

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-522192  
(P2013-522192A)

(43) 公表日 平成25年6月13日(2013.6.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 307/84 (2006.01)</b>	C07D 307/84 CSP	4C037
<b>A61K 31/343 (2006.01)</b>	A61K 31/343	4C050
<b>A61K 31/443 (2006.01)</b>	A61K 31/443	4C063
<b>C07D 405/12 (2006.01)</b>	C07D 405/12	4C064
<b>A61K 31/497 (2006.01)</b>	A61K 31/497	4C086
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 541 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-557020 (P2012-557020)  
 (86) (22) 出願日 平成22年3月11日 (2010. 3. 11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成24年11月6日 (2012. 11. 6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/026898  
 (87) 国際公開番号 W02011/112191  
 (87) 国際公開日 平成23年9月15日 (2011. 9. 15)

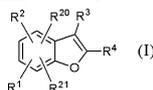
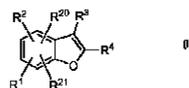
(71) 出願人 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015  
 4 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎の処置のための化合物

(57) 【要約】

本発明は、式(1)の化合物、およびそれらの塩、ならびに該化合物を用いた組成物および方法を提供する。該化合物はC型肝炎ウイルス(HCV)に対する活性を有し、HCVに感染した患者の処置に有用でありうる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-5-[3-フルオロ-2-メチル-5-[[[1-(2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-[2-メチル-5-[[[1-(2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ]フェニル]-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[5-[[[1-(5-フルオロ-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]-4-メトキシ-2-メチルフェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(4-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(3-ピリダジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(4-メチル-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-[2-メチル-5-[[[1-(4-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-4-オキサゾリル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド、2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(3-メチルフェニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;および、

3-ベンゾフランカルボキサミド、2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-2-オキサゾリル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体を含む組成物。

## 【請求項 3】

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

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(発明の背景)

本発明は概して、C型肝炎ウイルス(HCV)に対する活性を有し、HCVに感染した者の処置に有用である、式Iの新規化合物およびその塩に関する。本発明はまた、これら化合物を

10

20

30

40

50

用いた組成物および方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

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

10

【0004】

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

20

【0005】

一本鎖HCV RNAゲノムは約9500ヌクレオチド長であり、約3000のアミノ酸である単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテアーゼにより複数の部位で切断され、構造タンパク質および非構造(NS)タンパク質を生じる。HCVの場合、成熟非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによりもたらされる。1つめのはメタロプロテアーゼであり、NS2-NS3接合部を切断すると考えられており;2つめは、NS3のN-末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼ(本明細書においてNS3プロテアーゼとも称される)であり、NS3の下流、すなわちNS3-NS4A切断部位においてシスで、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位についてトランスでの両方における以降の切断の全てを仲介する。該NS4Aタン

30

【0006】

現在、最も有効なHCVの治療法は、 $\alpha$ -インターフェロンとリバビリンの組み合わせを用いており、40%の患者において持続的効果をもたらしている(非特許文献4)。最近の臨床結果により、ペグ $\alpha$ -インターフェロンが単独療法としては未修飾の $\alpha$ -インターフェロンよりも優れていることが示されている(非特許文献5)。しかしながら、ペグ $\alpha$ -インターフェロンとリバビリンの組み合わせを含む実験的な治療レジメンでも、かなりの割合の患者において、ウイルス量の持続的な減少が認められない。従って、HCV感染症の処置に対する有効な治療薬の開発が明確にかつ切実に必要とされている。

40

【0007】

HCV-796(HCV NS5B阻害剤)は、患者におけるHCV RNAレベルを低下させる能力を示した。ウイルスRNAレベルは一時的に減少した後、該化合物を単剤として用いた処置の場合は投与の間にリバウンドしたが、インターフェロンおよびリバビリンの一種である標準的な治療と組み合わせた場合はより確実にレベルが低下した。この化合物の開発は、該組み合

50

わせレジメンの長期投与の間に見られた肝毒性のため、中断していた。特許文献1および対応する特許文献2にHCV-796クラスの化合物が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第7,265,152号

【特許文献2】PCT特許出願 WO2004/041201A2

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Lauer, G. M.; Walker, B. D. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 41-52

【非特許文献2】“Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides” (Bressanelli; S. et al., Journal of Virology 2002, 3482-3492)

【非特許文献3】Defrancesco and Rice, Clinics in Liver Disease 2003, 7, 211-242

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

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

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

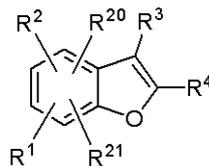
【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の説明)

本発明の一態様は、式I:

【化1】



I

[R<sup>1</sup>は、R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N; アルコキシ; (アルコキシカルボニルアミノ)アルコキシ; (アルキルフェニル)アルコキシ; (カルボキシ)アルケニル; (アルコキシカルボニル)アルケニル; (ベンジルオキシカルボニル)アルケニル; ((N-ジメチルベンジル)アミノカルボニル)アルケニル; または、フェニルであり、ここで、該フェニルはハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(カルボキシ)アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ベンジルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、Ar<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、およびCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており; 該フェニルはまた、ハロ; ニトロ; アルキル; シクロアルキル; ハロアルキル; アミノアルキル; ヒドロキシアルキル; アルコキシアルキル; ヒドロキシ; アルコキシ; OR<sup>17</sup>; シクロアルコキシ; アミノ; アルキルアミノ; ジアルキルアミノ; アルキルカルボキサミド; アルコキシカルボキサミド; アルコキシアルキルカルボキサミド; 0~2個のアルキル置換基で置換されたフラニル、チエニル、もしくはピラゾリル; 0~2個のハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシ、アルコ

キシ、アミノ、もしくはアルキルアミノカルボニル置換基で置換されたピリジニル；ピリミジニル；ピリミジンジオニル；アミノピリミジニル；インドリル；イソキノリニル；または、ハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されたフェニル、からなる群から選択される0~2個の置換基で置換されており；

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

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

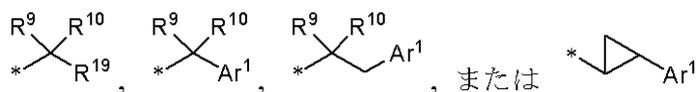
R<sup>4</sup>は、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり；

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

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

【化2】



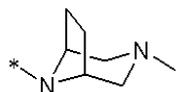
であって；

R<sup>8</sup>は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか；

あるいは、R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>Nは、一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、もしくはイソインドリニルであって、これらは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは0~2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか；

または、R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>Nは、一緒になって、

【化3】



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

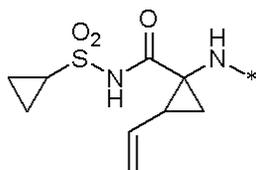
10

20

30

40

## 【化4】



であり；

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

$R^{10}$ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキルであるか；  
あるいは、 $R^9$ および $R^{10}$ は、一緒になって、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレンであり；

10

$R^{11}$ は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであって；

$R^{12}$ は、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか；

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

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

$R^{14}$ は、水素またはアルキルであり；

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

20

$R^{16}$ は、水素またはアルキルであるか；

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

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

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

30

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

$R^{20}$ は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

$R^{21}$ は、水素、ハロ、アルキル、またはアルコキシであり；

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

40

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

$Ar^3$ は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアジアゾリル、ピリミジニル

50

ル、またはピリジニルであって、これらