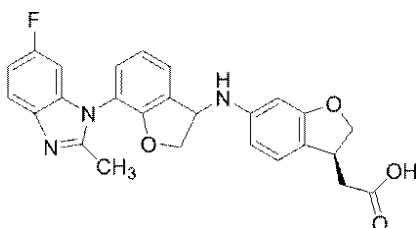
MS m/z 456 ($M + H$) $^+$ 。

【0867】

実施例 7 1 [(3S)-6-{[7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0868】

【化113】



【0869】

実施例 7 0 と同様にして、[(3S)-6-{[7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 76%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.51 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.57-2.69 (1H, m), 2.76-2.87 (1H, m), 3.77-3.90 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.44 (1H, td, $J = 10.2, 4.5$ Hz), 4.73-4.85 (2H, m), 5.28-5.40 (1H, m), 6.13-6.22 (2H, m), 6.78 (1H, ddd, $J = 13.1, 8.5, 2.7$ Hz), 6.96-7.16 (3H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz)。

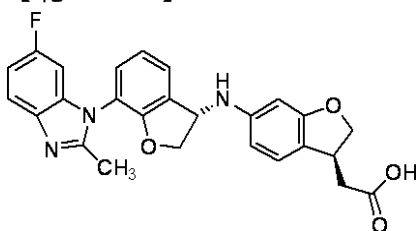
MS m/z 460 ($M + H$) $^+$ 。

【0870】

実施例 7 2 [(3S)-6-{[(3S)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0871】

【化114】



【0872】

[(3S)-6-{[(3S)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.305 g, 0.536 mmol) のメタノール(2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出した結

10

20

30

40

50

晶をヘプタン - 酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 (0.206 g、収率 84%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.37-2.51 (4H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 3.56-3.69 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 4.75-4.87 (1H, m), 5.33-5.44 (1H, m), 6.15-6.26 (3H, m), 6.86 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.0, 2.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 7.01-7.17 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz), 12.31 (1H, br s)。

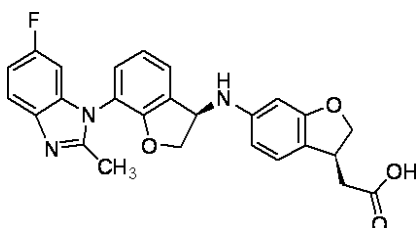
MS m/z 460 ($M + H$) $^+$ 。

【0873】

実施例 7 3 [(3S)-6-{{(3R)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0874】

【化115】



【0875】

[(3S)-6-{{(3R)-7-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.314 g、0.551 mmol) のメタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (4 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、1 M 塩酸で弱酸性にして、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をエタノール - 水で洗浄して、表題化合物 (0.257 g、定量的) をオフホワイト色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.38-2.50 (4H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 3.55-3.69 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.26 (1H, ddd, $J = 9.4, 4.7, 1.7$ Hz), 4.62 (1H, td, $J = 9.0, 1.5$ Hz), 4.75-4.87 (1H, m), 5.34-5.44 (1H, m), 6.14-6.26 (3H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 7.9, 2.6$ Hz), 7.03-7.18 (2H, m), 7.42-7.48 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz)。

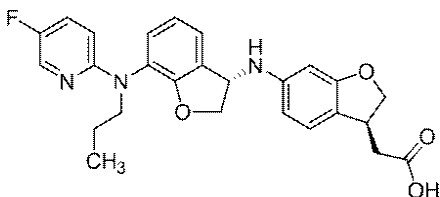
MS m/z 460 ($M + H$) $^+$ 。

【0876】

実施例 7 4 [(3S)-6-{{(3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0877】

【化116】



【0878】

{(3S)-6-{{(3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.186 g、0.351 mmol) とヨウ化n-プロピル (89.0 mg、0.526 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、16.8 mg、0.421 m

10

20

30

40

50

mol) を 0 で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-((3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.125 g) を淡黄色油状物として得た。上で得られた混合物 (0.125 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.787 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.109 g、収率 67%、2 工程) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.55-1.74 (2H, m), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.71-3.89 (3H, m), 4.27 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.37 (1H, dd, $J = 9.7, 4.4$ Hz), 4.64-4.82 (2H, m), 5.21 (1H, dd, $J = 7.6, 4.2$ Hz), 6.09-6.19 (2H, m), 6.27 (1H, dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz), 6.90-7.20 (4H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 3.4$ Hz)。

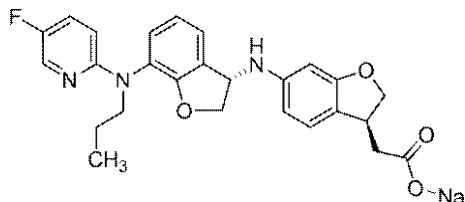
MS m/z 464 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 8 7 9 】

実施例 7 5 [(3S)-6-((3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 0 8 8 0 】

【 化 1 1 7 】



【 0 8 8 1 】

[(3S)-6-((3S)-7-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (75.7 mg、0.163 mmol) の水 (1 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.163 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (75.7 mg、収率 95%) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 0.84 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.47-1.64 (2H, m), 1.98 (1H, dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.0, 4.7$ Hz), 3.45-3.63 (1H, m), 3.68-3.85 (2H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.19-5.34 (1H, m), 6.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.06-6.29 (3H, m), 6.84-7.03 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.42 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

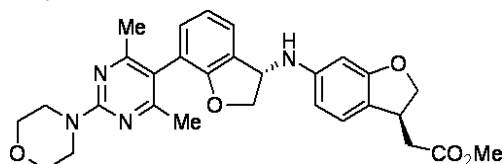
MS m/z 464 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【 0 8 8 2 】

実施例 7 6 {(3S)-6-[(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 0 8 8 3 】

【化 1 1 8】



【0 8 8 4】

(3S)-7-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミン (55.7 mg、0.171 mmol)、参考例 1 を得る過程で得られた [(3S)-6-{{(トリフルオロメチル)スルホニル}オキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (63.9 mg、0.188 mmol) および炭酸セシウム (0.167 g、0.512 mmol) のトルエン (3 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (6.25 mg、0.00683 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (6.51 mg、0.0140 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100

10

で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をセライトろ過で除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~50:50) で精製して、表題化合物 (69.8 mg、収率 79%) を黄色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 2.72 (1H, dd, J = 16.6, 6.0 Hz), 3.56-3.77 (12H, m), 4.08-4.21 (2H, m), 4.61 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.67-4.78 (1H, m), 5.21-5.34 (1H, m), 6.09-6.24 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.93-7.02 (1H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 6.8 Hz)

20

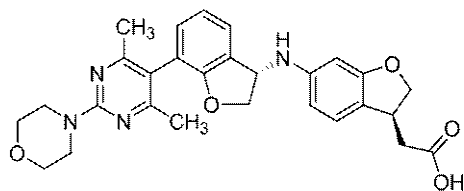
。

【0 8 8 5】

実施例 7 7 [(3S)-6-((3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0 8 8 6】

【化 1 1 9】



30

【0 8 8 7】

{{(3S)-6-[(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (3.90 g、6.37 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (19.1 mL) を加え、50

で 3 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30~0:100) で精製した後、メタノールで結晶化させた。得られた結晶をエタノール-水から再結晶して、表題化合物 (2.26 g、収率 71%) を白色の結晶として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J = 16.6, 9.0 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 16.6, 5.7 Hz), 3.53-3.76 (9H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.67-4.78 (1H, m), 5.22-5.35 (1H, m), 6.06-6.24 (3H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 12.31 (1H, br s)。

MS m/z 503 (M + H)⁺。

融点: 168 。

50

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_4O_5$ として

計算値: C, 66.92; H, 6.02; N, 11.15。

実験値: C, 66.84; H, 6.12; N, 11.08。

【0888】

あるいは{(3S)-6-[(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (67.8 mg、0.131 mmol) のテトラヒドロフラン (1.5 mL) およびメタノール (0.75 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.394 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸 (0.394 mL) で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:メタノール = 90:10:0 ~ 0:100:0 ~ 0:85:15) で精製した後、残渣をメタノール - ヘキサンで結晶化して、表題化合物 (32.5 mg、収率 49%) を淡黄色の結晶として得た。

10

【0889】

実施例 77 - 1 [(3S)-6-((3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸の水和物

【0890】

{(3S)-6-[(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (2.24 g、3.66 mmol) のテトラヒドロフラン (14 mL) およびメタノール (7 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (11.0 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール - ジイソプロピルエーテルで結晶化させて、第一晶 (1.10 g) を得た。母液を濃縮後、得られた固体をメタノールで粉碎し、固体をろ取後、乾燥して、第二晶 (0.460 g) を得た。さらに、同様の操作を繰り返し、第三晶 (0.109 g) を得た。第一晶から第三晶までを合わせてエタノールから再結晶して、表題化合物 (1.30 g、収率 71%) を淡黄色の結晶として得た。

20

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.44 (1H, dd, J = 16.6, 9.0 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 16.6, 5.7 Hz), 3.53-3.76 (9H, m), 4.05-4.20 (2H, m), 4.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.67-4.78 (1H, m), 5.22-5.35 (1H, m), 6.06-6.24 (3H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.2 Hz), 12.31 (1H, br s)。

30

MS m/z 503 (M + H)⁺。

融点: 133 。

元素分析値 $C_{28}H_{30}N_4O_5 \cdot 0.5 H_2O$ として

計算値: C, 65.74; H, 6.11; N, 10.95。

実験値: C, 65.79; H, 6.18; N, 10.96。

【0891】

実施例 77 - 2 [(3S)-6-((3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

40

【0892】

{(3S)-6-[(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.191 g、0.312 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.937 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 90:10 ~ 20:80）で精製して、表題化合物（0.122 g、収率 78%）を白色の非晶性粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 16.6, 9.0$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 3.71-3.90 (9H, m), 4.27 (1H, dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz), 4.36 (1H, dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz), 4.64-4.80 (2H, m), 5.23 (1H, dd, $J = 7.3, 4.3$ Hz), 6.10-6.21 (2H, m), 6.93-7.07 (3H, m), 7.32-7.40 (1H, m)。

MS m/z 503 ($M + H$) $^+$ 。

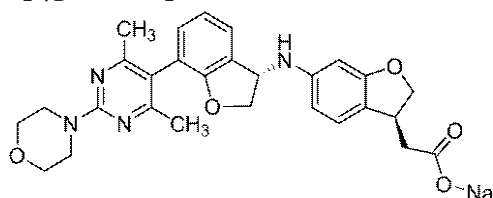
【0893】

実施例 78 [(3S)-6-({(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

10

【0894】

【化120】



【0895】

[(3S)-6-({(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (87.3 mg、0.174 mmol) の水 (1 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.174 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (90.2 mg、収率 99%) をベージュ色の固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.92-2.13 (7H, m), 2.33 (1H, dd, $J = 14.8, 4.9$ Hz), 3.47-3.60 (1H, m), 3.60-3.78 (8H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 9.5, 4.9$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.20-5.33 (1H, m), 5.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.08-6.20 (2H, m), 6.87-7.01 (2H, m), 7.03-7.10 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)。

MS m/z 503 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

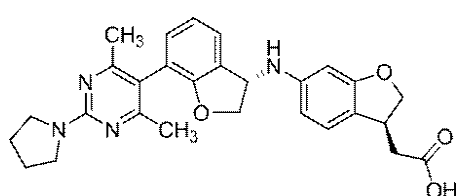
30

【0896】

実施例 79 [(3S)-6-({(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0897】

【化121】



40

【0898】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(4,6-ジメチル-2-ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1.45 g、2.43 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.28 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノールで結晶化させた後、得られた結晶をメタノールから再結晶して、表題化合物 (0.908 g、収率 77%) を淡黄色の固体として得た。

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.91-2.01 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 16.6, 9.0$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 3.54-3.66 (4H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz), 4.64-4.80 (2H, m), 5.23 (1H, dd, $J = 7.3, 4.3$ Hz), 6.10-6.19 (2H, m), 6.93-7.07 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m)。

MS m/z 487 ($M + H$)⁺。

融点: 169 。

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 68.61; H, 6.25; N, 11.43。

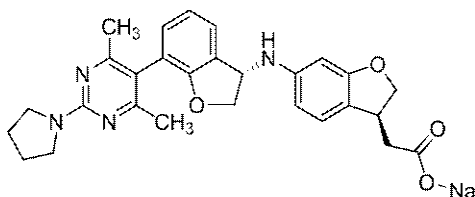
実験値: C, 68.67; H, 6.27; N, 11.36。

【0899】

実施例 80 [(3S)-6-({(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0900】

【化122】



【0901】

[(3S)-6-({(3S)-7-[4,6-ジメチル-2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸(0.105 mg、0.215 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.251 mL) を加えた。室温で 1 分間攪拌した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (99.6 mg、収率 91%) を淡黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.82-2.13 (11H, m), 2.34 (1H, dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz), 3.42-3.65 (5H, m), 4.01-4.22 (2H, m), 4.61 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.71 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.18-5.35 (1H, m), 5.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.09-6.19 (2H, m), 6.87-7.09 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)。

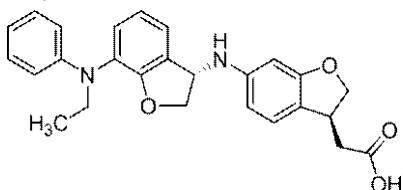
MS m/z 487 ($M + H$)⁺(フリー体として)。

【0902】

実施例 81 [(3S)-6-({(3S)-7-[エチル(フェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0903】

【化123】



【0904】

{(3S)-6-[(3S)-7-[エチル(フェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (71.9 mg、0.133 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.399 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて残渣を溶解し、1 M 塩酸 (0.266 mL) をゆっくりと加えた。得られた沈殿をろ取りし、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (54.3 mg、収率 95%) を淡黄色の固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.21 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 16.6, 9.0$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 3.66-3.85 (3H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz), 4.34 (1H, dd, $J = 9.6, 4.3$ Hz), 4.62-4.77 (2H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 7.2, 4.1$ Hz), 6.06-6.16 (2H, m), 6.68-6.78 (3H, m), 6.89 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.08-7.22 (4H, m)。

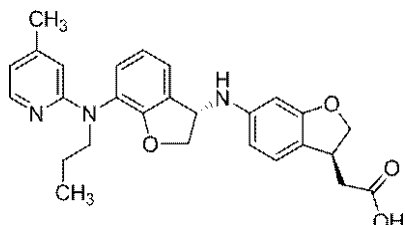
MS m/z 429 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$ 。

【0905】

実施例 8 2 [(3S)-6-({(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0906】

【化124】



【0907】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (1.98 g, 3.75 mmol) とヨウ化 n -プロピル (0.549 mL, 5.63 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性, 0.180 g, 4.50 mmol) を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-({(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (1.76 g) を白色の非晶性粉末として得た。上で得られた混合物 (1.76 g) のテトラヒドロフラン (14 mL) およびメタノール (7 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (9.25 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0 ~ 70:30) で精製し、90% エタノール - 水で結晶化させて、表題化合物 (1.23 g, 収率 71%、2 工程) を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.84 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.45-1.63 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz), 3.53-3.69 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.05-4.21 (2H, m), 4.62 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.22-5.35 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.10-6.25 (3H, m), 6.44 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.88-7.03 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 12.32 (1H, br s)。

MS m/z 460 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

融点: 146 。

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ として

計算値: C, 70.57; H, 6.36; N, 9.14。

実験値: C, 70.47; H, 6.34; N, 9.06。

【0908】

実施例 8 3 [(3S)-6-[(3S)-7-(ピリジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

10

20

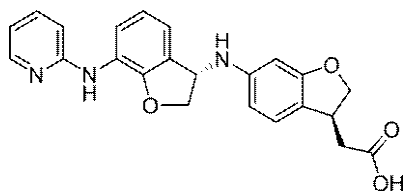
30

40

50

【0909】

【化125】



【0910】

[(3S)-6-{{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.176 g、0.422 mmol)、ピリジン-2-アミン (39.7 mg、0.422 mmol) および炭酸セシウム (0.229 g、0.704 mmol) のトルエン(4 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (12.9 mg、0.0140 mmol) および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (16.3 mg、0.0280 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35) で精製して、[(3S)-6-{{(3S)-7-(ピリジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (49.5 mg、収率 27%) および [(3S)-6-{{(3S)-7-(ピリジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (15.0 mg、収率 10%) をそれぞれ茶色の油状物として得た。上で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(ピリジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (15.0 mg、0.0360 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) およびメタノール (0.25 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.108 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて残渣を溶解し、1 M 塩酸 (0.108 mL) をゆっくりと加えた。得られた沈殿をろ取り、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (13.1 mg、収率 90%) を淡黄色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.59 (1H, dd, $J = 16.2, 8.3$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.2, 6.4$ Hz), 3.74-3.91 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 9.8, 4.1$ Hz), 4.68-4.82 (2H, m), 5.17-5.26 (1H, m), 6.04-6.17 (2H, m), 6.70-6.86 (2H, m), 6.88-7.00 (1H, m), 7.03-7.15 (2H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 8.03-8.13 (1H, m)。

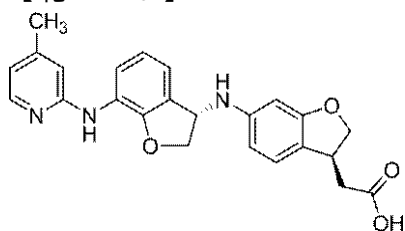
MS m/z 404 ($M + H$) $^+$ 。

【0911】

実施例 8 4 [(3S)-6-((3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0912】

【化126】



【0913】

[(3S)-6-{{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.203 g、0.487 mmol)、4-メチルピリジン-2-アミン (52.6 mg、0.487 mmol) および炭酸セシウム (0.264 g、0.811 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセト

ン)ニパラジウム(0) (14.9 mg、0.0160 mmol) および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(18.8 mg、0.0320 mmol)を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (55.5 mg、収率 26%) および [(3S)-6-[(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (24.9 mg、収率 14%) をそれぞれ茶色の油状物として得た。上で得られた [(3S)-6-[(3S)-7-[(4-メチルピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (24.9 mg、0.0580 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) およびメタノール (0.25 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.173 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて残渣を溶解し、1 M 塩酸をゆっくりと加えて中和した。得られた沈殿をろ取り、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物(21.3 mg、収率 88%) を淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.28 (3H, s), 2.52 (1H, dd, J = 16.4, 9.6 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.2, 5.3 Hz), 3.71-3.86 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J = 9.0, 6.4 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 4.70-4.80 (2H, m), 5.21 (1H, dd, J = 7.2, 4.1 Hz), 6.10-6.18 (2H, m), 6.57-6.64 (2H, m), 6.89-7.10 (3H, m), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5.7 Hz)。

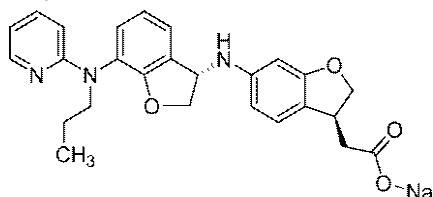
MS m/z 418 (M + H)⁺。

【0914】

実施例 85 [(3S)-6-[(3S)-7-[プロピル(ピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0915】

【化127】



【0916】

実施例 83 を得る過程で得られた [(3S)-6-[(3S)-7-(ピリジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.310 g、0.604 mmol) とヨウ化n-プロピル (154 mg、0.906 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、29.0 mg、0.725 mmol) を 0 で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[プロピル(ピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-[(3S)-7-[プロピル(ピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.143 g) を無色油状物として得た。上で得られた混合物 (0.143 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (4 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.934 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、[(3S)-6-[(3S)-7-[プロピル(ピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.140 g、収率

52%、2 工程) を淡黄色の油状物として得た。上で得られた [(3S)-6-({(3S)-7-[プロピル(ピリジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.140 g、0.314 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.314 mL) を加え、室温で 1 分間攪拌した。その後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (132 mg、収率 90%) を淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.69 (2H, m), 1.99 (1H, dd, J = 15.1, 10.2 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 15.3, 5.1 Hz), 3.47-3.63 (1H, m), 3.70-3.89 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J = 8.9, 7.3 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 9.4, 4.9 Hz), 4.61 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.72 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.19-5.35 (1H, m), 6.02 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.06-6.27 (3H, m), 6.54-6.64 (1H, m), 6.86-7.03 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.22-7.43 (2H, m), 8.05-8.16 (1H, m)。

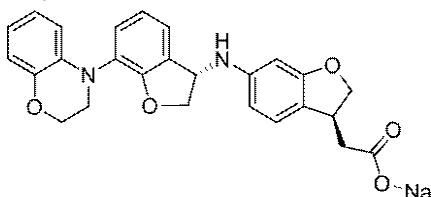
MS m/z 446 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【0917】

実施例 86 [(3S)-6-{{(3S)-7-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0918】

【化128】



【0919】

[(3S)-6-{{(3S)-7-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.181 g、0.327 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.980 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、[(3S)-6-{{(3S)-7-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.152 g、収率 100%) を淡黄色の固体として得た。上で得られた [(3S)-6-{{(3S)-7-(2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.152 g、0.342 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.342 mL) を加え、室温で 1 分間攪拌した。その後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (97.3 mg、収率 61%) を淡黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.98 (1H, dd, J = 15.1, 10.2 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 3.46-3.69 (3H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 4.61 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.70-4.81 (1H, m), 5.19-5.31 (1H, m), 5.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.09-6.20 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J = 7.7, 2.1 Hz), 6.58-6.72 (2H, m), 6.74-6.81 (1H, m), 6.86-6.98 (2H, m), 7.08-7.23 (2H, m)。

MS m/z 443 (M - H)⁻ (フリー体として)。

【0920】

実施例 87 [(3S)-6-{{(3S)-7-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}(プロピル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0921】

10

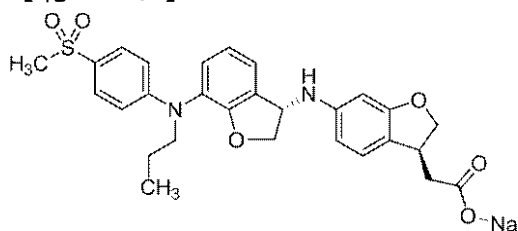
20

30

40

50

【化 1 2 9】



【 0 9 2 2】

[(3S)-6-{{(3S)-7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.300 g、0.600 mmol)、
 4-(メチルスルホニル)アニリン (123 mg、0.720 mmol) および炭酸セシウム (0.585 g、1
 .80 mmol) のトルエン (4 mL) 溶液をアルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセ
 トン)ニパラジウム(0) (22.0 mg、0.0240 mmol) および 4,5-ビス(ジフェニルホスフィ
 ノ)-9,9-ジメチルキサンテン(27.8 mg、0.0480 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰
 囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。
 抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 40:60) で精製して、[(3S)-6-{{(3S)-7-{{4-(メ
 チルスルホニル)フェニル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロ
 アセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを含む混合物 (0.16
 1 g) を黄色の固体として得た。上で得られた固体 (0.161 g) とヨウ化n-プロピル (69.4
 mg、0.408 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60
 % 油性、13.1 mg、0.327 mmol) を 0 で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水
 に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。
 残渣を分取 HPLC で精製して、[(3S)-6-{{(3S)-7-{{4-(メチルスルホニル)フェニル}(プロ
 ピル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-
 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと [(3S)-6-{{(3S)-7-{{4-(メチルスル
 ホニル)フェニル}(プロピル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ}-2,3
 -ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (96.7 mg) を黄色の油状物とし
 て得た。上で得られた混合物 (96.7 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノ
 ール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.459 mL) を加え、室温で 2 時
 間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出し
 た。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、黄色の
 油状物 (84.6 mg) を得た。上で得られた油状物 (84.6 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に
 、1 M 水酸化ナトリウム水溶液(0.162 mL) を加え、室温で 1 分間攪拌した。その後、ア
 セトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (73.4 mg、収率 23% (4 工程)) を淡黄
 色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.98 (1H, dd, J = 15.0, 10.0 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 2.50 (3H, s), 3.44-3.72 (3H, m), 4.07 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 9.5, 4.9 Hz), 4.61 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.72 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.21-5.35 (1H, m), 6.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.07-6.20 (2H, m), 6.69 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.87-7.05 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz)。

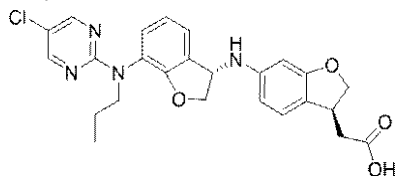
MS m/z 523 (M + H)⁺(フリー体として)。

【 0 9 2 3】

実施例 8 8 [(3S)-6-((3S)-7-[(5-クロロピリミジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 0 9 2 4】

【化130】



【0925】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.146 g、0.266 mmol) とヨウ化n-プロピル (62.0 mg、0.399 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、12.8 mg、0.319 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(5-クロロピリミジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-[(3S)-7-[(5-クロロピリミジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの混合物 (0.098 g) を固体として得た。上で得られた混合物 (0.098 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.078 g、収率 61%、2 工程) を固体として得た。

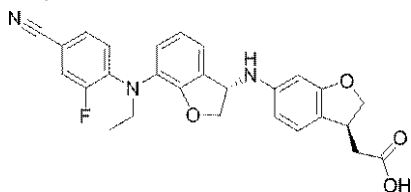
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.21-1.30 (3H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.67-4.76 (2H, m), 5.20-5.23 (1H, m), 5.94 (2H, br s), 6.13-6.16 (2H, m), 6.94-6.99 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.23 (2H, s)。

【0926】

実施例 89 [(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【0927】

【化131】



【0928】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.160 g、0.288 mmol) とヨウ化エチル (67.3 mg、0.43 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、13.8 mg、0.35 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノ-2-フルオロフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの混合物 (0.085 g

) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.085 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.058 g、収率 43%、2 工程) を固体として得た。

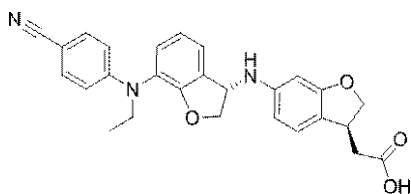
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57-2.65 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.77-3.84 (3H, m), 4.24-4.30 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 4.62-4.77 (2H, m), 5.17-5.21 (1H, m), 6.02 (2H, br s), 6.16-6.20 (2H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.17-7.28 (3H, m)。

【0929】

実施例 90 [(3S)-6-({(3S)-7-[(4-シアノフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0930】

【化132】



【0931】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.316 g、0.59 mmol) とヨウ化エチル (138 mg、0.88 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、28 mg、0.71 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと[(3S)-6-({(3S)-7-[(4-シアノフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ

フラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.140 g) を固体として得た。上で得られた混合物 (0.140 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.100 g、収率 37%、2 工程) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.23 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.43 (1H, br s), 2.57-2.65 (1H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 3.70-3.79 (3H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.69-4.77 (2H, m), 5.23-5.25 (1H, m), 6.14-6.17 (2H, m), 6.60-6.69 (2H, m), 6.94-7.01 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

【0932】

実施例 91 [(3S)-6-({(3S)-7-[(3-シアノフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0933】

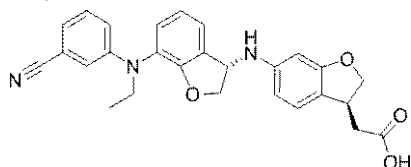
10

20

30

40

【化 1 3 3】



【0934】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.156 g, 0.29 mmol) とヨウ化エチル (69 mg, 0.44 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、14 mg, 0.36 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと[(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)(エチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.057 g) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.057 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、白色固体が沈殿として得られた。得られた白色固体を減圧乾燥後、表題化合物 (0.042 g, 収率 32%、2 工程) を白色固体として得た。

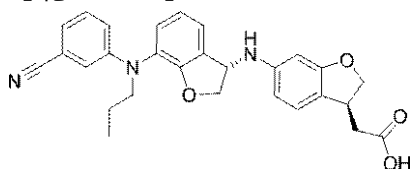
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.50-2.66 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.45-4.47 (1H, m), 4.67-4.78 (2H, m), 5.23-5.27 (1H, m), 6.19-6.25 (2H, m), 6.85-6.86 (2H, m), 6.93-7.03 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

【0935】

実施例 9 2 [(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0936】

【化 1 3 4】



【0937】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.331 g, 0.616 mmol) とヨウ化n-プロピル (126 mg, 0.74 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、37 mg, 0.924 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと[(3S)-6-[(3S)-7-[(3-シアノフェニル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.100 g) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.100 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応

液を濃縮し、1 M 塩酸で中和した後、固体が沈殿として得られた。得られた固体を水で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物 (0.084 g、収率 29%、2 工程) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.94 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.60-1.71 (2H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.77-3.82 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.69-4.78 (2H, m), 5.22-5.26 (1H, m), 6.15-6.18 (2H, m), 6.82-6.86 (2H, m), 6.94-7.02 (3H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.17-7.30 (3H, m), 12.52 (1H, br s)。

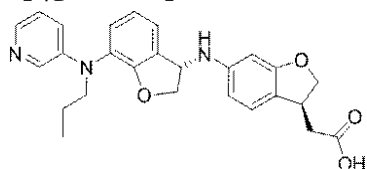
MS m/z 470 ($M + H$) $^+$ 。

【0938】

実施例 9 3 [(3S)-6-((3S)-7-[プロピル(ピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 10

【0939】

【化135】



【0940】

[(3S)-6-((3S)-7-(ピリジン-3-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.289 g、0.56 mmol) とヨウ化n-プロピル (116 mg、0.68 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、33.6 mg、0.84 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 85:15 ~ 50:50) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[プロピル(ピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル](トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-((3S)-7-[プロピル(ピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.105 g) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.105 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M 塩酸で中和した後、固体が沈殿として得られた。得られた固体を減圧乾燥し、表題化合物 (0.042 g、収率 17%、2 工程) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.64-1.69 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 3.62 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 4.17-4.24 (1H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.67-4.72 (2H, m), 5.05 (2H, br s), 5.17-5.21 (1H, m), 6.10-6.13 (2H, m), 6.94-7.12 (5H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.93-7.97 (2H, m)。

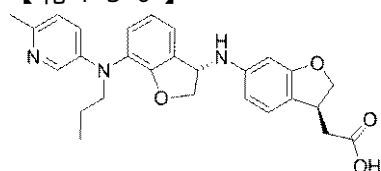
MS m/z 446 ($M + H$) $^+$ 。

【0941】

実施例 9 4 [(3S)-6-((3S)-7-[(6-メチルピリジン-3-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0942】

【化136】



【0943】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.219 g, 0.42 mmol) とヨウ化n-プロピル (85 mg, 0.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、25.2 mg, 0.63 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 85:15 ~ 50:50) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(6-メチルピリジン-3-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-((3S)-7-[(6-メチルピリジン-3-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.063 g) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.063 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M 塩酸で中和した後、固体が沈殿として得られた。得られた固体を減圧乾燥し、表題化合物(0.024 g、収率 12%、2 工程) を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.61-1.71 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 3.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 4.64-4.73 (2H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 5.34 (2H, br s), 6.12-6.14 (2H, m), 6.91-7.11 (4H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.90-7.91 (1H, m)。

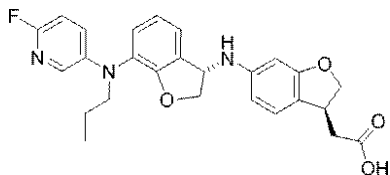
MS m/z 460 (M + H)⁺。

【0944】

実施例 95 [(3S)-6-((3S)-7-[(6-フルオロピリジン-3-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0945】

【化137】



【0946】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.263 g, 0.495 mmol) とヨウ化n-プロピル (100 mg, 0.59 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、30 mg, 0.74 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(6-フルオロピリジン-3-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-((3S)-7-[(6-フルオロピリジン-3-イル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.103 g) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.103 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M 塩酸で中和した後、固体が沈殿として得られた。得られた固体を減圧乾燥し、表題化合物 (0.078 g、収率 32%、2 工程) を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.94 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62-1.70 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.76-2.84 (1H, m), 3.59 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.77-3.83 (1H, m), 4.24-4.30 (1H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.66-4.77 (2H, m), 5.18-5.22 (1H, m), 6.14-6.17 (2H, m), 6.71-6.75 (1H, m), 6.91-7.01 (3H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.57 (1H, s), 12.48 (1H, br s)。

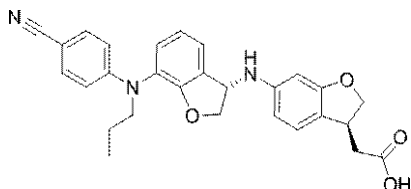
MS m/z 464 ($M + H$) $^+$ 。

【0947】

実施例 96 [(3S)-6-({(3S)-7-[(4-シアノフェニル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0948】

【化138】



【0949】

{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノフェニル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.403 g, 0.75 mmol) とヨウ化 n -プロピル (153 mg, 0.9 mmol) の N,N -ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、45 mg、1.125 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3S)-7-[(4-シアノフェニル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-({(3S)-7-[(4-シアノフェニル)(プロピル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルの混合物 (0.20 g) を油状物として得た。上で得られた混合物 (0.20 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、1 M 塩酸で中和した後、固体が沈殿として得られた。得られた固体を水で洗浄後、減圧乾燥し、表題化合物 (0.16 g、収率 45%、2 工程) を固体として得た。

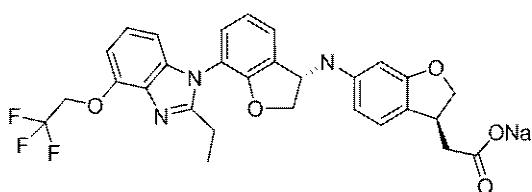
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.65-1.72 (2H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.71-2.84 (1H, m), 3.60 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.72-3.79 (2H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.35-4.40 (1H, m), 4.69-4.78 (2H, m), 5.21-5.24 (1H, m), 6.13-6.15 (2H, m), 6.59 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95-7.01 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 9.0$), 12.49 (1H, br s)。

【0950】

実施例 97 [(3S)-6-({(3S)-7-[2-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【0951】

【化139】



【0952】

{(3S)-6-[(3S)-7-[2-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

10

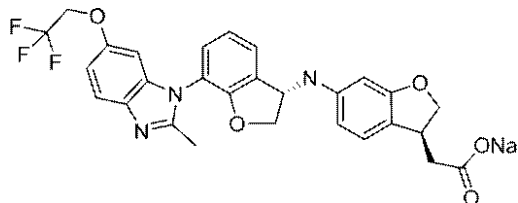
20

30

40

50

【化141】



【0958】

{(3S)-6-[[{(3S)-7-[2-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (150 mg, 0.24 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) ならびにメタノール (2 mL) に溶解させた後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (1 mL) を加えたところ白色固体が析出し、得られた固体を集めた (110 mg, 0.17 mmol)。その固体 (74 mg, 0.12 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させた後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.12 mL) を加えた。揮発性成分を減圧下で留去したところ固体が析出し、表題化合物 (75 mg) が白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 2.04-2.15 (1H, m), 2.34-2.45 (4H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 9.5, 4.5$ Hz), 4.56-4.87 (4H, m), 5.31-5.43 (1H, m), 6.05-6.21 (3H, m), 6.71 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 6.90-6.99 (2H, m), 7.09-7.18 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50-7.57 (2H, m)。

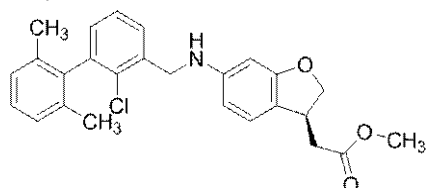
MS m/z 540 ($M + H$)⁺ (フリー体として)。

【0959】

実施例 100 [(3S)-6-[[{(2-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0960】

【化142】



【0961】

2-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-カルバルデヒド (0.184 g, 0.750 mmol)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.155 g, 0.750 mmol)、及び酢酸 (0.086 mL, 1.50 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、室温で2 時間かき混ぜた。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.397 g, 1.50 mmol) を加えて更に 3 時間かき混ぜた。反応液を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-30:70) 及び分取HPLCで精製して、表題化合物 (0.294 g, 収率90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.99 (6H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.69-3.82 (4H, m), 4.18-4.29 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.18 (1H, dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz)。

MS m/z 436 ($M + H$)⁺。

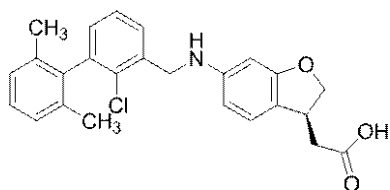
【0962】

実施例 101 [(3S)-6-[[{(2-クロロ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル]アミノ}

-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0963】

【化143】



【0964】

[(3S)-6-[[2-クロロ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.290 g、0.665 mmol) のメタノール (1.3 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.6 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 mL) を加え、50 で 2 時間かき混ぜた。反応液を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80-80:20) で精製し、得られた油状物をメタノール (1.3 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.6 mL) 混合溶液に溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 mL) で処理後、減圧濃縮した。残留物を水に溶解させ、1 規定塩酸で中和することで析出した固体をろ取後、乾燥して、表題化合物 (0.233 g、収率 83%) を無色粉末として得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.99 (6H, s), 2.54-2.66 (1H, m), 2.74-2.85 (1H, m), 3.72-3.84 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz), 4.47 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.19 (1H, dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.18-7.25 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz)。

20

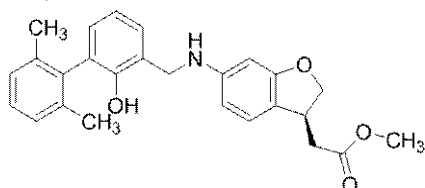
MS m/z 422 ($M + H$)⁺。

【0965】

実施例 102 [(3S)-6-[[2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メチル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0966】

【化144】



30

【0967】

2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルビフェニル-3-カルバルデヒド (0.453 g、2.00 mmol)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.414 g、2.00 mmol)、及び酢酸 (0.343 mL、6.00 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、室温で 2 時間かき混ぜた。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.397 g、1.50 mmol) を加えて更に 3 時間かき混ぜた。反応液を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90-50:50) で精製して、表題化合物 (0.714 g、収率 86%) を黄色油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.04 (6H, s), 2.48-2.59 (1H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.71 (4H, s), 4.09 (1H, s), 4.22 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.71 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.24-6.30 (2H, m), 6.58 (1H, br s), 6.90-7.00 (3H, m), 7.11-7.25 (4H, m)。

MS m/z 418 ($M + H$)⁺。

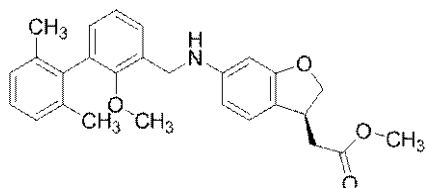
50

【0968】

実施例103 [(3S)-6-{{(2-メトキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0969】

【化145】



10

【0970】

[(3S)-6-{{(2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.265 g, 0.635 mmol)、メタノール (0.031 mL, 0.762 mmol) 及びトリブチルホスフィン (0.253 mL, 1.02 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液をかき混ぜ、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.256 g, 1.02 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。反応液にヘキサン (5 mL) を加え、析出した不溶物をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-30:70) で精製して、表題化合物 (0.252 g、収率 92%) を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.08 (6H, s), 2.48-2.59 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.69-3.82 (4H, m), 4.15 (1H, br s), 4.22 (1H, dd, J = 9.1, 6.1 Hz), 4.36 (2H, s), 4.71 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.16-6.23 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 7.6, 1.9 Hz), 7.07-7.14 (3H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 7.4, 1.7 Hz)。

MS m/z 432 (M + H)⁺。

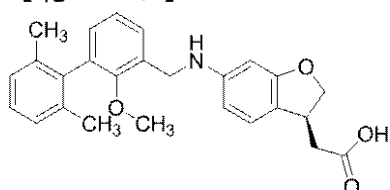
20

【0971】

実施例104 [(3S)-6-{{(2-メトキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0972】

【化146】



30

【0973】

[(3S)-6-{{(2-メトキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.248 g, 0.575 mmol) のメタノール (1.2 mL) 及びテトラヒドロフラン (2.4 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、50 で2時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶かした。その溶液を 1 M 塩酸で中和し、析出した固体をろ取後、乾燥して、表題化合物 (0.217 g、収率 90%) を無色粉末として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.08 (6H, s), 2.53-2.65 (1H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.71-3.83 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J = 9.1, 6.0 Hz), 4.36 (2H, s), 4.72 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.17-6.25 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J = 7.5, 1.9 Hz)。

MS m/z 418 (M + H)⁺。

40

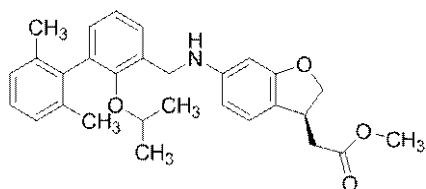
【0974】

実施例105 [(3S)-6-{{(2',6'-ジメチル-2-(1-メチルエトキシ)ピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

50

【0975】

【化147】



【0976】

実施例103と同様にして、[(3S)-6-{{(2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び2-プロパノールから表題化合物を無色油状物として得た。収率 88%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.10 (6H, s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.69-3.82 (4H, m), 4.17-4.26 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.15-6.22 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.04-7.13 (3H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz)。

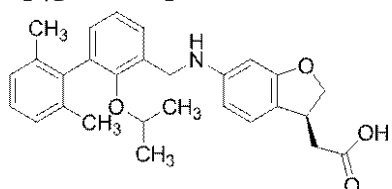
MS m/z 460 ($M + H$) $^+$ 。

【0977】

実施例106 [(3S)-6-((2',6'-ジメチル-2-(1-メチルエトキシ)ピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0978】

【化148】



【0979】

実施例104と同様にして、[(3S)-6-((2',6'-ジメチル-2-(1-メチルエトキシ)ピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 88%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.10 (6H, s), 2.54-2.65 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 3.54-3.68 (1H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.16-6.23 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.04-7.13 (3H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz)。

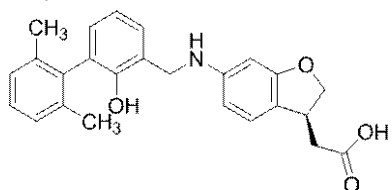
MS m/z 446 ($M + H$) $^+$ 。

【0980】

実施例107 [(3S)-6-{{(2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0981】

【化149】



【0982】

実施例101と同様にして、[(3S)-6-{{(2-ヒドロキシ-2',6'-ジメチルピフェニル-3-イル)メチル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物

をベージュ色粉末として得た。収率 46%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.04 (6H, s), 2.53-2.65 (1H, m), 2.73-2.84 (1H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.1, 6.0$ Hz), 4.40 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.24-6.32 (2H, m), 6.90-7.01 (3H, m), 7.10-7.25 (4H, m)。

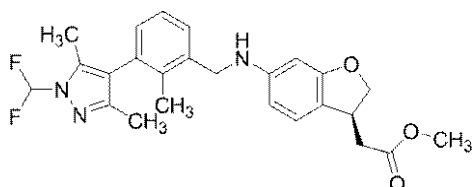
MS m/z 404 ($M + H$) $^+$ 。

【0983】

実施例 108 [(3S)-6-({3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0984】

【化150】



【0985】

{3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルフェニル}メタノール (0.133 g、0.500 mmol)、[(3S)-6-{{(2-ニトロフェニル)スルホニル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.196 g、0.500 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.210 g、0.800 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、室温で 40% アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液 (0.317 mL、0.800 mmol) を加え、窒素雰囲気下、5 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80-60:40) で精製して、黄色泡状物を得た。本品及びメルカプト酢酸 (0.070 mL、1.00 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に水酸化リチウム 1 水和物 (0.084 g、2.00 mmol) を加え、室温で 3 時間かき混ぜた。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-40:60) で精製して、表題化合物 (0.155 g、収率 68%、2 工程) を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.07 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.73-3.83 (1H, m), 3.94 (1H, br s), 4.23 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.29 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.19 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.98-7.39 (4H, m)。

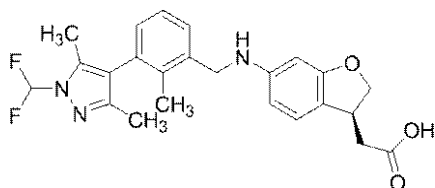
MS m/z 456 ($M + H$) $^+$ 。

【0986】

実施例 109 [(3S)-6-({3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0987】

【化151】



【0988】

実施例 104 と同様にして、[(3S)-6-({3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 75%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.07 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.55-2.67 (

10

20

30

40

50

1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 3.73-3.85 (1H, m), 4.22-4.33 (3H, m), 4.74 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.15 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.01-7.44 (4H, m)。

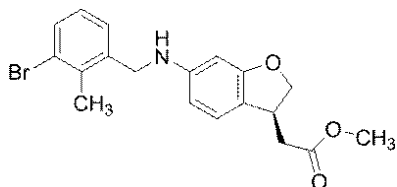
MS m/z 442 (M + H)⁺。

【0989】

実施例 110 {(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【0990】

【化152】



10

【0991】

3-ブromo-2-メチル安息香酸メチル(2.29 g、10.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL) に溶解させ、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (0.285 g、7.50 mmol) を少量ずつ加えて、窒素雰囲気下、2 時間かき混ぜた。反応液に硫酸ナトリウム 10 水和物 (2.42 g、7.50 mmol) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。不溶物をセライトでろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘプタン-酢酸エチルから再結晶して、3-ブromo-2-メチルベンジルアルコール (1.76 g、収率 88%) を無色結晶として得た。本品 (0.943 g、4.69 mmol) をアセトニトリル (25 mL) に溶解させ、氷冷下、デス-マーチン試薬 (2.39 g、5.63 mmol) を少量ずつ加えて、室温で 0.5 時間かき混ぜた。反応液を飽和重曹水及びチオ硫酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた無色油状物、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.972 g、4.69 mmol)、及び酢酸 (0.537 mL、9.38 mmol) のアセトニトリル (25 mL) 溶液を、窒素雰囲気下、室温で 0.5 時間かき混ぜた。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.99 g、9.38 mmol) を加えて更に 12 時間かき混ぜた。反応液を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:95-40:60) で精製して、表題化合物 (1.59 g、収率 87%、2 工程) を無色油状物として得た。

20

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.42 (3H, s), 2.48-2.59 (1H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.68-3.83 (4H, m), 3.89 (1H, br s), 4.18-4.30 (3H, m), 4.71 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.07-6.16 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz)。

MS m/z 390 (M + H)⁺。

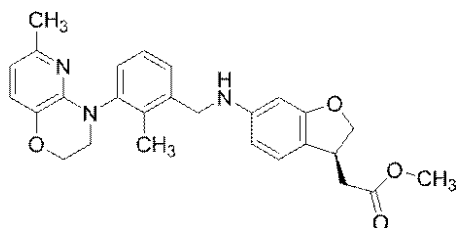
【0992】

実施例 111 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(6-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

40

【0993】

【化153】



【0994】

50

{(3S)-6-[(3-プロモ-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.312 g、0.800 mmol)、6-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン (0.180 g、1.20 mmol) 及び炭酸セシウム (0.521 g、1.60 mmol) のトルエン (8 mL) 混合液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.037 g、0.040 mmol) 及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.046 g、0.080 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、100 で 21 時間かき混ぜた。反応液に水及び酢酸エチルを加え、不溶物をセライトでろ別した。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 10:90-50:50) で精製して、表題化合物 (0.310 g、収率 84%) を黄色泡性物として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 3.60-3.89 (6H, m), 3.95 (1H, br s), 4.19-4.36 (5H, m), 4.72 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.12-6.20 (2H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.90-6.97 (2H, m), 7.12-7.29 (3H, m)。

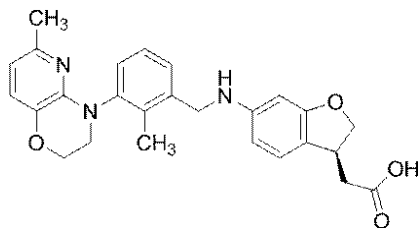
MS m/z 460 (M + H)⁺。

【0995】

実施例 112 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(6-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【0996】

【化154】



20

【0997】

実施例 104 と同様にして、[(3S)-6-{[2-メチル-3-(6-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色粉末として得た。収率 84%。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.15 (3H, d, J = 4.2 Hz), 2.21 (3H, s), 2.31-2.48 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 3.60-3.88 (3H, m), 4.13-4.36 (5H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 6.12-6.19 (2H, m), 6.41 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11-7.31 (3H, m)。

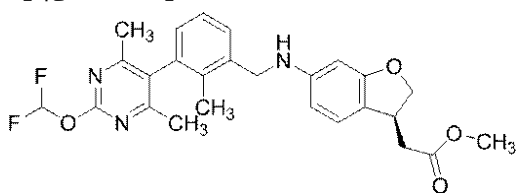
MS m/z 446 (M + H)⁺。

【0998】

実施例 113 [(3S)-6-({3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【0999】

【化155】



40

【1000】

参考例 84 と同様にして、[(3S)-6-{[2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル及び 5-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジンから表題化合物を無色油状物として得た。収率 15% (2 工程)。

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.01 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 3.69-3.84 (4H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz), 4.27-4.34 (2H, m), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.18 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.92-7.00 (2H, m), 7.22-7.79 (3H, m)。

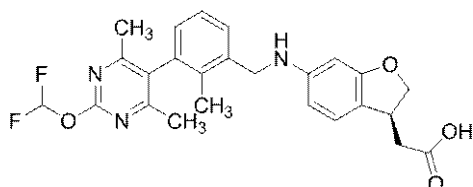
MS m/z 484 ($M + H$) $^+$ 。

【1001】

実施例 114 [(3S)-6-({3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1002】

【化156】



【1003】

[(3S)-6-({3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.102 g, 0.211 mmol) のメタノール (0.5 mL) 及びテトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 °C で 1.5 時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶かした。その溶液を 1 M 塩酸で中和し、析出した固体を分取HPLCで精製して、表題化合物 (29.0 mg、収率 29%) を橙黄色非晶性粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.01 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 2.74-2.86 (1H, m), 3.72-3.85 (1H, m), 4.21-4.35 (3H, m), 4.74 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.20 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz), 6.91-7.03 (2H, m), 7.22-7.79 (3H, m)。

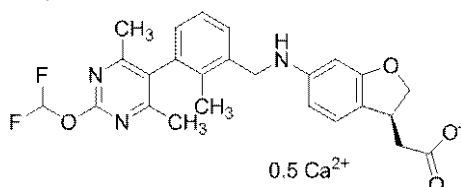
MS m/z 470 ($M + H$) $^+$ 。

【1004】

実施例 115 [(3S)-6-({3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸カルシウム

【1005】

【化157】



【1006】

[(3S)-6-({3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4,6-ジメチルピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.328 g, 0.678 mmol) のメタノール (1.5 mL) およびテトラヒドロフラン (3 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 mL) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応液を 1 M 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を分取HPLCで精製して、油状物を得た。その油状物を水に溶解させ、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.515 mL) で処理し、次いで 1 M 塩化カルシウム水溶液 (0.262 mL) を加えて析出した固体をろ取して、表題化合物 (0.147 g、収率 44%) をベージュ色粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.95 (3H, s), 2.03-2.21 (7H, m), 2.34-2.47 (1H, m), 3.51-3.65 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 8.5, 7.5$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.90-6.04 (2H, m), 6.09 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 6.91 (

10

20

30

40

50

1H, d, J= 8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.31-7.40 (1H, m), 7.47-8.02 (1H, m)。

元素分析値 $C_{25}H_{24}F_2N_3O_4S \cdot 0.5 Ca^{2+} \cdot 1.5 H_2O$ として

計算値: C, 58.24; H, 5.28; N, 8.15。

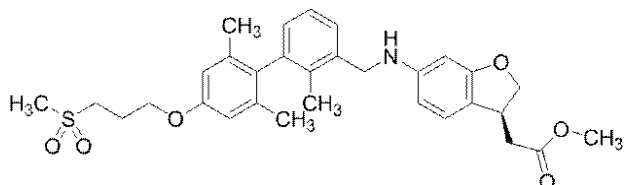
実験値: C, 58.33; H, 5.25; N, 8.04。

【 1 0 0 7 】

実施例 1 1 6 { (3S)-6-[(2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 1 0 0 8 】

【 化 1 5 8 】



【 1 0 0 9 】

実施例 1 0 8 と同様にして、{2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メタノール及び[(3S)-6-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物を淡黄色油状物として得た。収率 98% (2 工程)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.92 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.30-2.41 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.24-3.32 (2H, m), 3.69-3.83 (4H, m), 3.89 (1H, br s), 4.09-4.17 (2H, m), 4.19-4.31 (3H, m), 4.72 (1H, t, J= 8.9 Hz), 6.13-6.22 (2H, m), 6.65 (2H, s), 6.92-6.98 (2H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m)。

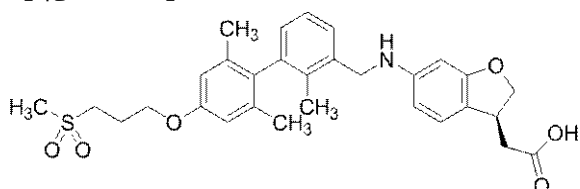
MS m/z 552 (M + H)⁺。

【 1 0 1 0 】

実施例 1 1 7 { (3S)-6-[(2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【 1 0 1 1 】

【 化 1 5 9 】



【 1 0 1 2 】

実施例 1 0 1 と同様にして、{(3S)-6-[(2,2',6'-トリメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル)メチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物をベージュ色結晶として得た。収率 73%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.92 (6H, s), 1.96 (3H, s), 2.30-2.42 (2H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.24-3.33 (2H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 4.13 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.22-4.31 (3H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.14-6.23 (2H, m), 6.66 (2H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m)。

MS m/z 538 (M + H)⁺。

【 1 0 1 3 】

実施例 1 1 8 (3-{[3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)酢酸エチル

【 1 0 1 4 】

10

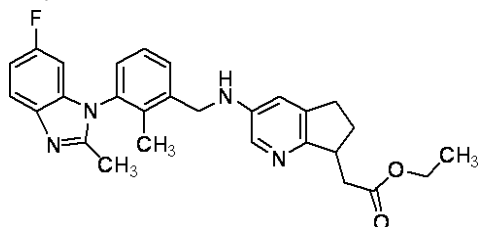
20

30

40

50

【化160】



【1015】

3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチルから参考例126および参考例127と同様の操作を経て合成した 3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒド (0.268 g、1.00 mmol)、WO2006/083612 に記載の方法に従って合成した (3-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)酢酸エチル (0.242 g、1.10 mmol)、及び酢酸(0.114 mL、2.00 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液に、氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.424 g、2.00 mmol) を加え、室温まで昇温して 12 時間かき混ぜた。反応液を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 50:50-100:0 続いてメタノール:酢酸エチル= 0:100-10:90) で精製して、表題化合物 (0.246 g、収率 52%) を黄色粘稠性油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.69-1.85 (1H, m), 1.95 (3H, s), 2.32-2.52 (5H, m), 2.74-2.91 (2H, m), 3.06 (1H, dd, $J = 15.5, 4.2$ Hz), 3.43-3.57 (1H, m), 3.95 (1H, br s), 4.07-4.21 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.96-7.05 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)。

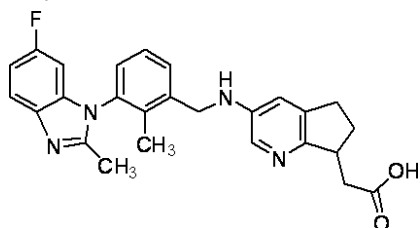
MS m/z 473 ($M + H$) $^+$ 。

【1016】

実施例119 (3-{{3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)酢酸

【1017】

【化161】



【1018】

実施例104と同様にして、(3-{{3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-イル)酢酸エチルから表題化合物を無色粉末として得た。収率 67%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.60-1.77 (1H, m), 1.95 (3H, s), 2.34-2.53 (4H, m), 2.61-2.72 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.39-3.52 (1H, m), 4.20 (1H, br s), 4.42 (2H, s), 6.59 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 6.93-7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.7, 4.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

MS m/z 445 ($M + H$) $^+$ 。

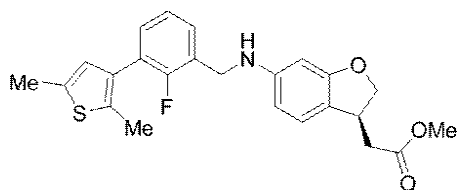
【1019】

実施例120 [(3S)-6-{{3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロベンジル}アミ

ノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1020】

【化162】



【1021】

[3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロフェニル]メタノール(311 mg, 1.29 mmol)、[(3S)-6-{(2-ニトロフェニル)スルホニル}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(455 mg, 1.29 mmol)及びトリフェニルホスフィン(677 mg, 2.58 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチル(40% トルエン溶液、1.52 mL, 3.87 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~50:50)で精製して、淡黄色固体(1.05 g)を得た。得られた固体(1.05 g)とメルカプト酢酸(179 μ L)のN,N-ジメチルホルムアミド(6.5 mL)溶液に、水酸化リチウム1水和物(217 mg, 5.16 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 95:5~70:30)で精製して、表題化合物(356 mg、収率65%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.33 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 16.2, 9.2$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.4, 5.3$ Hz), 3.68-3.82 (4H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.35-4.44 (2H, m), 4.70 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.12-6.21 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.31 (1H, td, $J = 7.2, 2.0$ Hz)。

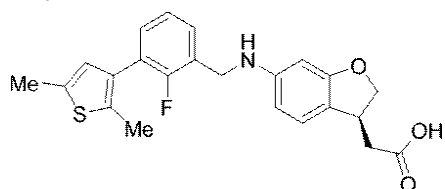
MS m/z 426.2 ($M + H$) $^+$ 。

【1022】

実施例121 [(3S)-6-{[3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1023】

【化163】



【1024】

[(3S)-6-{[3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-フルオロベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(356 mg, 0.836 mmol)のテトラヒドロフラン(5.2 mL)およびメタノール(2.6 mL)混合溶液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液(2.51 mL)を加え、50 で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、蒸留水に溶解させ、0 に冷やした。ここにゆっくりと1 M 塩酸を加えると固体が得られた。これをろ過した後、蒸留水で洗い、表題化合物(301 mg、収率87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.32 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 16.5, 9.3$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.5, 5.2$ Hz), 3.64-3.80 (1H, m), 4.21 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.67 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.09-6.19 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03-7.13 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m)。

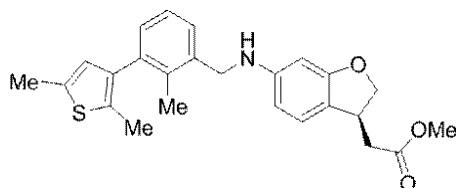
MS m/z 412 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 0 2 5 】

実施例 1 2 2 [(3S)-6-{{3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 0 2 6 】

【 化 1 6 4 】



10

【 1 0 2 7 】

{(3S)-6-[(3-ブromo-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (150 mg, 0.384 mmol)、(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)ボロン酸 (120 mg, 0.769 mmol) 及び 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.576 mL, 1.15 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (10 .5 mg, 0.012 mmol) と ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスファ ン (18.9 mg, 0.046 mmol) を加え、100 で終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 67:33) で精製して、表題化合物 (140 mg、収率 86%) を黄色油状物として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.15 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.54 (1H, d, J = 16.3, 9.1 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.3, 5.7 Hz), 3.71 (3H, s), 3.73-3.83 (1H, m), 3.91 (1H, br s), 4.23 (1H, dd, J = 9.1, 6.1 Hz), 4.27 (2H, s), 4.72 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.13-6.22 (2H, m), 6.50 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23-7.34 (1H, m)。

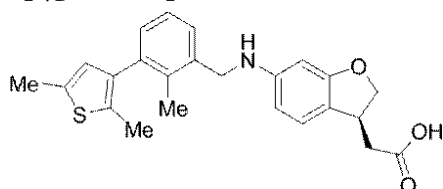
MS m/z 422 (M + H)⁺。

【 1 0 2 8 】

実施例 1 2 3 [(3S)-6-{{3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 0 2 9 】

【 化 1 6 5 】



30

【 1 0 3 0 】

[(3S)-6-{{3-(2,5-ジメチルチオフェン-3-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (140 mg, 0.331 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.994 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、蒸留水に溶解させ、0 に冷やした。ここにゆっくりと 1 M 塩酸を加えると固体が得られた。これをろ過した後、蒸留水で洗い、表題化合物 (115 mg、収率 85%) を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.60 (1H, d, J = 16.8, 9.4 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 16.6, 5.3 Hz), 3.71-3.85 (1H, m), 4.21-4 .31 (3H, m), 4.73 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.11-6.23 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 0.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.17 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.27-7 .33 (1H, m)。

MS m/z 408 (M + H)⁺。

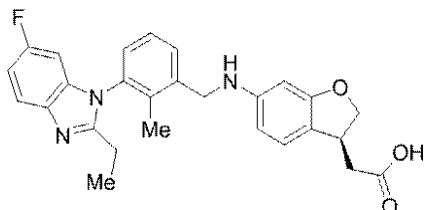
【 1 0 3 1 】

50

実施例 1 2 4 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 0 3 2 】

【化 1 6 6】



【 1 0 3 3 】

実施例 1 7 8 で得た [(3S)-6-{{3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (348 mg, 0.735 mmol) のテトラヒドロフラン (4.6 mL) およびメタノール (2.3 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.21 mL) を加え、50 で 1 時間撹拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、蒸留水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮すると固体が得られた。これをヘキサン-酢酸エチルを用いて粉碎し、表題化合物 (279 mg、収率 83%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.55-2.72 (3H, m), 2.82 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.75-3.89 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J = 9.5, 6.1 Hz), 4.36 (2H, s), 4.76 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.12-6.25 (2H, m), 6.59 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 6.96-7.06 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.7, 4.9 Hz)。

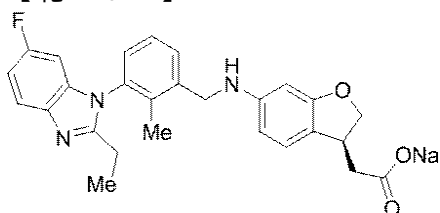
MS m/z 460 (M + H)⁺。

【 1 0 3 4 】

実施例 1 2 5 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 1 0 3 5 】

【化 1 6 7】



【 1 0 3 6 】

[(3S)-6-{{3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (220 mg、0.479 mmol) の水 (2.4 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.479 mL) を加え、室温で撹拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮し、表題化合物 (225 mg、収率 98%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.21 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.84 (3H, s), 1.95 (1H, d, J = 14.7, 10.2 Hz), 2.29 (1H, dd, J = 14.7, 4.5 Hz), 2.53-2.64 (2H, m), 3.44-3.60 (1H, m), 4.05 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.26 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.58 (1H, t, J = 8.7 Hz), 5.91-6.18 (3H, m), 6.69 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.24-7.33 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.45-7.56 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 4.9 Hz)。

MS m/z 460 (M + H)⁺(フリー体として)。

【 1 0 3 7 】

10

20

30

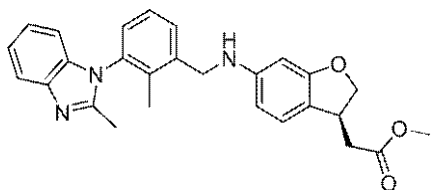
40

50

実施例 1 2 6 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 0 3 8 】

【 化 1 6 8 】



【 1 0 3 9 】

[(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}[(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (350 mg, 0.56 mmol)、2 M 水酸化リチウム (1.1 mL) ならびにスルファニル酢酸 (103 mg, 1.1 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に混合し、室温で終夜攪拌した。飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 50:50~0:100)で精製したところ、無色固体として表題化合物 (35 mg, 収率 14%) が得られた。

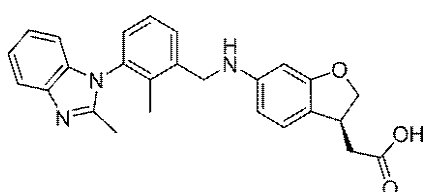
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.84 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 3.55-3.69 (4H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.11-6.19 (2H, m), 6.89 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.11-7.30 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.46-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)。

【 1 0 4 0 】

実施例 1 2 7 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 0 4 1 】

【 化 1 6 9 】



【 1 0 4 2 】

[(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (35 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) ならびにメタノール (2 mL) に溶解させた後に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (0.8 mL) を加えた。飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ、白色固体が得られた。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンを用いて結晶化処理を行ったところ、表題化合物 (20 mg, 収率 59%) が白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.84 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.36-2.44 (1H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.02-6.18 (3H, m), 6.85-6.94 (2H, m), 7.11-7.30 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)。
MS m/z 428 (M + H) $^+$ 。

【 1 0 4 3 】

実施例 1 2 8 [(3S)-6-{{2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

20

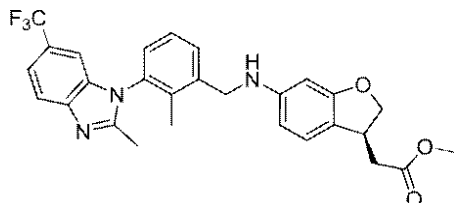
30

40

50

【 1 0 4 4 】

【化 1 7 0】



【 1 0 4 5 】

2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル (140 mg, 0.40 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に水素化リチウムアルミニウム (31 mg, 0.80 mmol) を加え、0 で 1 時間攪拌した。硫酸ナトリウム10水和物を加えた後に、酢酸エチルを加え、セライトパッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 50:50~0:100) で精製したところ {2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]フェニル}メタノール (99 mg, 0.31 mmol) が淡黄色油状物として得られた。得られた化合物のアセトニトリル (5 mL) 溶液にデス-マーチン試薬(147 mg, 0.47 mmol) を 0 で加え、室温で 1 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣、 [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (96 mg, 0.47 mmol) および酢酸 (0.5 mL) のアセトニトリル (5 mL) 溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (263 mg, 1.24 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30~20:80) で精製し、表題化合物 (96 mg, 収率 61%) を得た。

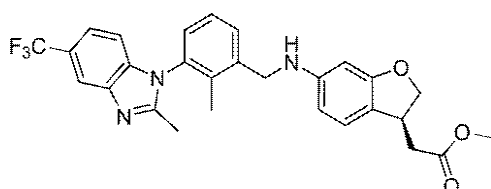
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.52-2.59 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 4.11 (1H, dd, J = 9.0, 6.4 Hz), 4.29 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.06 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.12-6.19 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50-7.59 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz)。

【 1 0 4 6 】

実施例 1 2 9 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 0 4 7 】

【化 1 7 1】



【 1 0 4 8 】

実施例 1 2 8 と同様にして、2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチル (140 mg) より表題化合物 (67 mg, 48%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.52-2.59 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.00-6.21 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.47-7.57 (2H, m), 8.01 (1H, s)。

【 1 0 4 9 】

10

20

30

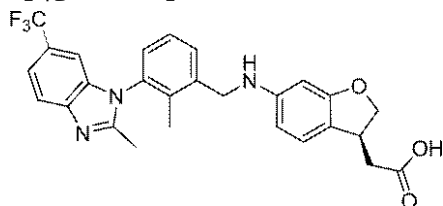
40

50

実施例 130 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1050】

【化172】



10

【1051】

[(3S)-6-({2-メチル-3-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (96 mg, 0.19 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) ならびにメタノール (2 mL) に溶解させた後に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (2.0 mL) を加えた。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (60 mg) が白色固体として得られた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.85 (3H, s), 2.31-2.45 (4H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 4.06-4.16 (1H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.01-6.23 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.17 (1H, s), 7.30-7.47 (2H, m), 7.55 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.7 Hz)。

20

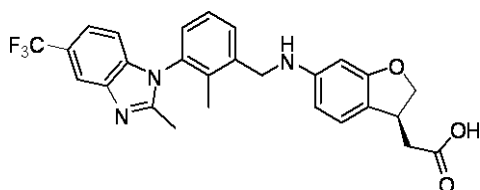
MS m/z 496 (M + H)⁺。

【1052】

実施例 131 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1053】

【化173】



30

【1054】

[(3S)-6-({2-メチル-3-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (67 mg, 0.13 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) ならびにメタノール (2 mL) に溶解させた後に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (2.0 mL) を加えた。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (60 mg) が白色固体として得られた。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.24-2.40 (4H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.29 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.02-6.17 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.47-7.56 (2H, m), 8.01 (1H, s)。

MS m/z 496 (M + H)⁺。

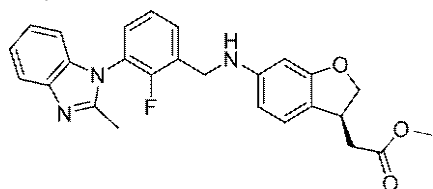
【1055】

実施例 132 [(3S)-6-{{2-フルオロ-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1056】

50

【化 1 7 4】



【 1 0 5 7】

実施例 1 2 8 と同様に、2-フルオロ-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)安息香酸メチルより表題化合物(収率 76%)を合成した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.39 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 3.56-3.68 (4H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.37 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.07 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.50-7.67 (3H, m).

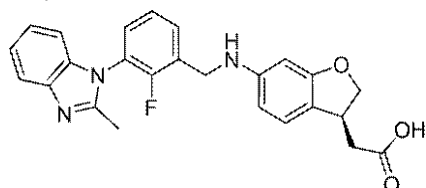
10

【 1 0 5 8】

実施例 1 3 3 [(3S)-6-{{2-フルオロ-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 0 5 9】

【化 1 7 5】



20

【 1 0 6 0】

[(3S)-6-{{2-フルオロ-3-(2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (145 mg, 0.32 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) ならびにメタノール (2 mL) に溶解させた後に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (2.0 mL) を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (130 mg, 収率 94%) が白色固体として得られた。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.36-2.46 (4H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.5, 5.5$ Hz), 3.53-3.66 (1H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.37 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.26 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.16-7.28 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.49-7.68 (3H, m), 12.30 (1H, br s).

MS m/z 432 ($M + H$) $^+$.

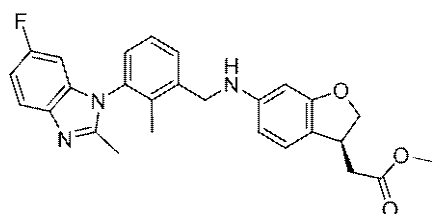
【 1 0 6 1】

実施例 1 3 4 [(3S)-6-{{3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

40

【 1 0 6 2】

【化 1 7 6】



【 1 0 6 3】

50

3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル (850 mg, 2.85 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解させ、0 で水素化アルミニウムリチウム (216 mg, 5.70 mmol) を加えた後に、室温で 30 分間攪拌した。硫酸ナトリウム10水和物を加えた後に、酢酸エチルを加え、セライトパッドを用いてろ過した。ろ液を濃縮したところ白色固体 (730 mg) が得られた。得られた残渣 (270 mg) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にデス-マーチン試薬 (636 mg, 1.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣 (300 mg)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (255 mg, 1.23 mmol) および酢酸 (0.5 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (947 mg, 4.47 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 80:30 ~ 20:80) で精製し、表題化合物 (300 mg, 収率 61%) を得た。

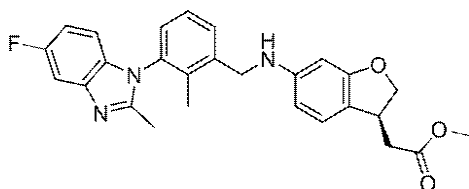
MS m/z 460 (M + H)⁺。

【1064】

実施例 135 [(3S)-6-{[3-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1065】

【化177】



【1066】

参考例 104, 105, 106 ならびに実施例 134 と同様にして、1-ブromo-4-フルオロ-2-ニトロベンゼンより表題化合物を合成した。

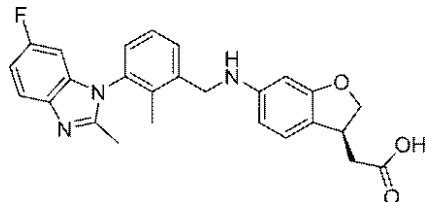
MS m/z 460 (M + H)⁺。

【1067】

実施例 136 [(3S)-6-{[3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1068】

【化178】



【1069】

[(3S)-6-{[3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (300 mg, 0.65 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) ならびにメタノール (5 mL) に溶解させた後に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 で1 時間攪拌した。水 (10 mL) を加えた後に、揮発性成分を減圧下で留去した。得られた残渣に 1 M 塩酸水溶液 (4.0 mL) を加えたところ、表題化合物 (180 mg, 収率 62%) が白色固体として析出し、それを集めた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4

10

20

30

40

50

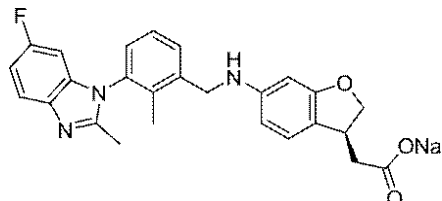
.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.02-6.18 (3H, m), 6.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 18.7, 2.5 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.9, 4.7 Hz).
MS m/z 446 (M + H)⁺.

【1070】

実施例137 [(3S)-6-{{3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【1071】

【化179】



10

【1072】

[(3S)-6-{{3-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (100 mg, 0.22 mmol) を水 (5 mL) に懸濁させた後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 mL) を加え、さらにアセトニトリル (20 mL) を加えた。揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (100 mg, 収率 97%) が白色固体として得られた。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.85 (3H, s), 1.93 (1H, dd, J = 14.9, 10.0 Hz), 2.23-2.32 (4H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 4.04 (1H, dd, J = 8.7, 7.2 Hz), 4.26 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.96-6.03 (2H, m), 6.10 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01-7.10 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.7, 4.9 Hz).

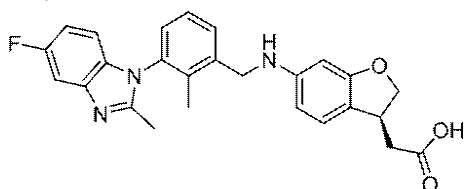
【1073】

実施例138 [(3S)-6-{{3-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

30

【1074】

【化180】



【1075】

[(3S)-6-{{3-(5-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (600 mg, 1.3 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) ならびにメタノール (5 mL) に溶解させた後に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 °C で1時間攪拌した。水 (10 mL) を加えた後に、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣に 1 M 塩酸水溶液 (4.0 mL) を加えたところ、表題化合物 (490 mg, 収率 85%) が白色固体として析出し、それを集めた。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34-2.44 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.02-6.17 (3H, m), 6.83-6.94 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 9.7, 2.5 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.35-7.53 (3H, m).

MS m/z 446 (M + H)⁺.

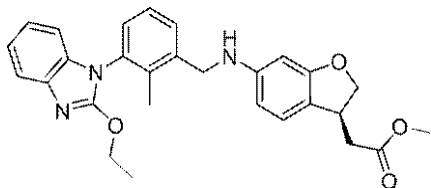
【1076】

50

実施例 139 [(3S)-6-{[3-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1077】

【化181】



【1078】

実施例 134 と同様にして 3-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

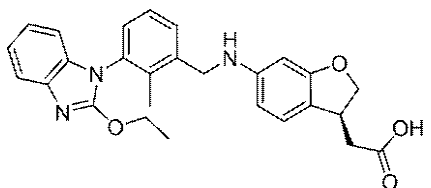
MS m/z 472 (M + H)⁺。

【1079】

実施例 140 [(3S)-6-{[3-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1080】

【化182】



【1081】

[(3S)-6-{[3-(2-エトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (220 mg, 0.47 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) ならびにメタノール (5 mL) に溶解させた後に 8 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。水 (10 mL) を加えた後に、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣に 1 M 塩酸水溶液 (4.0 mL) を加えたところ、表題化合物 (75 mg, 収率 35%) が析出し、それを集めた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.94 (3H, s), 2.36-2.46 (1H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J = 8.7, 6.8 Hz), 4.27 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.48-4.64 (3H, m), 6.03-6.18 (3H, m), 6.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03-7.10 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42-7.53 (2H, m)。

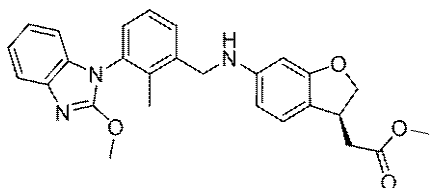
MS m/z 458 (M + H)⁺。

【1082】

実施例 141 [(3S)-6-{[3-(2-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1083】

【化183】



【1084】

実施例 139 と同様にして、表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.92 (3H, s), 2.51-2.60 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 4.07-4.14 (4H, m), 4.27 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.59 (1H, t, J =

10

20

30

40

50

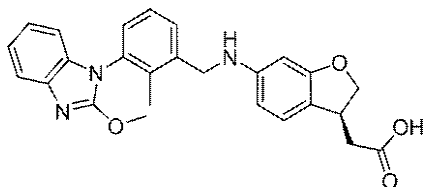
8.9 Hz), 6.06 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.10-6.19 (2H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.04-7.11 (1H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

【1085】

実施例142 [(3S)-6-{[3-(2-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1086】

【化184】



10

【1087】

実施例140と同様にして、[(3S)-6-{[3-(2-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルより表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.92 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J = 16.3, 9.1 Hz), 2.56-2.65 (1H, m), 3.51-3.64 (1H, m), 4.03-4.13 (4H, m), 4.26 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.59 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.02-6.17 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.05-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

20

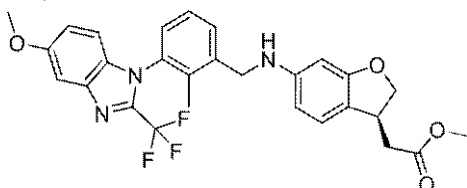
MS m/z 444 (M + H)⁺。

【1088】

実施例143 [(3S)-6-({3-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1089】

【化185】



30

【1090】

実施例134と同様に、3-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチル安息香酸メチルより表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.82 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.57-3.70 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.11 (1H, dd, J = 8.9, 6.5 Hz), 4.28 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.10-6.20 (2H, m), 6.86-6.98 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.34-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 6.7, 2.5 Hz)。

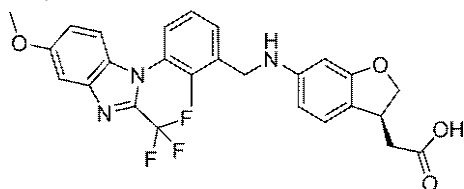
40

【1091】

実施例144 (3S)-6-({3-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1092】

【化186】



【1093】

実施例136と同様にして、[(3S)-6-({3-[5-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.82 (3H, s), 2.34 (1H, dd, $J = 16.1, 9.3$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 16.1, 5.5$ Hz), 3.52-3.63 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.10-6.16 (2H, m), 6.88-6.98 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.33-7.46 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 6.8, 2.3$ Hz)。

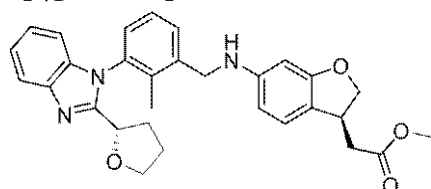
MS m/z 512 ($M + H$) $^+$ 。

【1094】

実施例145 {(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【1095】

【化187】



【1096】

参考例103および実施例134と同様に、2-メチル-3-[(2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}フェニル)アミノ]安息香酸メチルより表題化合物を合成した。

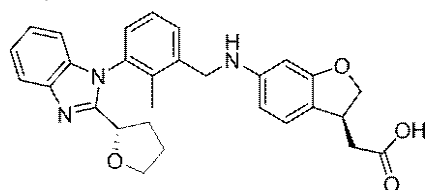
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.75-1.93 (4H, m), 2.01-2.23 (2H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.66-2.77 (1H, m), 3.59-3.76 (6H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz), 4.28 (2H, br s), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.72-4.88 (1H, m), 6.05 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 6.11-6.21 (2H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 7.0$ Hz)。

【1097】

実施例146 {(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【1098】

【化188】



【1099】

実施例136と同様にして、{(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルより表題化合物を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1.73-2.47 (8H, m), 2.57-2.71 (1H, m), 3.51-3.77 (3H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.28 (2H, br s), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.70-4.92 (1H, m), 6.00-6.20 (3H, m), 6.86-6.97 (2H, m), 7.17-7.41 (4H, m), 7.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)。

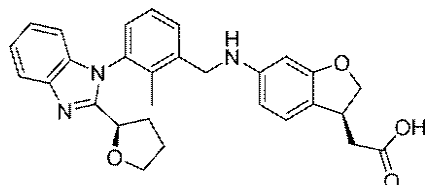
MS m/z 484 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 1 0 0 】

実施例 1 4 7 [(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 0 1 】

【 化 1 8 9 】



【 1 1 0 2 】

実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1.76-2.29 (6H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.57-2.68 (1H, m), 3.53-3.77 (3H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.27 (2H, d, $J = 4.2$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.71-4.89 (1H, m), 6.00-6.17 (3H, m), 6.86-6.96 (2H, m), 7.18-7.31 (3H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)。

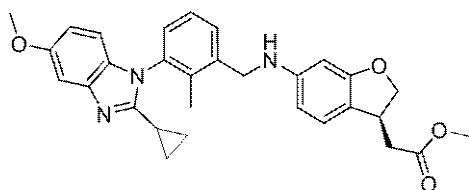
MS m/z 484 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 1 0 3 】

実施例 1 4 8 [(3S)-6-[[3-(2-シクロプロピル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 0 4 】

【 化 1 9 0 】



【 1 1 0 5 】

参考例 1 0 6 および実施例 1 3 4 と同様にして、3-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルおよびシクロプロパンカルボニルクロリドを用いて表題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 0.92-1.11 (4H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.91 (3H, s), 2.51-2.59 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.11 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.11-6.18 (2H, m), 6.76 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.47-7.52 (1H, m)。

【 1 1 0 6 】

実施例 1 4 9 [(3S)-6-[[3-(2-シクロプロピル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 0 7 】

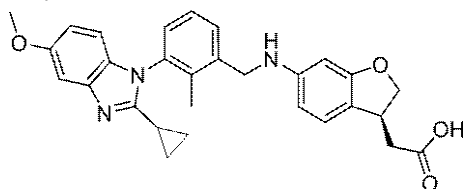
10

20

30

40

【化191】



【1108】

実施例136と同様にして、[(3S)-6-{[3-(2-シクロプロピル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルより表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 0.93-1.13 (4H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.90 (3H, s), 2.38-2.47 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 16.4, 5.7$ Hz), 3.53-3.66 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.09 (1H, dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.14 (2H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.46-7.52 (1H, m), 12.28 (1H, br s).

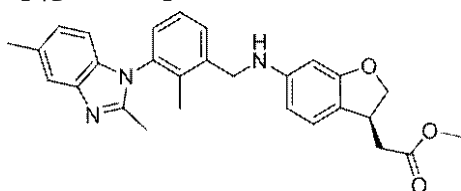
MS m/z 484 ($M + H$) $^+$.

【1109】

実施例150 [(3S)-6-{[3-(2,5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1110】

【化192】



【1111】

参考例114および実施例134と同様にして、3-[(2-アミノ-4-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

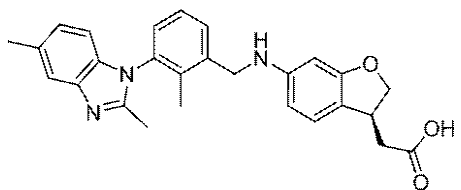
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.83 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 3.56-3.72 (4H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.27 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.14 (2H, dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.33-7.51 (3H, m).

【1112】

実施例151 [(3S)-6-{[3-(2,5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1113】

【化193】



【1114】

実施例136と同様にして、[(3S)-6-{[3-(2,5-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.83 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.38-2.48 (4H, m), 2.58-

10

20

30

40

50

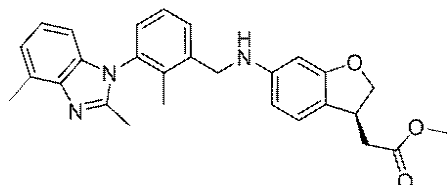
2.69 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 8.9, 6.7 Hz), 4.27 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.10-6.19 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.34-7.45 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.0 Hz), 12.28 (1H, s).
MS m/z 442 (M + H)⁺.

【 1 1 1 5 】

実施例 1 5 2 [(3S)-6-{[3-(2,4-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 1 6 】

【 化 1 9 4 】



【 1 1 1 7 】

参考例 1 1 4 および実施例 1 3 4 と同様にして、3-[(2-アミノ-3-メチルフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

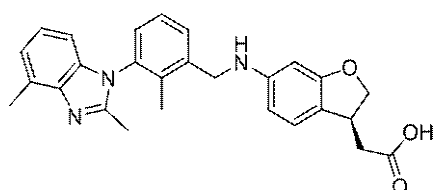
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.54-2.60 (4H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 3.57-3.67 (4H, m), 4.07-4.17 (1H, m), 4.28 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.59 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.06 (1H, s), 6.11-6.19 (2H, m), 6.65-6.71 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46-7.53 (1H, m).

【 1 1 1 8 】

実施例 1 5 3 [(3S)-6-{[3-(2,4-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 1 9 】

【 化 1 9 5 】



【 1 1 2 0 】

実施例 1 3 6 と同様に、[(3S)-6-{[3-(2,4-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルより表題化合物 (収率 80%) を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.84 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.38-2.48 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.60-2.69 (1H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 8.9, 6.7 Hz), 4.29 (2H, br s), 4.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.10-6.18 (2H, m), 6.70 (1H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 12.28 (1H, s).

MS m/z 442 (M + H)⁺.

【 1 1 2 1 】

実施例 1 5 4 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 2 2 】

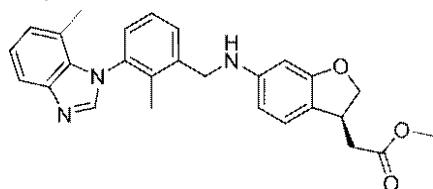
10

20

30

40

【化196】



【1123】

実施例134と同様にして、2-メチル-3-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)安息香酸メチルを用いて、表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.84-1.89 (6H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.57-3.70 (4H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 8.5, 6.6$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.01 (1H, s), 6.11 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.20 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (1H, s)。

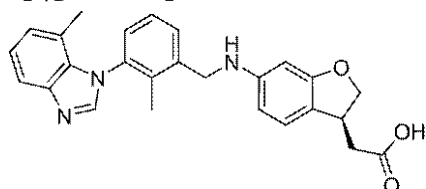
10

【1124】

実施例155 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1125】

【化197】



20

【1126】

実施例136と同様に、[(3S)-6-{{2-メチル-3-(7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物(収率64%)を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.84-1.88 (6H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.28 (2H, br s), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.00 (1H, s), 6.09-6.14 (1H, m), 6.16-6.21 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 6.6, 2.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.19 (1H, s), 12.27 (1H, s)。

30

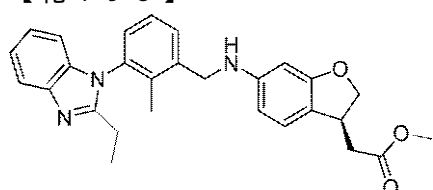
MS m/z 428 ($M + H$)⁺。

【1127】

実施例156 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1128】

【化198】



40

【1129】

実施例134と同様に、3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.19-1.27 (3H, m), 1.82 (3H, s), 2.53-2.63 (3H, m),

50

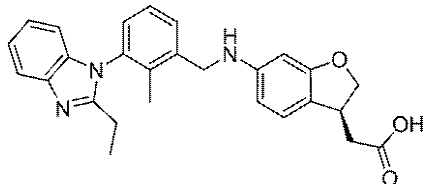
2.66-2.76 (1H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 4.11 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.28 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.12-6.18 (2H, m), 6.88 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.11-7.30 (3H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.46-7.53 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

【 1 1 3 0 】

実施例 1 5 7 [(3S)-6-{[3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 3 1 】

【 化 1 9 9 】



10

【 1 1 3 2 】

実施例 1 3 6 と同様に、[(3S)-6-{[3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.82 (3H, s), 2.42 (1H, dd, J = 16.6, 9.0 Hz), 2.53-2.68 (3H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.28 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.10-6.18 (2H, m), 6.90 (2H, dd, J = 15.4, 7.5 Hz), 7.11-7.30 (3H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.2 Hz), 12.34 (1H, br s)。

20

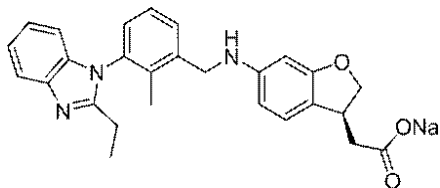
MS m/z 442 (M + H)⁺。

【 1 1 3 3 】

実施例 1 5 8 [(3S)-6-{[3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 1 1 3 4 】

【 化 2 0 0 】



30

【 1 1 3 5 】

実施例 1 3 7 と同様にして、[(3S)-6-{[3-(2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸より表題化合物を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.82 (3H, s), 1.96 (1H, dd, J = 14.9, 10.0 Hz), 2.30 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 2.54-2.63 (2H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 4.05 (1H, dd, J = 8.7, 7.2 Hz), 4.27 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.58 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.98-6.13 (3H, m), 6.84-6.92 (2H, m), 7.12-7.29 (3H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.2 Hz)。

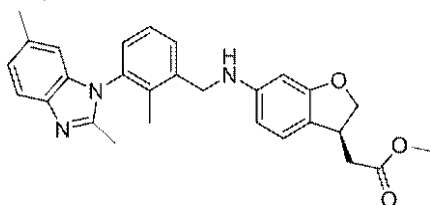
40

【 1 1 3 6 】

実施例 1 5 9 [(3S)-6-{[3-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 3 7 】

【化201】



【1138】

実施例134と同様に、3-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

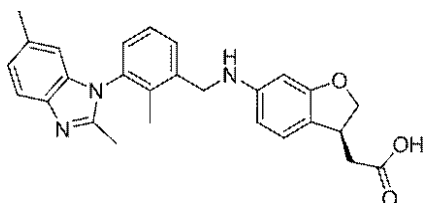
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.84 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 8.7, 6.4$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.15 (2H, dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.46-7.53 (2H, m)。

【1139】

実施例160 [(3S)-6-{[3-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1140】

【化202】



【1141】

実施例136と同様にして[(3S)-6-{[3-(2,6-ジメチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物(収率86%)を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.84 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.32-2.46 (4H, m), 2.62 (1H, dd, $J = 16.4, 5.5$ Hz), 3.54-3.65 (1H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.09-6.19 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.46-7.54 (2H, m)。

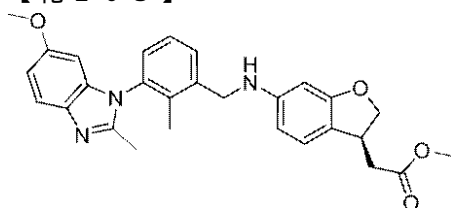
MS m/z 442 ($M + H$) $^+$ 。

【1142】

実施例161 [(3S)-6-{[3-(6-メトキシ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1143】

【化203】



【1144】

実施例134と同様に、3-(6-メトキシ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-

10

20

30

40

50

メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.85 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.60-3.64 (4H, m), 3.67 (3H, s), 4.11 (1H, dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.15 (2H, dd, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.47-7.54 (2H, m)。

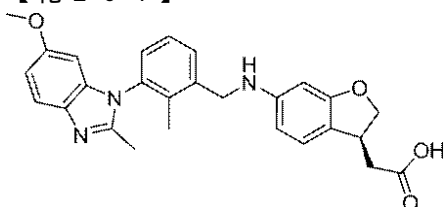
【 1 1 4 5 】

実施例 1 6 2 [(3S)-6-{{3-(6-メトキシ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

10

【 1 1 4 6 】

【化 2 0 4】



【 1 1 4 7 】

実施例 1 3 6 と同様に、 [(3S)-6-{{3-(6-メトキシ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物 (収率 52%) を合成した。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.85 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.37-2.47 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.09 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.11-6.18 (2H, m), 6.32 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.47-7.54 (2H, m)。

MS m/z 458 ($M + H$) $^+$ 。

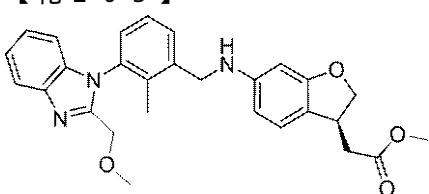
【 1 1 4 8 】

30

実施例 1 6 3 [(3S)-6-({3-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 4 9 】

【化 2 0 5】



【 1 1 5 0 】

40

実施例 1 3 4 と同様に、 3-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.83 (3H, d, $J = 3.8$ Hz), 2.52-2.60 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.16 (3H, s), 3.56-3.69 (4H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.03-6.07 (1H, m), 6.11-6.20 (2H, m), 6.85-6.97 (2H, m), 7.12-7.30 (3H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.61-7.79 (1H, m)。

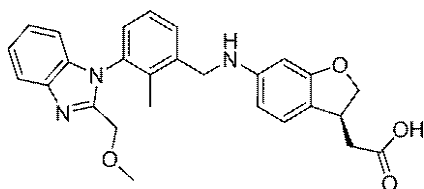
【 1 1 5 1 】

実施例 1 6 4 [(3S)-6-({3-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

50

【 1 1 5 2 】

【化 2 0 6】



【 1 1 5 3 】

実施例 1 3 6 と同様に、 [(3S)-6-({3-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.82 (3H, s), 2.38-2.47 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J = 16.4, 5.5$ Hz), 3.16 (3H, s), 3.53-3.65 (1H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 4.1$ Hz), 4.35-4.51 (2H, m), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.04 (1H, s), 6.11-6.17 (2H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 12.27 (1H, s)。

MS m/z 458 ($M + H$) $^+$ 。

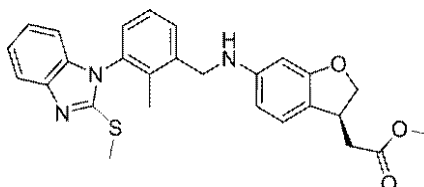
【 1 1 5 4 】

実施例 1 6 5 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

20

【 1 1 5 5 】

【化 2 0 7】



【 1 1 5 6 】

実施例 1 3 4 と同様に、 2-メチル-3-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

30

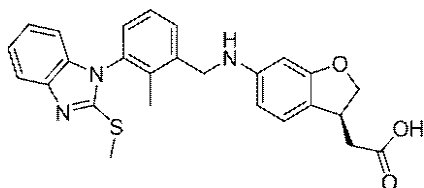
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.86 (3H, s), 2.53-2.59 (1H, m), 2.63-2.75 (4H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.05 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.11-6.19 (2H, m), 6.88 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.11-7.28 (3H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

【 1 1 5 7 】

実施例 1 6 6 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 5 8 】

【化 2 0 8】



40

【 1 1 5 9 】

実施例 1 3 6 と同様に、 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(メチルスルファニル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルより表題化合物 (収率53%)を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.87 (3H, s), 2.28-2.40 (2H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 16.1, 5.5$ Hz), 2.69 (3H, s), 3.50-3.66 (1H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz), 4

50

.28 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.04 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.08-6.18 (2H, m), 6.89 (2H, dd, J = 13.1, 7.8 Hz), 7.10-7.29 (3H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

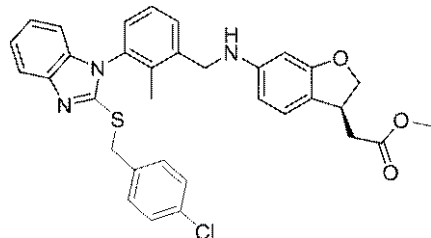
MS m/z 460 (M + H)⁺。

【 1 1 6 0 】

実施例 1 6 7 {(3S)-6-[(3-{2-[(4-クロロベンジル)スルファニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 1 1 6 1 】

【 化 2 0 9 】



10

【 1 1 6 2 】

実施例 1 3 4 と同様に、3-{2-[(4-クロロベンジル)スルファニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

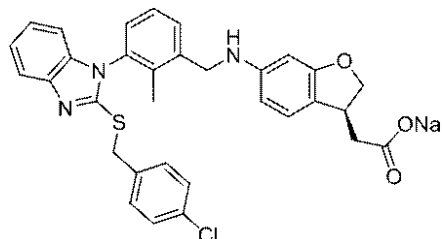
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.79 (3H, s), 2.52-2.59 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 4.10 (1H, dd, J = 8.7, 6.4 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.53-4.64 (3H, m), 6.03 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.09-6.18 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12-7.51 (9H, m)。

【 1 1 6 3 】

実施例 1 6 8 {(3S)-6-[(3-{2-[(4-クロロベンジル)スルファニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸ナトリウム

【 1 1 6 4 】

【 化 2 1 0 】



30

【 1 1 6 5 】

{(3S)-6-[(3-{2-[(4-クロロベンジル)スルファニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (120 mg, 0.21 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) ならびにメタノール (5 mL) に溶解させた後に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、40 で 2 時間攪拌した。水(10 mL) を加えた後に、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (140 mg) が白色固体として析出し、それを集めた。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.79 (3H, s), 1.87-2.00 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.49 (1H, br s), 3.99-4.07 (1H, m), 4.24 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.58-4.60 (1H, m), 5.95-6.02 (2H, m), 6.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.84-6.91 (2H, m), 7.11-7.28 (3H, m), 7.31-7.53 (6H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

【 1 1 6 6 】

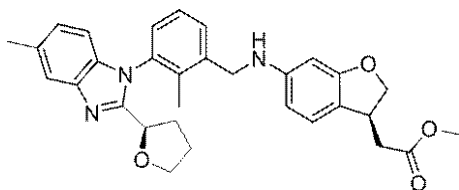
実施例 1 6 9 {(3S)-6-[(2-メチル-3-{5-メチル-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-

50

1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 1 1 6 7 】

【 化 2 1 1 】



【 1 1 6 8 】

実施例 1 4 5 と同様にして表題化合物を合成した。

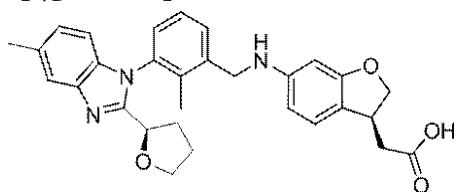
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.76-1.90 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.39-2.45 (4H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 3.56-3.74 (6H, m), 4.11 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.26 (2H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.68-4.85 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.10-6.20 (2H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.43-7.54 (2H, m)。

【 1 1 6 9 】

実施例 1 7 0 {(3S)-6-[(2-メチル-3-{5-メチル-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【 1 1 7 0 】

【 化 2 1 2 】



【 1 1 7 1 】

実施例 1 3 6 と同様に、{(3S)-6-[(2-メチル-3-{5-メチル-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルを用いて表題化合物 (収率87%)を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.70-2.20 (6H, m), 2.35-2.47 (4H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 16.6, 5.7$ Hz), 3.51-3.76 (4H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz), 4.27 (2H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.68-4.86 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.10-6.18 (2H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.44-7.54 (2H, m)。

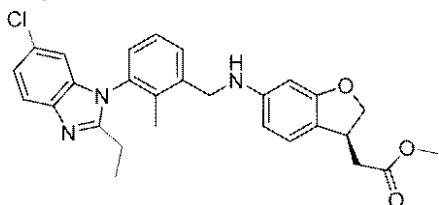
MS m/z 498 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 1 7 2 】

実施例 1 7 1 [(3S)-6-[[3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 7 3 】

【 化 2 1 3 】



10

20

30

40

50

【 1 1 7 4 】

実施例 1 3 4 と同様に、3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.19-1.25 (3H, m), 1.83 (3H, s), 2.53-2.63 (3H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.57-3.69 (4H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.11-6.18 (2H, m), 6.87-6.93 (2H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。

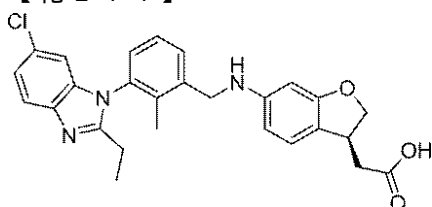
【 1 1 7 5 】

実施例 1 7 2 [(3S)-6-{{3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

10

【 1 1 7 6 】

【化 2 1 4 】



【 1 1 7 7 】

20

[(3S)-6-{{3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (310 mg, 0.63 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) ならびにメタノール (4 mL) に溶解させた後に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.9 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (1.9 mL) を加えたところ、表題化合物 (230 mg, 収率 77%) が白色固体として析出し、それを集めた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.18-1.27 (3H, m), 1.83 (3H, s), 2.30 (1H, s), 2.37-2.48 (1H, m), 2.53-2.71 (2H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.09-6.19 (2H, m), 6.87-6.96 (2H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)。

30

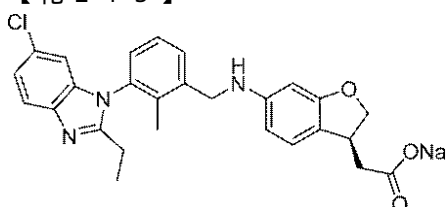
MS m/z 476 ($M + H$)⁺。

【 1 1 7 8 】

実施例 1 7 3 [(3S)-6-{{3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 1 1 7 9 】

【化 2 1 5 】



40

【 1 1 8 0 】

[(3S)-6-{{3-(6-クロロ-2-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (95 mg, 0.2 mmol) をアセトニトリル (5 mL) 中に混合し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加えた。その後、減圧下で揮発性成分を留去したところ、表題化合物 (95 mg, 収率 96%) が白色固体として析出し、それを集めた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.17-1.26 (3H, m), 1.83 (3H, s), 1.97 (1H, dd, $J = 1$

50

5.1, 9.8 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 2.52-2.61 (1H, m), 3.53 (1H, br s), 4.00-4.10 (1H, m), 4.27 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.58 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.97-6.04 (2H, m), 6.10 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 6.84-6.94 (2H, m), 7.20-7.32 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz)

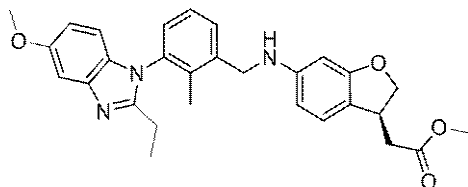
MS m/z 476 (M + H)⁺ (フリー体として)。

【 1 1 8 1 】

実施例 1 7 4 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 8 2 】

【 化 2 1 6 】



【 1 1 8 3 】

参考例 1 2 2 および実施例 1 3 4 と同様にして、3-[(2-アミノ-4-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルより表題化合物を合成した。

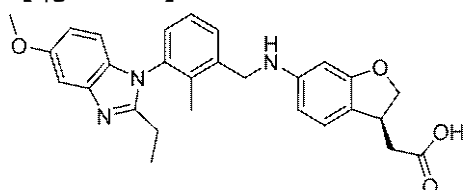
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.18-1.24 (3H, m), 1.82 (3H, s), 2.52-2.61 (3H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.11 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.27 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.11-6.18 (2H, m), 6.73-6.82 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.19-7.27 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.45-7.51 (1H, m)。

【 1 1 8 4 】

実施例 1 7 5 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 8 5 】

【 化 2 1 7 】



【 1 1 8 6 】

実施例 1 7 2 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(2-エチル-5-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物 (収率90%)を合成した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.82 (3H, s), 2.36-2.46 (1H, m), 2.52-2.69 (3H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.09 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.27 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.60 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.04 (1H, s), 6.08-6.17 (2H, m), 6.72-6.82 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 12.27 (1H, br s)。

MS m/z 472 (M + H)⁺。

【 1 1 8 7 】

実施例 1 7 6 [(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 8 8 】

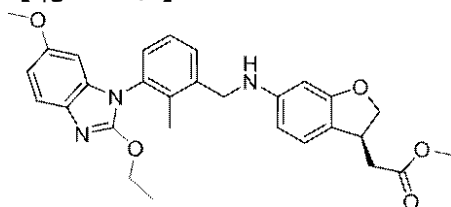
10

20

30

40

【化 2 1 8】



【 1 1 8 9】

参考例 1 0 8 ならびに実施例 1 3 4 と同様にして、3-[(2-アミノ-5-メトキシフェニル)アミノ]-2-メチル安息香酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.94 (3H, s), 2.52-2.59 (1 H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.57-3.69 (7H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 9.0, 6.4$ Hz), 4.27 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.43-4.64 (3H, m), 6.05 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.11-6.18 (2 H, m), 6.31 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.31-7.47 (3H, m)。

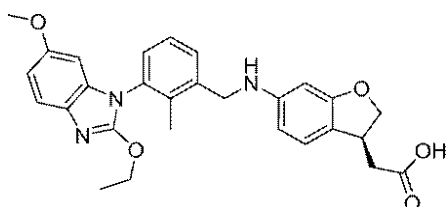
MS m/z 502 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 1 9 0】

実施例 1 7 7 [(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 1 9 1】

【化 2 1 9】



【 1 1 9 2】

実施例 1 7 2 と同様に、[(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物 (収率 78%) を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz), 3.53-3.64 (1H, m), 3.67 (3 H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 8.7, 6.8$ Hz), 4.27 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.43-4.64 (3H, m), 6.03-6.17 (3H, m), 6.31 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.31-7.48 (3H, m)。

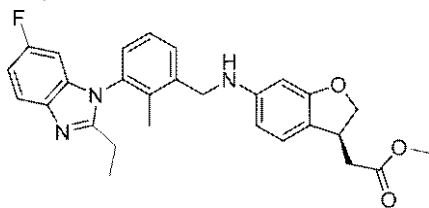
MS m/z 488 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 1 9 3】

実施例 1 7 8 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 1 9 4】

【化 2 2 0】



【 1 1 9 5】

3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒド

10

20

30

40

50

(5.5 g, 19.48 mmol)に、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (4.4 g, 21.43 mmol) および酢酸 (4 mL) のアセトニトリル (200 mL) 溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (12.3 g, 58.44 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。重曹水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 70:30 ~ 10:90) で精製し、表題化合物 (7.1 g, 収率 77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.34 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.92 (3H, s), 2.47-2.69 (3H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 16.6, 5.3$ Hz), 3.67-3.86 (4H, m), 4.03 (1H, br s), 4.24 (1H, dd, $J = 9.4, 6.0$ Hz), 4.35 (2H, s), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.11-6.24 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz)。

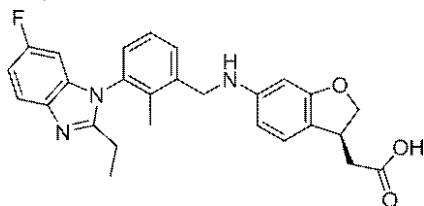
MS m/z 474 ($M + H$)⁺。

【1196】

実施例179 [(3S)-6-{[3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (tR1, tR2)

【1197】

【化221】



【1198】

[(3S)-6-{[3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (1400 mg) を超臨界流体クロマトグラフィーでキラル分割 (軸不斉分割) を行い、tR1 (640 mg, >99.9% d.e.) ならびにtR2 (640 mg, 99.5% d.e.) が得られた。得られた化合物をそれぞれ、実施例172と同様にしてアルカリ加水分解を行い、表題化合物を合成した。

(高速液体クロマトグラフィー条件)

カラム: CHIRALPAK IC (ダイセル化学工業株式会社製)

移動層: 二酸化炭素/メタノール(容積比: 65/35)

流速: 50 mL/min

検出: UV (220 nm)

温度: 35

保持時間: tR1 4.5 min, tR2 5.7 min

[(3S)-6-{[3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (tR1)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.38-2.48 (1H, m), 2.52-2.68 (3H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 8.9, 6.6$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.60 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.02-6.19 (3H, m), 6.69 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01-7.11 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz), 12.27 (1H, br s)。

MS m/z 460 ($M + H$)⁺。

[(3S)-6-{[3-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (tR2)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.21 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.36-2.46 (1

10

20

30

40

50

H, m), 2.52-2.67 (3H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.28 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.60 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.04-6.17 (3H, m), 6.69 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02-7.11 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 4.9 Hz)

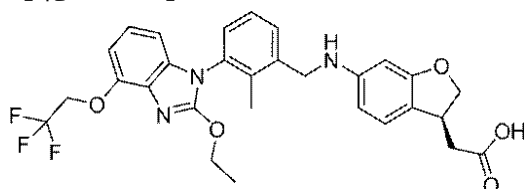
MS m/z 460 (M + H)⁺.

【 1 1 9 9 】

実施例 1 8 0 [(3S)-6-({3-[2-エトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 0 0 】

【化 2 2 2】



【 1 2 0 1 】

[(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (116 mg, 0.2 mmol)、メタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル (53 mg, 0.3 mmol)、炭酸カリウム (55 mg, 0.4 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に懸濁させ、60 で 2 時間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~40:60) で精製したところ、油状物 (120 mg) が得られた。得られた油状物をメタノール (5 mL)-テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させた後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 で 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を加えた後に、揮発性成分を減圧下で留去し、1 M 塩酸水溶液 (0.5 mL) を加えたところ、表題化合物 (55 mg, 収率 50%) が白色固体として析出し、それを集めた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.93 (3H, s), 2.37-2.47 (1H, m), 2.63 (1H, dd, J = 16.4, 5.5 Hz), 3.53-3.67 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J = 8.9, 6.6 Hz), 4.27 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.50-4.65 (3H, m), 5.06 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.09-6.17 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97-7.06 (1H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.43-7.49 (1H, m)。

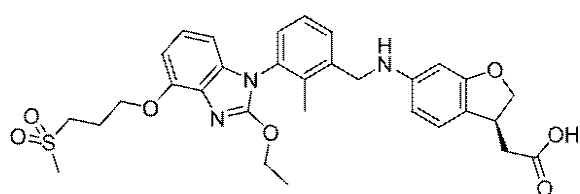
MS m/z 556 (M + H)⁺.

【 1 2 0 2 】

実施例 1 8 1 {(3S)-6-[[3-{2-エトキシ-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 0 3 】

【化 2 2 3】



【 1 2 0 4 】

[(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベ

10

20

30

40

50

ンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (116 mg, 0.2 mmol)、p-トルエンスルホン酸 3-(メチルスルホニル)プロピル (88 mg, 0.3 mmol)、炭酸カリウム (55 mg, 0.4 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に懸濁させ、60 で2時間攪拌した。放冷した後に、飽和食塩水で希釈し酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~40:60) で精製したところ、油状物 (130 mg) が得られた。得られた油状物をメタノール (5 mL)-テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解させた後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 で1時間攪拌した。水(10 mL)を加えた後に、揮発性成分を減圧下で留去した。1 M 塩酸水溶液 (0.5 mL) を加え、飽和食塩水で希釈した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去したところ、表題化合物 (77 mg, 収率 65%) が白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.93 (3H, s), 2.17-2.29 (2H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.34-3.39 (3H, m), 3.54-3.67 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.22-4.40 (4H, m), 4.46-4.65 (3H, m), 6.00-6.19 (3H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.88-7.04 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.42-7.48 (1H, m)。

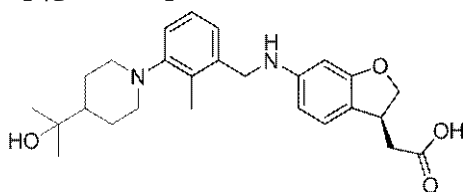
MS m/z 594 (M + H)⁺。

【1205】

実施例 182 [(3S)-6-({3-[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1206】

【化224】



【1207】

{(3S)-6-[(3-プロモ-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (486 mg, 1.0 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール (286 mg, 2.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム (46 mg, 0.05 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1',1'-ビフェニル (48 mg, 0.1 mmol)、リン酸三カリウム (424 mg, 2.0 mmol) をトルエン (40 mL) に懸濁させ、アルゴン雰囲気下、100 で終夜攪拌した。放冷した後に、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水を用いて洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後に、揮発性成分を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~40:60) で精製したところ、油状物 (72 mg) が得られた。得られた油状物をメタノール (2 mL)-テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させた後に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、50 で1時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で留去した後に、1 M 塩酸水溶液 (0.5 mL) を加え、飽和食塩水で希釈した。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥後、揮発性成分を減圧下で留去した後に、残渣を酢酸エチル-ヘプタンで結晶化して、表題化合物 (40 mg, 収率 5%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (6H, s), 1.19-1.50 (3H, m), 1.77 (2H, d, J = 11.3 Hz), 2.22 (3H, s), 2.34-2.46 (1H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 3.05 (2H, d, J = 11.3 Hz), 3.50-3.65 (1H, m), 4.00-4.18 (4H, m), 4.57 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.87-6.00 (2H, m), 6.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 6.84-6.99 (3H, m), 7.02-7.10 (1H, m), 12.28 (1H, br s)。

【1208】

10

20

30

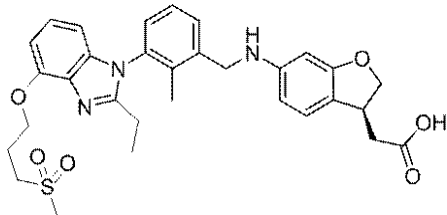
40

50

実施例 183 {(3S)-6-[(3-{2-エチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【1209】

【化225】



10

【1210】

実施例 181 と同様に、[(3S)-6-{[3-(2-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル](トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルを用いて表題化合物を合成した。

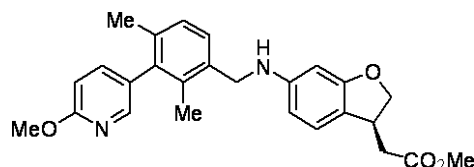
MS m/z 578 (M + H)⁺.

【1211】

実施例 184 [(3S)-6-{[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1212】

【化226】



20

【1213】

{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.204 g, 0.505 mmol)、(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (93.0 mg, 0.605 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.606 mL) およびトルエン (3 mL) の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (18.5 mg, 0.0200 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (34.2 mg, 0.0810 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100

で 5 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 65:35) で精製して、表題化合物 (0.184 g、収率 84%) を無色の油状物として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.03 (6H, s), 2.54 (1H, dd, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.4, 5.5 Hz), 3.66-3.84 (4H, m), 3.88 (1H, br s), 4.00 (3H, s), 4.17-4.29 (3H, m), 4.71 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.11-6.21 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J = 8.5, 0.9 Hz), 6.92-6.98 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 2.4, 0.9 Hz)。

40

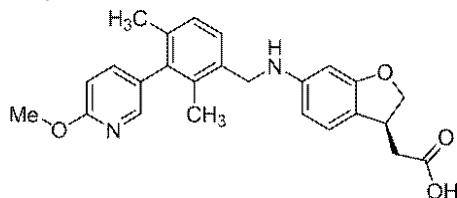
MS m/z 433 (M + H)⁺.

【1214】

実施例 185 [(3S)-6-{[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1215】

【化 2 2 7】



【 1 2 1 6】

[(3S)-6-{{3-[(6-メトキシピリジン-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.184 g, 0.425 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.28 mL) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて残渣を溶解し、1 M 塩酸 (1.28 mL) をゆっくりと加えた。得られた沈殿をろ取し、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (0.153 g、収率 86%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.03 (6H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.70-3.84 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.20-4.30 (3H, m), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.11-6.22 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)。

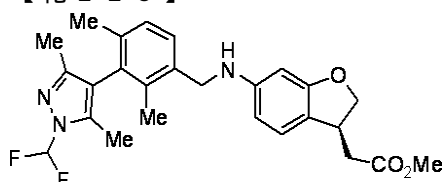
MS m/z 419 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 1 7】

実施例 1 8 6 [(3S)-6-({3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 1 8】

【化 2 2 8】



【 1 2 1 9】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと 1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールから表題化合物 (0.195 g、収率 87%) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.94-2.02 (9H, m), 2.16 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz), 3.67-3.93 (5H, m), 4.18-4.28 (3H, m), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.11-6.22 (2H, m), 6.91-7.41 (4H, m)。

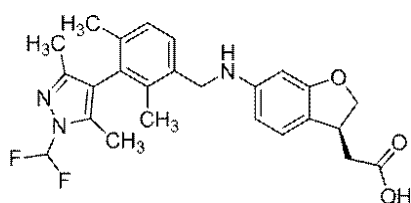
MS m/z 470 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 2 0】

実施例 1 8 7 [(3S)-6-({3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 2 1】

【化 2 2 9】



【 1 2 2 2】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-({3-[1-(ジフルオロメチル)-3,5-ジメチル-1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾール-4-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 82%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.99 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.60 (1H, d, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.71-3.86 (1H, m), 4.20-4.31 (3H, m), 4.73 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.11-6.23 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01-7.44 (3H, m)。

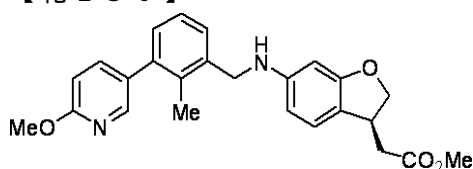
MS m/z 456 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 2 3 】

実施例 1 8 8 [(3S)-6-{[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 2 4 】

【化 2 3 0】



【 1 2 2 5 】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと (6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸から表題化合物を淡赤色の油状物として得た。収率 100%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.23 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 16.3, 9.5$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz), 3.69-3.84 (4H, m), 3.93 (1H, br s), 3.99 (3H, s), 4.23 (1H, dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz), 4.29 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.12-6.21 (2H, m), 6.78-6.84 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.28 (2H, m), 7.33-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 8.09-8.13 (1H, m)。

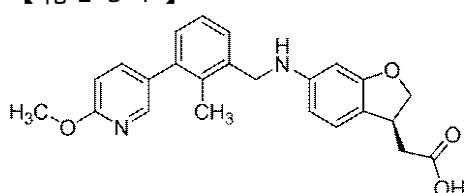
MS m/z 419 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 2 6 】

実施例 1 8 9 [(3S)-6-{[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 2 7 】

【化 2 3 1】



【 1 2 2 8 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 59%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.18 (3H, s), 2.42 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz), 3.51-3.68 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.96-6.17 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.05-7.35 (3H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 12.29 (1H, br s)。

MS m/z 405 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 2 9 】

実施例 1 9 0 [(3S)-6-{[3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-2,4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

20

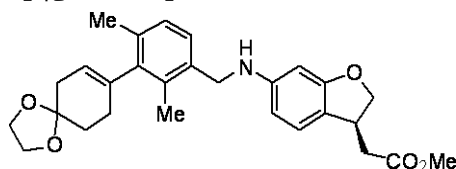
30

40

50

【 1 2 3 0 】

【 化 2 3 2 】



【 1 2 3 1 】

3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-2,4-ジメチルベンズアルデヒド (0.254 g、0.933 mmol) および [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.193 g、0.933 mmol) を酢酸(0.160 mL、2.80 mmol) およびアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、0 で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.396 g、1.87 mmol) を加えて、室温で 4 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0~75:25) で精製して、表題化合物 (0.225 g、収率 52%) を無色の油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.23 (6H, s), 2.25-2.36 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz), 3.68-3.87 (5H, m), 4.00-4.06 (4H, m), 4.22 (3H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.31-5.39 (1H, m), 6.10-6.20 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

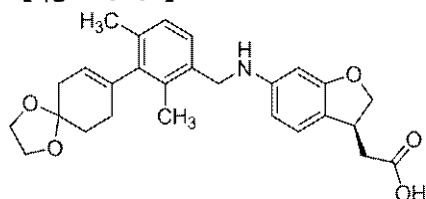
MS m/z 464 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 3 2 】

実施例 191 [(3S)-6-{{3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 3 3 】

【 化 2 3 3 】



【 1 2 3 4 】

実施例 185 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 90%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.91 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.23 (6H, s), 2.26-2.36 (2H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 2.59 (1H, dd, $J = 16.8, 9.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.8, 5.3$ Hz), 3.71-3.85 (1H, m), 3.99-4.07 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 9.1, 5.9$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.32-5.40 (1H, m), 6.11-6.20 (2H, m), 6.93-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 7.7$ Hz)。

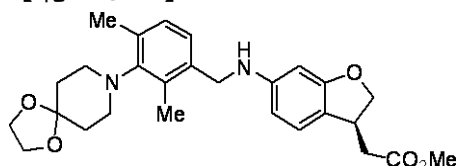
MS m/z 450 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 3 5 】

実施例 192 [(3S)-6-{{3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 3 6 】

【化 2 3 4】



【 1 2 3 7】

実施例 190 と同様にして、3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,4-ジメチルベンズアルデヒドと[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 35%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.74-1.93 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 16.3, 9.5$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz), 3.05-3.29 (4H, m), 3.67-3.87 (5H, m), 4.01 (4H, s), 4.14-4.26 (3H, m), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.09-6.18 (2H, m), 6.90-7.05 (3H, m)。

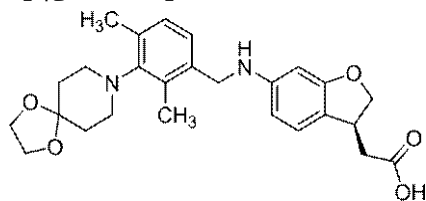
MS m/z 467 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 3 8】

実施例 193 [(3S)-6-{{3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 3 9】

【化 2 3 5】



【 1 2 4 0】

実施例 185 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を黄色の固体として得た。収率 87%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.74-1.93 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.6, 9.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.8, 5.3$ Hz), 3.04-3.31 (4H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 4.01 (4H, s), 4.16 (2H, s), 4.24 (1H, dd, $J = 9.2, 6.0$ Hz), 4.71 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.07-6.20 (2H, m), 6.90-7.05 (3H, m)。

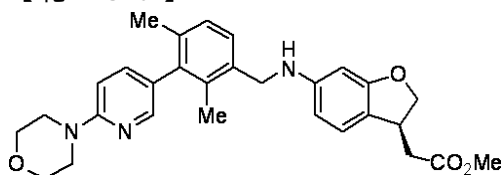
MS m/z 453 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 4 1】

実施例 194 [(3S)-6-{{2,4-ジメチル-3-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 4 2】

【化 2 3 6】



【 1 2 4 3】

実施例 184 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ボロン酸から表題化合物を黄色の非晶性粉末として得た。収率 91%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.02-2.08 (6H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 16.3, 9.5$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz), 3.51-3.60 (4H, m), 3.68-3.83 (4H, m), 3.83-3.92

10

20

30

40

50

(5H, m), 4.18-4.27 (3H, m), 4.71 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.11-6.21 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.5 Hz)。

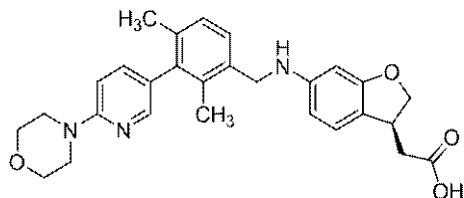
MS m/z 488 (M + H)⁺。

【 1 2 4 4 】

実施例 1 9 5 [(3S)-6-({2,4-ジメチル-3-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 4 5 】

【 化 2 3 7 】



【 1 2 4 6 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{{2,4-ジメチル-3-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 86%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.05 (6H, s), 2.59 (1H, dd, J = 16.6, 9.2 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 16.8, 5.3 Hz), 3.50-3.60 (4H, m), 3.70-3.92 (5H, m), 4.18-4.30 (3H, m), 4.72 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.12-6.22 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 0.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

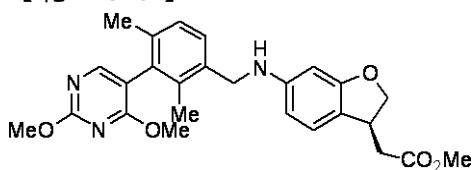
MS m/z 474 (M + H)⁺。

【 1 2 4 7 】

実施例 1 9 6 [(3S)-6-{{3-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 4 8 】

【 化 2 3 8 】



【 1 2 4 9 】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと (2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)ボロン酸から表題化合物を無色の油状物として得た。収率 65%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.02 (6H, s), 2.54 (1H, dd, J = 16.3, 9.5 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 16.3, 5.3 Hz), 3.67-3.83 (4H, m), 3.87 (1H, br s), 3.95 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.17-4.29 (3H, m), 4.71 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.11-6.21 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 7.98 (1H, s)。

MS m/z 464 (M + H)⁺。

【 1 2 5 0 】

実施例 1 9 7 [(3S)-6-{{3-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 5 1 】

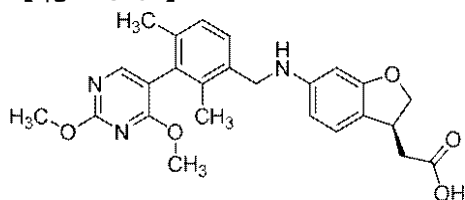
10

20

30

40

【化 2 3 9】



【 1 2 5 2】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 83%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.02 (6H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.6, 9.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.8, 5.3$ Hz), 3.70-3.85 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.18-4.30 (3H, m), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.11-6.22 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 8.00 (1H, s)。

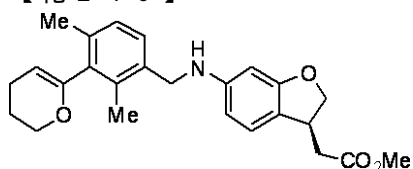
MS m/z 450 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 5 3】

実施例 1 9 8 [(3S)-6-{{3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 5 4】

【化 2 4 0】



【 1 2 5 5】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-ブromo-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと 3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イルボロン酸から表題化合物を淡黄色の油状物として得た。収率 38%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.89-2.02 (2H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 16.3, 9.5$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz), 3.65-3.85 (5H, m), 4.06-4.28 (5H, m), 4.62-4.77 (2H, m), 6.08-6.17 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

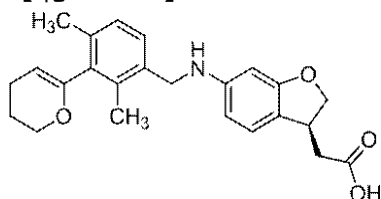
MS m/z 408 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 5 6】

実施例 1 9 9 [(3S)-6-{{3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 5 7】

【化 2 4 1】



【 1 2 5 8】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 77%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.89-2.03 (2H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.58 (1H, dd, $J = 16.6, 9.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.6, 5.1$ Hz), 3.62-3.85 (2H,

10

20

30

40

50

m), 4.09-4.29 (4H, m), 4.62-4.78 (2H, m), 6.09-6.18 (2H, m), 6.91-7.04 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz)。

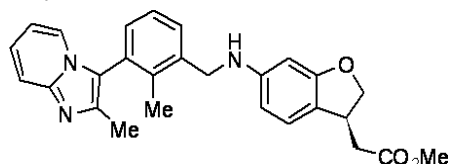
MS m/z 394 (M + H)⁺。

【 1 2 5 9 】

実施例 2 0 0 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 6 0 】

【化 2 4 2】



10

【 1 2 6 1 】

[(3S)-6-{[2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル(0.560 g、1.28 mmol)、3-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.351 g、1.67 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.54 mL) およびトルエン (7 mL) の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (46.9 mg、0.0510 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (87.0 mg、0.205 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、105 °C で 20 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~0:100) で精製して、表題化合物 (0.186 g、収率 33%) を黄色の油状物として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.06 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (1H, dd, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 16.2, 5.3 Hz), 3.68-3.86 (4H, m), 4.00 (1H, br s), 4.24 (1H, dd, J = 9.2, 6.0 Hz), 4.34 (2H, s), 4.73 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.15 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.20 (1H, dd, J = 7.9, 2.1 Hz), 6.67-6.75 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12-7.26 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.53-7.62 (2H, m)。

30

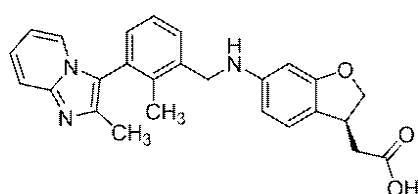
MS m/z 442 (M + H)⁺。

【 1 2 6 2 】

実施例 2 0 1 [(3S)-6-{[2-メチル-3-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 6 3 】

【化 2 4 3】



40

【 1 2 6 4 】

実施例 1 8 5 と同様に、[(3S)-6-{[2-メチル-3-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 52%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.06 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 16.3, 9.5 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 16.3, 4.9 Hz), 3.78-3.94 (1H, m), 4.26-4.39 (3H, m), 4.79 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.13-6.25 (2H, m), 6.75-6.83 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18-7.37 (3H, m), 7.51 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.1 Hz)。

50

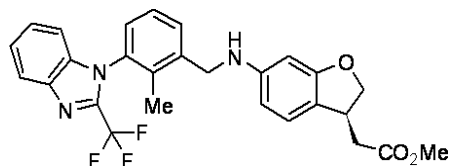
MS m/z 428 (M + H)⁺.

【 1 2 6 5 】

実施例 2 0 2 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 6 6 】

【 化 2 4 4 】



10

【 1 2 6 7 】

実施例 1 9 0 と同様にして、2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンズアルデヒドと[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色の油状物として得た。収率 80%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.90 (3H, s), 2.55 (1H, dd, J = 16.3, 9.1 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 16.3, 5.3 Hz), 3.68-3.86 (4H, m), 4.02 (1H, br s), 4.24 (1H, dd, J = 9.1, 6.1 Hz), 4.35 (2H, s), 4.73 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.10-6.23 (2H, m), 6.93-7.05 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.31-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.93-8.00 (1H, m)。

20

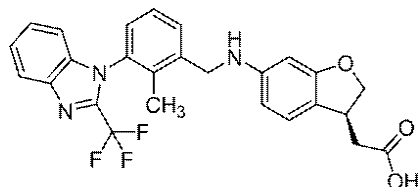
MS m/z 496 (M + H)⁺.

【 1 2 6 8 】

実施例 2 0 3 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 6 9 】

【 化 2 4 5 】



30

【 1 2 7 0 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 83%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.90 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 16.7, 9.1 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.71-3.88 (1H, m), 4.27 (1H, dd, J = 9.5, 6.1 Hz), 4.35 (2H, s), 4.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.12-6.22 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.32-7.46 (3H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 6.8 Hz)。

MS m/z 482 (M + H)⁺.

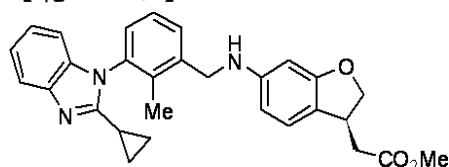
40

【 1 2 7 1 】

実施例 2 0 4 [(3S)-6-({3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 7 2 】

【 化 2 4 6 】



50

【 1 2 7 3 】

実施例 1 9 0 と同様にして、3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒドと [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を橙色の非晶性粉末として得た。収率 75%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.94-1.05 (2H, m), 1.26-1.34 (2H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.55 (1H, dd, J = 16.4, 9.2 Hz), 2.75 (1H, dd, J = 16.4, 5.5 Hz), 3.69-3.86 (4H, m), 4.05 (1H, br s), 4.24 (1H, dd, J = 9.2, 6.0 Hz), 4.36 (2H, s), 4.73 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.14 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.51-7.58 (1H, m), 7.69-7.76 (1H, m)。

10

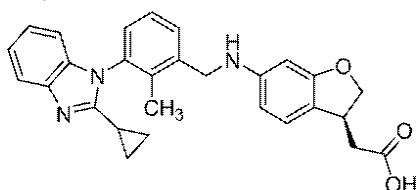
MS m/z 468 (M + H)⁺。

【 1 2 7 4 】

実施例 2 0 5 [(3S)-6-{{3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 7 5 】

【 化 2 4 7 】



20

【 1 2 7 6 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(2-シクロプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 88%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95-1.07 (2H, m), 1.28-1.39 (2H, m), 1.57-1.70 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 16.7, 9.5 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 16.5, 5.5 Hz), 3.76-3.90 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J = 9.3, 6.2 Hz), 4.37 (2H, s), 4.77 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.11-6.25 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12-7.21 (1H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz)。

30

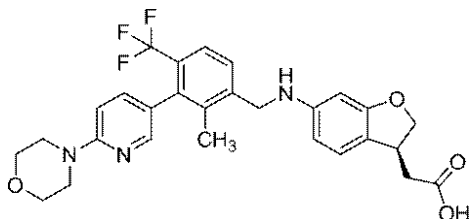
MS m/z 454 (M + H)⁺。

【 1 2 7 7 】

実施例 2 0 6 [(3S)-6-({2-メチル-3-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-4-(トリフルオロメチル)ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 7 8 】

【 化 2 4 8 】



40

【 1 2 7 9 】

[(3S)-6-{{2-メチル-3-(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.248 g、0.389 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.56 mL) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて残渣を溶解し、1 M 塩酸 (1.17 mL) をゆっくり

50

と加えた。得られた沈殿をろ取り、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (0.129 g、収率 63%) をベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.04 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.8, 9.2$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.8, 5.3$ Hz), 3.54-3.64 (4H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.84-3.92 (4H, m), 4.25 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.32 (2H, s), 4.73 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.16 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.1$ Hz)。

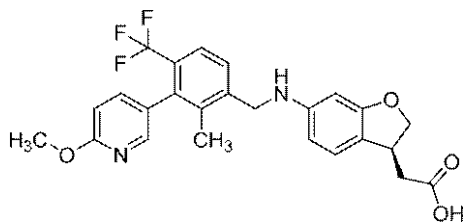
MS m/z 528 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 8 0 】

実施例 2 0 7 [(3S)-6-{{3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 8 1 】

【化 2 4 9】



【 1 2 8 2 】

実施例 2 0 6 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 74%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.01 (3H, s), 2.60 (1H, dd, $J = 17.0, 9.5$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz), 3.71-3.84 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.25 (1H, dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz), 4.33 (2H, s), 4.73 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.16 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.97 (1H, s)。

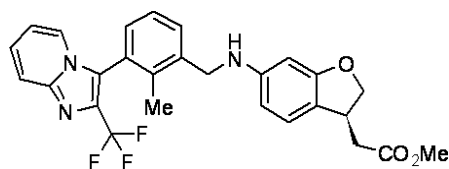
MS m/z 473 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 2 8 3 】

実施例 2 0 8 [(3S)-6-{{2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 8 4 】

【化 2 5 0】



【 1 2 8 5 】

実施例 2 0 0 と同様にして、[(3S)-6-{{2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと 3-ブromo-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンから表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 60%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.03 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 16.4, 9.2$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.4, 5.5$ Hz), 3.68-3.87 (4H, m), 4.02 (1H, br s), 4.24 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.34 (2H, s), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.20 (1H, dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz), 6.83-6.91 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.

10

20

30

40

50

22-7.39 (3H, m), 7.51-7.60 (2H, m), 7.72-7.78 (1H, m)。

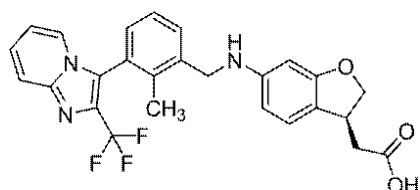
MS m/z 496 (M + H)⁺。

【 1 2 8 6 】

実施例 2 0 9 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 8 7 】

【 化 2 5 1 】



10

【 1 2 8 8 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 78%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.03 (3H, s), 2.62 (1H, dd, J = 16.6, 9.2 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 16.6, 5.3 Hz), 3.74-3.88 (1H, m), 4.28 (1H, dd, J = 9.2, 6.0 Hz), 4.35 (2H, s), 4.75 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.12-6.25 (2H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.76-7.84 (1H, m)。

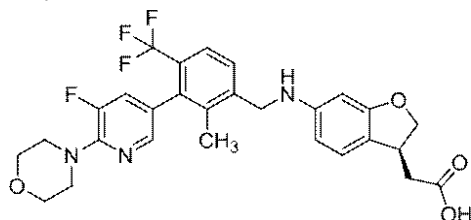
20

【 1 2 8 9 】

実施例 2 1 0 [(3S)-6-({3-[5-フルオロ-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 2 9 0 】

【 化 2 5 2 】



30

【 1 2 9 1 】

実施例 2 0 6 と同様にして、[(3S)-6-{{3-[5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル]-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 79%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.04 (3H, s), 2.60 (1H, dd, J = 17.0, 9.5 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.51-3.61 (4H, m), 3.71-3.94 (5H, m), 4.25 (1H, dd, J = 9.3, 5.9 Hz), 4.33 (2H, s), 4.73 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.09 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.16 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07-7.17 (1H, m), 7.45-7.61 (2H, m), 7.83 (1H, s)。

40

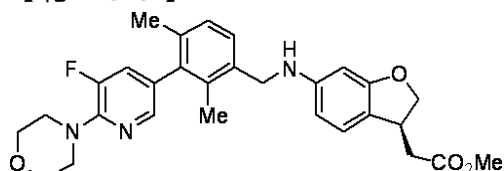
MS m/z 546 (M + H)⁺。

【 1 2 9 2 】

実施例 2 1 1 [(3S)-6-{{3-[5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 2 9 3 】

【化253】



【1294】

実施例184と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと(5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ポロン酸から表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 100%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.04 (6H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 16.6, 9.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.2, 5.3$ Hz), 3.50-3.58 (4H, m), 3.68-3.93 (9H, m), 4.18-4.28 (3H, m), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.11-6.20 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.23-7.29 (1H, m), 7.81 (1H, t, $J = 1.5$ Hz)。

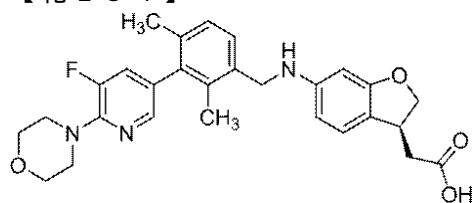
MS m/z 506 ($M + H$) $^+$ 。

【1295】

実施例212 [(3S)-6-({3-[5-フルオロ-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1296】

【化254】



【1297】

実施例185と同様にして、[(3S)-6-({3-(5-フルオロ-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 78%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.05 (6H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.5$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 3.49-3.59 (4H, m), 3.71-3.94 (5H, m), 4.19-4.30 (3H, m), 4.72 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 6.11-6.22 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04-7.14 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.81 (1H, t, $J = 1.5$ Hz)。

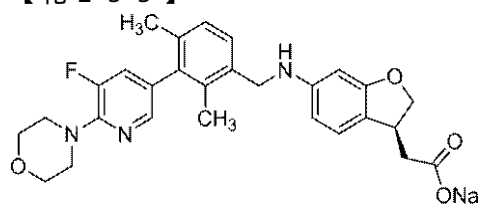
MS m/z 492 ($M + H$) $^+$ 。

【1298】

実施例213 [(3S)-6-({3-[5-フルオロ-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【1299】

【化255】



【1300】

[(3S)-6-({3-[5-フルオロ-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]-2,4-ジメチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (0.177 g, 0.359 mmol) の水 (2 mL) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.359 mL) を加え、室温で攪拌した。不溶物が溶解した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (0.174 g, 収率 94%) を白色の固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.90-2.15 (7H, m), 2.31 (1H, dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz), 3.38-3.60 (5H, m), 3.69-3.81 (4H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 8.9, 7.0$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.85 (1H, t), 5.96 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 13.9, 1.9$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 1.5$ Hz)。

MS m/z 492 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

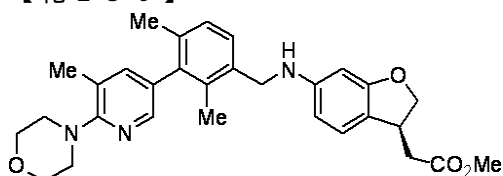
【 1 3 0 1 】

実施例 2 1 4 [(3S)-6-{{2,4-ジメチル-3-(5-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

【 1 3 0 2 】

【化 2 5 6】



【 1 3 0 3 】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと(5-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ポロン酸から表題化合物を黄色の油状物として得た。収率 98%。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.02 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 16.6, 9.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.2, 5.3$ Hz), 3.23 (4H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.68-3.83 (4H, m), 3.83-3.94 (5H, m), 4.17-4.28 (3H, m), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.10-6.21 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

MS m/z 502 ($M + H$) $^+$ 。

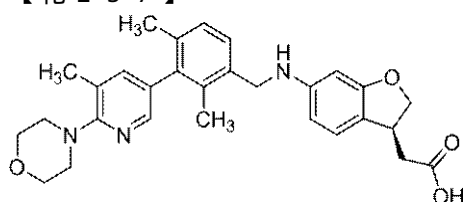
【 1 3 0 4 】

実施例 2 1 5 [(3S)-6-((2,4-ジメチル-3-[5-メチル-6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

30

【 1 3 0 5 】

【化 2 5 7】



【 1 3 0 6 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{{2,4-ジメチル-3-(5-メチル-6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 93%。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.02 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.17-3.28 (4H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 3.84-3.96 (4H, m), 4.17-4.32 (3H, m), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.10-6.23 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.29 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)。

MS m/z 488 ($M + H$) $^+$ 。

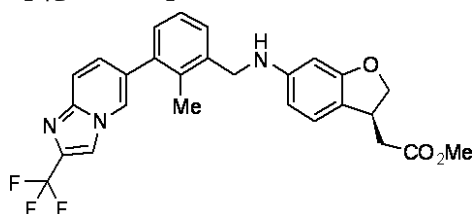
【 1 3 0 7 】

実施例 2 1 6 [(3S)-6-((2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

50

【 1 3 0 8 】

【 化 2 5 8 】



【 1 3 0 9 】

6-プロモ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.300 g、1.13 mmol)、ピ
 ス(ピナコラト)ニホウ素 (0.431 g、1.70 mmol) および酢酸カリウム (0.389 g、3.96 mm
 ol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液をアルゴン置換した後、[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)(25.1 mg、0.0340 mmol) を加えた
 。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 4 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて
 酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10 ~ 50:50) で精製して、6-
 (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イミ
 ダゾ[1,2-a]ピリジン (0.186 g、収率 53%) を無色の油状物として得た。続いて、{(3S)-
 6-[(3-プロモ-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メ
 チル (96.0 mg、0.245 mmol) および上で得られた 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
 オキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (88.1 mg、0.2
 82 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.295 mL) およびトルエン (3 mL) の混合溶液
 に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (8
 .9 mg、9.82 μmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェ
 ニル (16.6 mg、0.0390 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時
 間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウ
 ムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢
 酸エチル = 95:5 ~ 60:40) で精製して、表題化合物 (97.4 mg、収率 80%) を無色の油状
 物として得た。

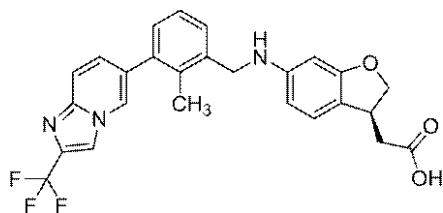
MS m/z 496 (M + H)⁺。

【 1 3 1 0 】

実施例 2 1 7 [(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ
 ン-6-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 3 1 1 】

【 化 2 5 9 】



【 1 3 1 2 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-({2-メチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-6-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸
 メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 81%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.25 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 17.0, 9.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.72-3.87 (1H, m), 4.21-4.37 (3H, m), 4.74 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.11-6.24 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15-7.35 (3H, m), 7.44 (1H, dd, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 1.1 Hz)。

10

20

30

40

50

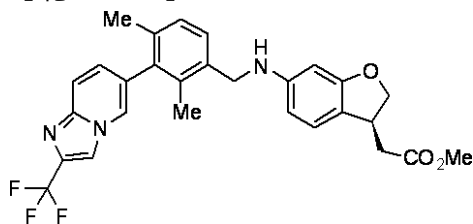
MS m/z 482 (M + H)⁺.

【 1 3 1 3 】

実施例 2 1 8 [(3S)-6-({2,4-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 3 1 4 】

【 化 2 6 0 】



10

【 1 3 1 5 】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと実施例 2 1 6 の過程で得られた6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンから表題化合物を無色の油状物として得た。収率 73%。

MS m/z 510 (M + H)⁺.

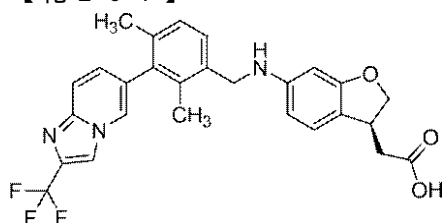
【 1 3 1 6 】

実施例 2 1 9 [(3S)-6-({2,4-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

20

【 1 3 1 7 】

【 化 2 6 1 】



【 1 3 1 8 】

[(3S)-6-({2,4-ジメチル-3-[2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]ベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (99.0 mg、0.194 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.583 mL) を加え、50 で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加えて残渣を溶解し、1 M 塩酸 (0.583 mL) をゆっくりと加えた。得られた沈殿をろ取し、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物(81.8 mg、収率 85%) を白色の固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.60 (1H, dd, J = 16.7, 9.1 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 16.7, 5.3 Hz), 3.72-3.86 (1H, m), 4.20-4.32 (3H, m), 4.74 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.10-6.22 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.89-7.97 (2H, m).

40

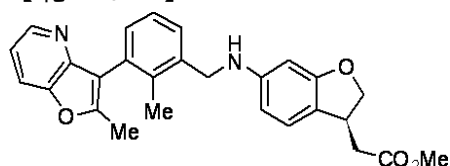
MS m/z 496 (M + H)⁺.

【 1 3 1 9 】

実施例 2 2 0 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 3 2 0 】

【化262】



【1321】

実施例184と同様にして、[(3S)-6-{{2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルとトリフルオロメタンスルホン酸 2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-イルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 68%。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.21 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.54 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz), 3.68-3.85 (4H, m), 3.98 (1H, br s), 4.23 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.30 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.14-6.24 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz), 7.21-7.30 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz)。

MS m/z 443 ($M + H$) $^+$ 。

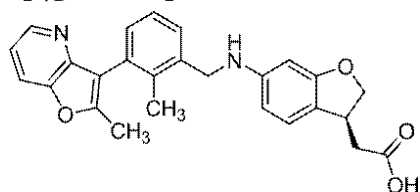
【1322】

実施例221 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

20

【1323】

【化263】



【1324】

実施例219と同様にして、[(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を淡黄色の非晶性粉末として得た。収率 85%。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.17 (3H, s), 2.36-2.52 (4H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 3.61-3.77 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.23-4.42 (2H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 6.08-6.21 (2H, m), 6.87 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.15-7.29 (3H, m), 7.40 (1H, d), 7.75-7.81 (1H, m), 8.54-8.61 (1H, m)。

MS m/z 429 ($M + H$) $^+$ 。

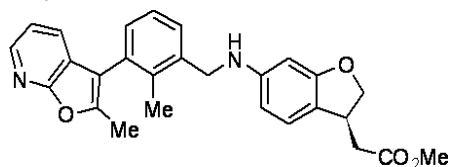
【1325】

実施例222 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

40

【1326】

【化264】



【1327】

3-プロモ-2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン (0.330 g、1.56 mmol)、ビス(ピナコラト)ニホウ素 (0.593 g、2.33 mmol) および酢酸カリウム (0.534 g、5.45 mmol) の N,N-ジメ

50

チルホルムアミド (6 mL) 溶液をアルゴン置換した後、[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)(34.4 mg, 0.0470 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 5 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0~80:20) で精製して、2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジンと原料の 3-ブ

10

プロモ-2-メチルフロ[2,3-b]ピリジンの混合物 (0.157 g) を白色の固体として得た。続いて、{(3S)-6-[(3-ブプロモ-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.216 g, 0.552 mmol) と上で得られた 2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジンと 3-ブプロモ-2-メチルフロ[2,3-b]ピリジンの混合物 (0.157 g) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.663 mL) およびトルエン (3 mL) の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (20.2 mg, 0.0220 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (37.4 mg, 0.0880 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0~70:30) で精製して、表題化合物 (0.121 g、収率 49%) を白色の非晶性粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.18 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.3, 5.7$ Hz), 3.71 (4H, s), 3.98 (1H, br s), 4.23 (1H, dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz), 4.32 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.12-6.23 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.31 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz)。

20

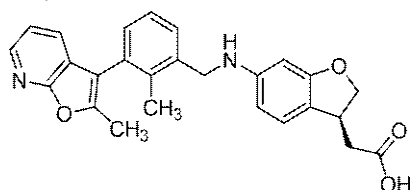
MS m/z 443 ($M + H$) $^+$ 。

【1328】

実施例 223 [(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1329】

【化265】



【1330】

実施例 185 と同様にして、[(3S)-6-{{2-メチル-3-(2-メチルフロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)ベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 82%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.18 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.72-3.88 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.32 (2H, s), 4.74 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.12-6.25 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13-7.31 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz)。

40

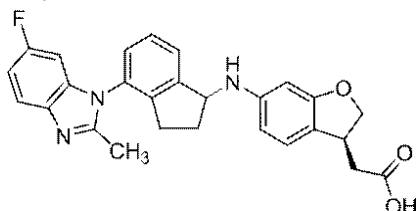
MS m/z 429 ($M + H$) $^+$ 。

【1331】

実施例 224 [(3S)-6-{{4-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1332】

【化 2 6 6】



【 1 3 3 3】

実施例 2 0 6 と同様にして、[(3S)-6-([4-(6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 95%。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.81-1.98 (1H, m), 2.44 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), 2.53-2.71 (4H, m), 2.83 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.75-3.91 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz), 4.78 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.06-5.17 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 6.59-6.70 (1H, m), 6.96-7.08 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.64-7.75 (1H, m)。

MS m/z 458 ($M + H$) $^+$ 。

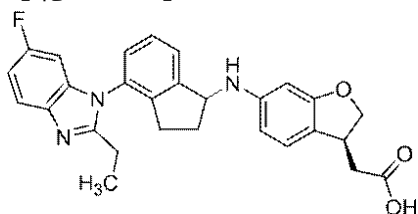
【 1 3 3 4】

実施例 2 2 5 [(3S)-6-([4-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

20

【 1 3 3 5】

【化 2 6 7】



【 1 3 3 6】

実施例 2 0 6 と同様にして、[(3S)-6-([4-(2-エチル-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 100%。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.79-1.99 (1H, m), 2.45-2.92 (7H, m), 3.77-3.92 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 9.5, 6.1$ Hz), 4.79 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.06-5.17 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 6.58-6.68 (1H, m), 6.96-7.09 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70-7.81 (1H, m)。

MS m/z 472 ($M + H$) $^+$ 。

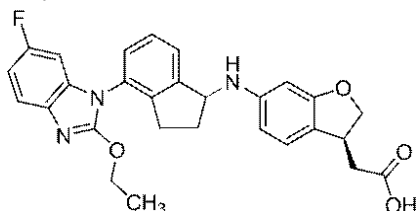
40

【 1 3 3 7】

実施例 2 2 6 [(3S)-6-([4-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 3 3 8】

【化268】



【1339】

実施例206と同様にして、[(3S)-6-([4-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル](トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 98%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.43 (3H, td, $J = 7.0, 4.2$ Hz), 1.76-2.02 (1H, m), 2.50-2.92 (5H, m), 3.75-3.89 (1H, m), 4.29 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.52-4.71 (2H, m), 4.76 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.03-5.15 (1H, m), 6.22-6.32 (2H, m), 6.60-6.73 (1H, m), 6.88-6.99 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.51 (2H, dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz)。

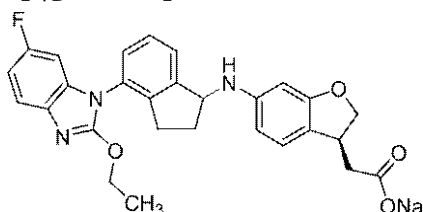
MS m/z 488 ($M + H$) $^+$ 。

【1340】

実施例227 [(3S)-6-([4-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【1341】

【化269】



【1342】

実施例213と同様にして、[(3S)-6-([4-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸から表題化合物を淡黄色の固体として得た。収率 98%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.28-1.41 (3H, m), 1.69-1.88 (1H, m), 1.94-2.08 (1H, m), 2.27-2.78 (4H, m), 3.47-3.66 (1H, m), 4.02-4.15 (1H, m), 4.46-4.70 (3H, m), 4.97-5.14 (1H, m), 5.77-5.97 (1H, m), 6.11-6.29 (2H, m), 6.69-6.81 (1H, m), 6.87-7.08 (2H, m), 7.27-7.57 (4H, m)。

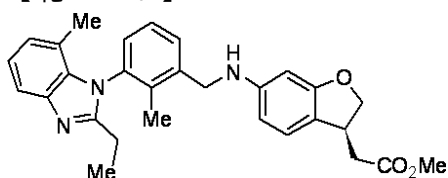
MS m/z 488 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【1343】

実施例228 [(3S)-6-([3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【1344】

【化270】



【1345】

3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチル安息香酸メチル (0.410 g, 1.33 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を 0 に冷却した後、水素化アルミニウムリチウム (50.5 mg, 1.33 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を 0 で 30 分間攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物を同温にてゆっくりと加えた。反応液をさらに 20 分間攪拌した後、不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮して、[3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メタノールの粗生成物 (0.481 g) を淡黄色の油状物として得た。上で得られた [3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メタノール (0.481 g) のアセトニトリル (7 mL) 溶液に 0 で Dess-Martin 試薬 (0.875 g, 2.06 mmol) をゆっくりと加えた。反応液を室温で 40 分間攪拌した後、重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに 10 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、得られた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒドの粗生成物 (0.452 g) を黄色の油状物として得た。上で得られた 3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンズアルデヒド (0.452 g) および [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.337 g, 1.62 mmol) を酢酸 (0.279 mL, 4.87 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) に溶解させ、0 で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.688 g, 3.25 mmol) を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応液に重曹水を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (0.617 g, 収率 99% (3 工程)) を淡黄色の非晶性粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.34 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.82 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.48-2.63 (3H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 16.2, 5.7$ Hz), 3.68-3.85 (4H, m), 4.00 (1H, br s), 4.23 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.34 (2H, s), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.10-6.21 (2H, m), 6.88-6.99 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

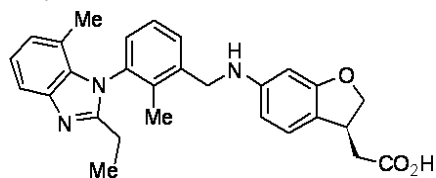
MS m/z 470 ($M + H$)⁺。

【1346】

実施例 229 [(3S)-6-{[3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【1347】

【化271】



【1348】

[(3S)-6-{[3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.617 g, 1.31 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (2 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.94 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸 (3.94 mL) で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.544 g, 収率 91%) を淡黄色の非晶性粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.82 (3H, s), 1.92 (3H, s), 2.52-2.69 (3H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz), 3.74-3.90 (1H, m), 4.22-4.40 (3H, m), 4.76 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.08-6.21 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.33 (1

H, t, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz)。

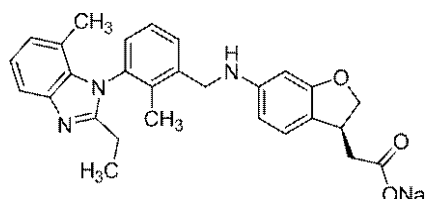
MS m/z 456 (M + H)⁺。

【 1 3 4 9 】

実施例 2 3 0 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 1 3 5 0 】

【 化 2 7 2 】



10

【 1 3 5 1 】

実施例 2 1 3 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(2-エチル-7-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸から表題化合物を淡黄色の固体として得た。収率 98%。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.76 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.97 (1H, dd, J = 15.1, 10.2 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 14.7, 4.9 Hz), 2.42-2.53 (2H, m), 3.44-3.60 (1H, m), 4.04 (1H, t, J = 7.9 Hz), 4.26 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.58 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.96 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.00-6.13 (2H, m), 6.83-6.93 (2H, m), 7.07 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.29-7.39 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m)。

20

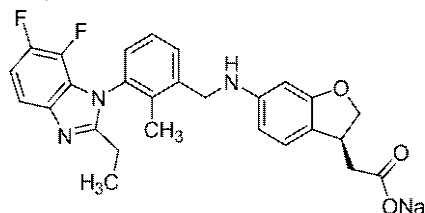
MS m/z 456 (M + H)⁺(フリー体として)。

【 1 3 5 2 】

実施例 2 3 1 [(3S)-6-{{3-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 1 3 5 3 】

【 化 2 7 3 】



30

【 1 3 5 4 】

実施例 2 2 9、続いて実施例 2 1 3 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(2-エチル-6,7-ジフルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体として得た。収率 88% (2 工程)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.89 (3H, s), 2.00 (1H, d, J = 15.1, 9.8 Hz), 2.33 (1H, dd, J = 15.0, 4.7 Hz), 2.43-2.65 (2H, m), 3.45-3.62 (1H, m), 4.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.27 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.59 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.93-6.15 (3H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.17-7.57 (5H, m)。

40

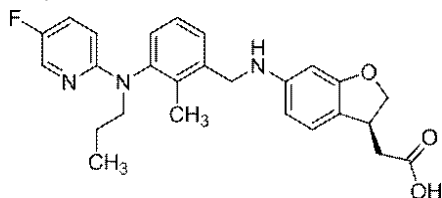
MS m/z 478 (M + H)⁺(フリー体として)。

【 1 3 5 5 】

実施例 2 3 2 [(3S)-6-{{3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 3 5 6 】

【化 2 7 4】



【 1 3 5 7】

{(3S)-6-[(3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチルベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.243 g、0.469 mol) とヨウ化n-プロピル (0.119 g、0.703 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60% 油性、22.5 mg、0.562 mmol) を 0 で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 70:30) で精製して、{(3S)-6-[(3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと [(3S)-6-[(3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの混合物 (0.168 g) を淡黄色の油状物として得た。上で得られた混合物 (0.168 g) のテトラヒドロフラン (2 mL) およびメタノール (1 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.09 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.137 g、収率 65%、2 工程) を淡黄色の非晶性粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.14-1.34 (2H, m), 1.55-1.78 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.79 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.71-3.87 (1H, m), 4.19-4.35 (3H, m), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.92 (1H, dd, $J = 9.5, 3.4$ Hz), 6.09-6.26 (2H, m), 6.93-7.16 (3H, m), 7.17-7.39 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

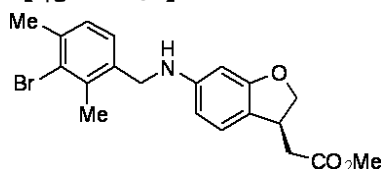
MS m/z 450 ($M + H$)⁺。

【 1 3 5 8】

実施例 2 3 3 {(3S)-6-[(3-ブromo-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 1 3 5 9】

【化 2 7 5】



【 1 3 6 0】

実施例 1 9 0 と同様にして、3-ブromo-2,4-ジメチルベンズアルデヒドと [(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を無色の油状物として得た。収率 77%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.53 (1H, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 16.7, 5.7$ Hz), 3.68-3.89 (5H, m), 4.18-4.28 (3H, m), 4.71 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.08-6.17 (2H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)。

MS m/z 404 ($M + H$)⁺。

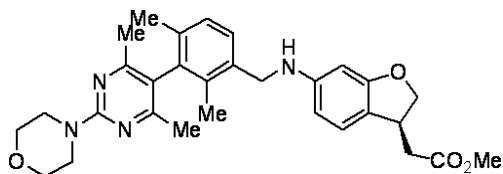
【 1 3 6 1】

実施例 2 3 4 [(3S)-6-[(3-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,

4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 3 6 2 】

【 化 2 7 6 】



【 1 3 6 3 】

実施例 1 8 4 と同様にして、{(3S)-6-[(3-プロモ-2,4-ジメチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルと (4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)ポロン酸から表題化合物を無色の油状物として得た。収率 8.8%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.92-2.01 (12H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 16.2, 9.4$ Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 16.2, 5.3$ Hz), 3.68-3.95 (13H, m), 4.18-4.27 (3H, m), 4.72 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.12-6.21 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)。

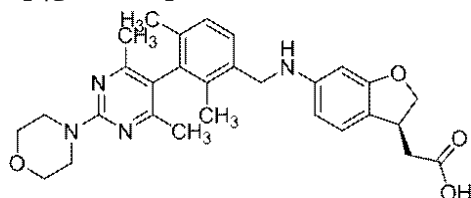
MS m/z 517 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 3 6 4 】

実施例 2 3 5 [(3S)-6-{{3-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 3 6 5 】

【 化 2 7 7 】



【 1 3 6 6 】

実施例 1 8 5 と同様にして、[(3S)-6-{{3-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2,4-ジメチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルから表題化合物を白色の固体を得た。収率 86%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.92-2.01 (12H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 16.7, 9.1$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 3.71-3.91 (9H, m), 4.21-4.30 (3H, m), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.13-6.23 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21-7.28 (1H, m)。

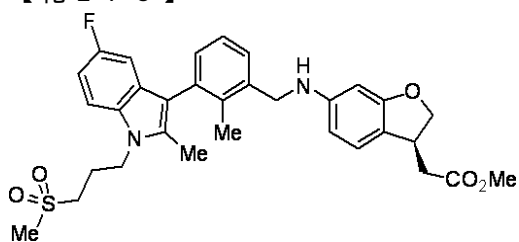
MS m/z 503 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 3 6 7 】

実施例 2 3 6 {(3S)-6-[(3-{5-フルオロ-2-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

【 1 3 6 8 】

【 化 2 7 8 】



【 1 3 6 9 】

実施例 2 0 0 と同様にして、[(3S)-6-{{2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ

10

20

30

40

50

オキサボロラン-2-イル)ベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチルと 3-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-インドールから表題化合物を淡黄色の非晶性粉末として得た。収率 11%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.12 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.45 (2H, m), 2.55 (1H, dd, $J = 16.3, 9.5$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16.3, 5.3$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.69-3.84 (4H, m), 3.96 (1H, br s), 4.23 (1H, dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz), 4.28-4.41 (4H, m), 4.72 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.15-6.25 (2H, m), 6.86-7.01 (3H, m), 7.15-7.29 (3H, m), 7.32-7.40 (1H, m)。

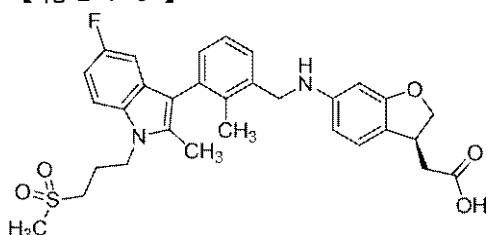
MS m/z 579 ($M + H$) $^+$ 。

【1370】

実施例 237 {(3S)-6-[(3-{5-フルオロ-2-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【1371】

【化279】



【1372】

実施例 185 と同様にして、{(3S)-6-[(3-{5-フルオロ-2-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルから表題化合物をベージュ色の固体として得た。収率 84%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.31-2.45 (2H, m), 2.61 (1H, dd, $J = 16.6, 9.0$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 17.0, 5.3$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.72-3.86 (1H, m), 4.21-4.41 (5H, m), 4.74 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.15-6.25 (2H, m), 6.86-7.04 (3H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.32-7.40 (1H, m)。

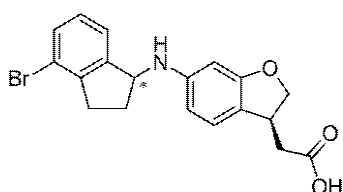
MS m/z 565 ($M + H$) $^+$ 。

【1373】

実施例 238 {(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸の光学活性体 (A)

【1374】

【化280】



【1375】

実施例 206 と同様にして、{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの光学活性体 (A) から表題化合物を白色の固体として得た。収率 64%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.82-1.99 (1H, m), 2.51-2.68 (2H, m), 2.72-2.96 (2H, m), 2.97-3.12 (1H, m), 3.71-3.87 (1H, m), 4.26 (1H, dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.03 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.15-6.26 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)。

10

20

30

40

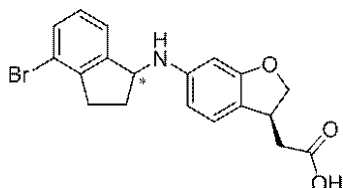
50

【 1 3 7 6 】

実施例 2 3 9 { (3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸の光学活性体 (B)

【 1 3 7 7 】

【 化 2 8 1 】



10

【 1 3 7 8 】

実施例 2 0 6 と同様にして、{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの光学活性体 (B) から表題化合物を白色の固体として得た。収率 79%。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.82-2.03 (1H, m), 2.51-2.69 (2H, m), 2.74-2.96 (2H, m), 2.97-3.13 (1H, m), 3.71-3.88 (1H, m), 4.27 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 5.04 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.16-6.27 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz)。

MS m/z 388 ($M + H$) $^+$ 。

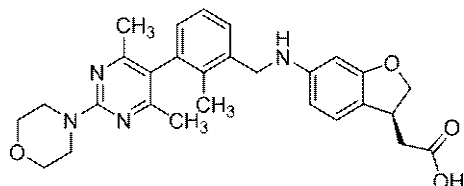
20

【 1 3 7 9 】

実施例 2 4 0 [(3S)-6-((3-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸

【 1 3 8 0 】

【 化 2 8 2 】



30

【 1 3 8 1 】

[(3S)-6-((3-(4,6-ジメチル-2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-イル)-2-メチルベンジル)(トリフルオロアセチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (3.63 g、6.07 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (15 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (18.2 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にメタノールを加えて結晶化して、表題化合物 (2.76 g、収率 93%) を白色の固体として得た。

MS m/z 489 ($M + H$) $^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.99-2.07 (9H, m), 2.60 (1H, dd, $J = 16.6, 9.4$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 17.0, 5.7$ Hz), 3.71-3.90 (9H, m), 4.21-4.33 (3H, m), 4.73 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.12-6.23 (2H, m), 6.93-7.03 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 6.8$ Hz)。

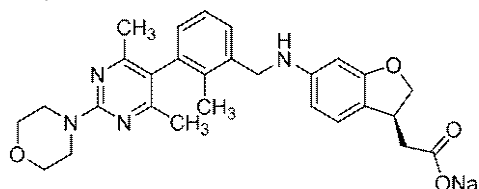
40

【 1 3 8 2 】

実施例 2 4 1 [(3S)-6-((3-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ナトリウム

【 1 3 8 3 】

【化 2 8 3】



【 1 3 8 4】

[(3S)-6-((3-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (51.4 mg、0.105 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.105 mL) を加え、室温で 1 10
分間攪拌した後、アセトニトリルを加えて減圧濃縮して、表題化合物 (52.2 mg、収率 97%) をベージュ色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.88-2.04 (10H, m), 2.31 (1H, dd, $J = 15.1, 4.9$ Hz), 3.44-3.60 (1H, m), 3.61-3.79 (8H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.91 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.08 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 6.83-6.99 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.26-7.34 (1H, m)。

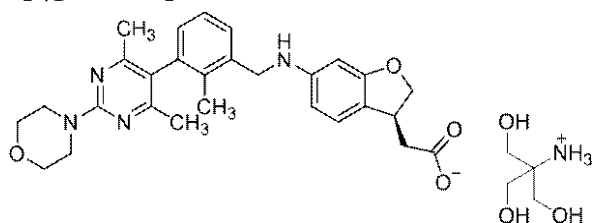
MS m/z 489 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

【 1 3 8 5】

実施例 2 4 2 1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-アミニウム [(3S)-6-20
-((3-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸塩

【 1 3 8 6】

【化 2 8 4】



【 1 3 8 7】

[(3S)-6-((3-[4,6-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]-2-メチルベンジル}アミノ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 (2.29 g、4.69 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に 2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール (0.568 g、4.69 mmol) を加え、50 で 5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、16 時間攪拌した。生成した結晶をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、70 で減圧下 4 日間乾燥して、表題化合物 (2.49 g、収率87%) を白色の結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 1.89-2.01 (9H, m), 2.22 (1H, dd, $J = 15.9, 9.5$ Hz), 2.43-2.55 (1H, m), 3.33 (6H, s), 3.47-3.78 (9H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.21 (2H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.57 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.93-6.04 (2H, m), 6.10 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.2$ Hz)。

MS m/z 489 ($M + H$) $^+$ (フリー体として)。

融点: 154 。

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 62.12; H, 7.17; N, 11.32。

実験値: C, 61.95; H, 7.18; N, 11.05。

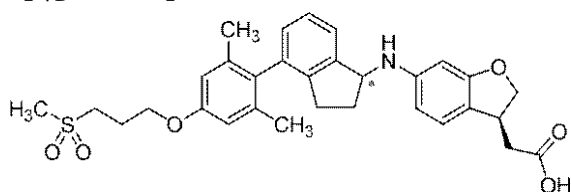
【 1 3 8 8】

実施例 2 4 3 {(3S)-6-[(4-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル} 50

酢酸の光学活性体

【 1 3 8 9 】

【 化 2 8 5 】



【 1 3 9 0 】

{(3S)-6-[(4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチルの光学活性体 (A) (0.194 g、0.389 mmol)、{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}ボロン酸 (0.119 mg、0.467 mmol) を 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.467 mL) およびトルエン (5 mL) の混合溶液に懸濁させ、アルゴン置換した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (14.3 mg、0.0160 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (26.3 mg、0.0620 mmol) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、100 で 6 時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 100:0~75:25) で精製して、{(3S)-6-[(4-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (99.2 mg、収率 41%) を無色の油状物として得た。上で得られた {(3S)-6-[(4-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルチオ)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (99.2 mg、0.158 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (70%、82.0 mg、0.332 mmol) を 0 でゆっくりと加え、同温で 1.5 時間攪拌した。反応液を重曹水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~35:65) で精製して、{(3S)-6-[(4-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (67.5 mg、収率 65%) を無色の油状物として得た。上で得られた {(3S)-6-[(4-{2,6-ジメチル-4-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)(トリフルオロアセチル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (67.5 mg、0.102 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) 混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.614 mL) を加え、50 で 2 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸 (0.512 mL) で中和した後、食塩水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (1 mL) およびメタノール (0.5 mL) の混合溶液に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.204 mL) を加えた。反応液を減圧濃縮した後、残渣を水に溶解し、1 M 塩酸水溶液 (0.204 mL) をゆっくりと滴下した。得られた沈殿をろ取り、水で洗浄後、乾燥して、表題化合物 (48.6 mg、収率 86%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.71-2.00 (7H, m), 2.25-2.69 (6H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 16.7, 5.3$ Hz), 2.97 (3H, s), 3.20-3.34 (2H, m), 3.71-3.87 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.17-6.30 (2H, m), 6.65 (2H, s), 6.99 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.18-7.40 (2H, m)。

MS m/z 550 ($M + H$) $^+$ 。

【 1 3 9 1 】

実施例 2 4 4 [(3S)-6-{[3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル]アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル

10

20

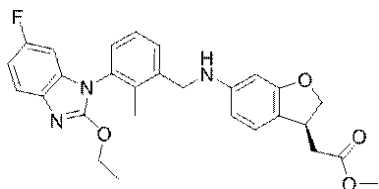
30

40

50

【 1 3 9 2 】

【 化 2 8 6 】



【 1 3 9 3 】

[3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルフェニル]メタノール (1.8 g, 6.0 mmol) のアセトニトリル(100 mL) 溶液に、デス-マーチンベルヨージナン (2.8 g, 6.6 mmol) を 0 で加え、0 で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で 15 分間攪拌した。次いで、反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~75:25) で精製して、固体 (1.45 g、収率81%) を得た。得られた固体 (0.388 g、1.3 mmol)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.2 g、0.97 mmol) および酢酸 (0.5 mL) のアセトニトリル (6 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.636 g、3.0 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 90:10~80:20) で精製して、表題化合物 (477 mg、収率quant.) を油状物として得た。

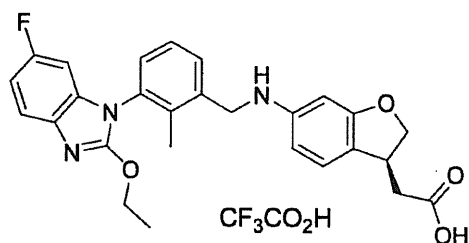
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.36-1.43 (3H, m), 2.03 (3H, s), 2.50-2.58 (1H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.77-3.79 (1H, m), 4.08 (1H, br s), 4.22-4.25 (1H, m), 4.33 (2H, s), 4.53-4.65 (2H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 6.13-6.19 (2H, m), 6.54-6.58 (1H, m), 6.87-6.96 (2H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m)。

【 1 3 9 4 】

実施例 2 4 5 [(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

【 1 3 9 5 】

【 化 2 8 7 】



【 1 3 9 6 】

[(3S)-6-{{3-(2-エトキシ-6-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-2-メチルベンジル}アミノ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.472 g, 0.96 mmol) と水酸化リチウム一水和物 (136 mg, 3.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) および水 (20 mL) 混合溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取HPLC「機器:ギルソン社ハイスループット精製システム カラム:YMC Combiprep ODS-A, S-5 μm , 50 x 20 mm 溶媒:A液;0.1% トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニト

リル、グラジエントサイクル： 0.00分 (A液 / B液 = 90 / 10)、1.00分 (A液 / B液 = 90 / 10)、4.20分 (A液 / B液 = 10 / 90)、5.40分 (A液 / B液 = 10 / 90)、5.50分 (A液 / B液 = 90 / 10)、5.60分 (A液 / B液 = 90 / 10)、流速：25 mL / min、検出法：UV 220 nm」を用いて精製し、濃縮後、表題化合物 (0.0322 g、収率 6%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.03-1.14 (3H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.39-2.45 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.58-3.62 (3H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.26 (2H, s), 4.50-4.62 (2H, m), 6.07 (1H, s), 6.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.84-6.94 (2H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 11.15 (1H, s).

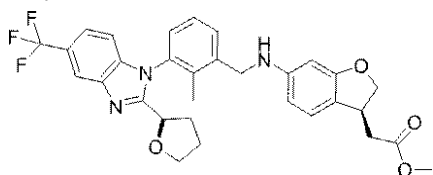
MS m/z 476 ($M + H$)⁺(フリー体として)。

【 1 3 9 7 】

実施例 2 4 6 {(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 1 3 9 8 】

【化 2 8 8】



【 1 3 9 9 】

2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンズアルデヒド (0.866 g、2.31 mmol)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.414 g、2.0 mmol) および酢酸 (1 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g、6.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 85:15 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (930 mg、収率82%) を固体として得た。

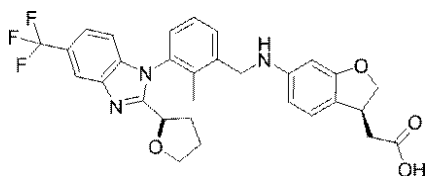
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.89-1.99 (4H, m), 2.15-2.24 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.75-4.08 (3H, m), 4.11 (1H, br s), 4.21-4.26 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.73 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.84-4.89 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.16-6.20 (1H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.14-7.40 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.13 (1H, s).

【 1 4 0 0 】

実施例 2 4 7 {(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【 1 4 0 1 】

【化 2 8 9】



【 1 4 0 2 】

{(3S)-6-[(2-メチル-3-{2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

10

20

30

40

50

キシ)-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル (0.600 g, 1.03 mmol) と水酸化リチウム-水和物 (84 mg, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) および水 (15 mL) 混合溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、固体として得た。固体をメタノール (20 mL) に溶かし、ナトリウムメトキシド (50 mg, 0.93 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮して、表題化合物 (0.520 g、収率 86%) を固体として得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.81-1.90 (4H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 3.58-3.75 (3H, m), 4.07 (1H, t, J = 8.1 Hz), 4.28 (2H, s), 4.59 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.76-4.86 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.11-6.14 (2H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.21-7.24 (1H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.76 (1H, s)。

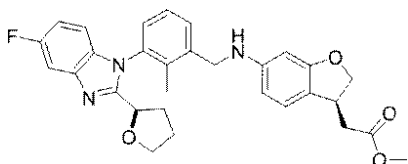
10

【 1 4 0 9 】

実施例 2 5 0 {(3S)-6-[(3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【 1 4 1 0 】

【 化 2 9 2 】



20

【 1 4 1 1 】

3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンズアルデヒド (0.746 g, 2.3 mmol)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.414 g, 2.0 mmol) および酢酸 (1 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g, 6.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 95:5 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (1.0 g、収率97%) を固体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.89-1.98 (4H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.75-3.87 (2H, m), 3.93-4.13 (2H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.69-4.75 (1H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 6.13-6.19 (2H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 6.93-7.16 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m)。

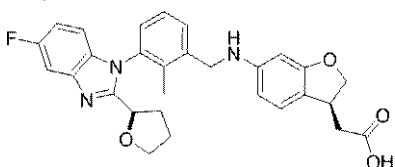
【 1 4 1 2 】

実施例 2 5 1 {(3S)-6-[(3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

40

【 1 4 1 3 】

【 化 2 9 3 】



【 1 4 1 4 】

50

{(3S)-6-[(3-{5-フルオロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル(1.0 g、1.94 mmol) と水酸化リチウム一水和物 (420 mg、10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) および水 (60 mL) 混合溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、表題化合物 (0.280 g、収率 29%) を固体として得た。

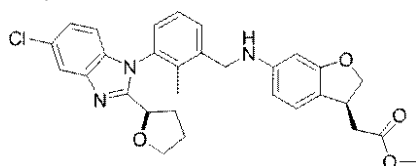
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.73-1.91 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.39-2.51 (2H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 3.60-3.74 (3H, m), 4.01-4.12 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.60 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.72-4.82 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.12-6.20 (2H, m), 6.87-6.93 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 12.27 (1H, br s).

【1415】

実施例 252 {(3S)-6-[(3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル

【1416】

【化294】



【1417】

3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンズアルデヒド (0.784 g、2.3 mmol)、[(3S)-6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸メチル (0.414 g、2.0 mmol) および酢酸 (1 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を室温で 0.5 時間攪拌した後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g、6.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 85:15 ~ 50:50) で精製して、表題化合物 (1.22 g、収率 quant.) を固体として得た。

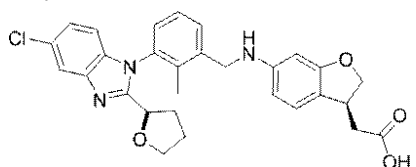
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.88-1.95 (4H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 2.49-2.59 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.75-3.94 (2H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.72 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.80-4.85 (1H, m), 6.11-6.12 (1H, m), 6.16-6.19 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.94-6.97 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.80-7.815 (1H, m).

【1418】

実施例 253 {(3S)-6-[(3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸

【1419】

【化295】



【1420】

{(3S)-6-[(3-{5-クロロ-2-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-2-メチルベンジル)アミノ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸メチル(1.22 g、2.29 mmol)と2 M 水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)のテトラヒドロフラン(30 mL)およびメタノール(30 mL)混合溶液を室温で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、1 M 塩酸で中和した後、固体が沈殿として得られた。得られた固体を減圧乾燥後、表題化合物(0.880 g、収率74%)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.80-1.91 (4H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 4.10 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.27 (2H, s), 4.60 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.74-4.85 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.12-6.15 (2H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 7.23-7.50 (4H, m), 7.81 (1H, s), 12.25 (1H, br s)。

10

【1421】

製剤例1(カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

上記1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【1422】

製剤例2(錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

上記1)、2)および3)の全量と30gの4)とを水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

20

【1423】

試験例1 ヒト由来GPR40に対する受容体機能調節作用(アゴニスト作用)

アゴニスト活性の決定にはヒト由来GPR40を安定発現したCHO細胞株を用いた。特に記載が無い限り、これらのCHO細胞株は10%透析牛胎児血清(TRA Thermo Electron)を含むMEM培地(和光純薬)を用いて培養した。

アッセイ前日に、ほぼコンフルエントになるまで培養した細胞を、PBS(Invitrogen)を用いてリンスした後、0.5mMのEDTA(和光純薬)を用いて剥がし、遠心操作にて回収した。得られた細胞の数を測定し、培地1mLあたり 2×10^5 個の細胞が含まれるように希釈し、384 well black clear bottom plate(PE Biosystems)に1穴あたり40 μ Lずつ分注後、CO₂培養器にて一晚培養した。このように調製したCHO細胞に各種試験化合物を添加し、この際の細胞内カルシウム濃度の変動をFLIPRTetra(Molecular Device)を用いて測定した。同測定機器にて細胞内カルシウム濃度の変動を測定するために、Calcium4 assay kit(Molecular Devices: R8142)を用いた。

30

40

まず、同キットに付属のバッファーに終濃度0.1% fatty acid free BSAを添加してアッセイバッファーを調製した。さらに、アッセイバッファーを用い終濃度0.1% fatty acid free BSA、終濃度625 μ MプロベネシドとなるようにFluo4入りローディング溶液を調製した。一方、試験化合物をアッセイバッファーにて所定の濃度に希釈し、ポリプロピレン製384-well plate(サンプルプレート)に分注した。細胞培養Plateから培地を除去し、Fluo

50

4入りローディング溶液を25 μ Lずつ分注した。CO₂培養器にて37 $^{\circ}$ Cで40min培養後、サンプルプレートと細胞プレートを同時にFLIPRtetraにセットし、同機器のプログラムにて各種試験化合物25 μ Lずつ添加し、細胞内カルシウム濃度の変動を測定した。その波形ピーク高から、各化合物1 μ Mのアゴニスト活性を、10 μ Mのリノレン酸の活性を100%とする相対活性値として算出した。その結果を表1に示す。

【1424】

【表1】

実施例番号	活性(%)
3	128
7	124
8	131
9	128
19	129
25	129
31	127
33	109
37	117
67	111
77-2	132
79	126
82	129
86	128
89	129
99	123
109	122
114	132
121	129
131	129
149	90
153	111
173	121
180	125
201	124
207	121
219	125
221	126
223	111
227	105
232	121
242	121

10

20

30

40

50

【 1 4 2 5 】

試験例 2

本発明化合物の血糖上昇抑制作用およびインスリン分泌促進作用をN-STZ-1.5ラット（武田ラビックス）を用いた経口グルコース負荷試験にて評価した。

【 1 4 2 6 】

(1) 使用動物

生後1-2日の雄性Wistar Kyotoラットにストレプトゾトシン120 mg/kgを皮下投与し、2型糖尿病モデルであるN-STZ-1.5ラットを作製した。ラットは、飼料（CE-2、日本クレア販売）を自由摂取させ飼育した。

【 1 4 2 7 】

(2) 実験方法・結果

雄性N-STZ-1.5ラット（21週齢）を19-21時間絶食させ、体重を測定した。抗凝固薬としてヘパリン（味の素）、およびプロテアーゼ阻害薬としてアプロチニン（SIGMA）を添加し、尾静脈採血を行った。0.5%メチルセルロース（対照群）または被験化合物（1 mg/kg体重）の0.5%メチルセルロース懸濁液を各群6匹のラットに5 ml/kgで経口投与し、投与1時間後に1.5 g/5 ml/kgのグルコース液（大塚製薬工場（株））を経口投与した。糖負荷の直前（0分値）および10, 30, 60, 120分後に尾静脈採血し、血液を遠心分離し、血漿を分離した。得られた血漿より血漿中グルコースおよびインスリン濃度を測定した。血漿中グルコースは自動分析装置7080（日立）で測定し、インスリン濃度はRAT INSULIN RIA KIT（LINCO Research）で測定した。得られた値から、下記式を用いてグルコースAUCおよびインスリンAUCを算出した。さらに、得られたAUCから、下記式を用いて血糖低下率およびインスリン上昇率を算出した。コントロール群との統計学的有意差の解析にはStudent's t検定、またはAspin-Welch検定を使用した。結果を表2に示す。

【 1 4 2 8 】

グルコースAUC：

$$\{(0 \text{ 分 血漿中グルコース})+(10 \text{ 分 血漿中グルコース})\} \times 10/2+\{(10 \text{ 分 血漿中グルコース})+(30 \text{ 分 血漿中グルコース})\} \times 20/2+\{(30 \text{ 分 血漿中グルコース})+(60 \text{ 分 血漿中グルコース})\} \times 30/2+\{(60 \text{ 分 血漿中グルコース})+(120 \text{ 分 血漿中グルコース})\} \times 60/2$$

インスリンAUC：

$$\{(0 \text{ 分 血漿中インスリン})+(10 \text{ 分 血漿中インスリン})\} \times 10/2+\{(10 \text{ 分 血漿中インスリン})+(30 \text{ 分 血漿中インスリン})\} \times 20/2+\{(30 \text{ 分 血漿中インスリン})+(60 \text{ 分 血漿中インスリン})\} \times 30/2+\{(60 \text{ 分 血漿中インスリン})+(120 \text{ 分 血漿中インスリン})\} \times 60/2$$

【 1 4 2 9 】

血糖低下率： $[(\text{被験化合物投与群グルコースAUC}/\text{対照群グルコースAUC})-1] \times 100$

インスリン上昇率： $[(\text{被験化合物投与群インスリンAUC}/\text{対照群グルコースAUC})-1] \times 100$

【 1 4 3 0 】

【表 2】

化合物	血糖低下率	インスリン上昇率
実施例 7	-20.5%**	+39.5%\$
実施例 77-1	-13.6%\$	+40.2%\$

**； $p \leq 0.01$ (Student's t 検定)

\$； $p \leq 0.05$ (Aspin-Welch 検定)

【 1 4 3 1 】

試験例 3

本発明化合物の血糖上昇抑制作用をWistar fattyラット（武田ラビックス）を用いた経口グルコース負荷試験にて評価した。

【 1 4 3 2 】

(1) 使用動物

動物は、雌性Wistar fattyラット（武田ラビックス作製、18-22週齢）を用いた。ラットは、飼料（CE-2、日本クレア販売）を自由摂取させ飼育した。

【1433】

(2) 実験方法・結果

雌性Wistar fattyラット（18-22週齢）を19-21時間絶食させ、体重を測定した。抗凝固薬としてヘパリン（味の素）、プロテアーゼ阻害薬としてアプロチニン（SIGMA）を添加し、尾静脈採血を行った。0.5%メチルセルロース（対照群）または被験化合物（1 mg/kg 体重）の0.5%メチルセルロース懸濁液を各群6匹のラットに5 ml/kgで経口投与し、投与1時間後に1 g/5 ml/kgのグルコース液（大塚製薬工場（株））を経口投与した。糖負荷の直前（0分値）および10, 30, 60, 120分後に尾静脈採血し、血液を遠心分離し、血漿を分離した。得られた血漿より血漿中グルコースを自動分析装置7080（日立）で測定した。得られた値から、試験例2記載の式を用いてグルコースAUCを算出した。さらに、得られたAUCから、試験例2記載の式を用いて血糖低下率を算出した。コントロール群との統計学的有意差の解析にはStudent's t検定を使用した。結果を表3に示す。

10

【1434】

【表3】

化合物	血糖低下率
実施例9	-15.8%**
実施例33	-19.5%**

20

**； $p \leq 0.01$ (Student's t検定)

【産業上の利用可能性】

【1435】

本発明化合物は、優れたGPR40受容体機能調節作用を有し、インスリン分泌促進薬や糖尿病などの予防・治療薬として有用である。

本出願は、米国で出願された仮出願No. 61/213448および61/272980を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K	31/343
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K	31/4025
A 6 1 K	31/382 (2006.01)	A 6 1 K	31/382
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/443 (2006.01)	A 6 1 K	31/443
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 根来 伸行

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 寺尾 嘉人

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 味上 達

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 湯川 智也

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地1 武田薬品工業株式会社内

審査官 江間 正起

(56)参考文献 国際公開第2005/087710(WO,A1)

特表2008-528590(JP,A)

国際公開第2007/114213(WO,A1)

国際公開第2008/066097(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C 0 7 D 3 0 7 / 8 0

A 6 1 K 3 1 / 3 4 3

A 6 1 K 3 1 / 3 8 2

A 6 1 K 3 1 / 4 0 2 5

A 6 1 K 3 1 / 4 2 - 3 1 / 4 2 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4 3

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 5 - 3 1 / 5 5 4

A 6 1 P 3 / 0 4

A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4

C 0 7 D 4 0 7 / 1 4

C07D 409/14

C07D 413/14

CAplus/REGISTRY(STN)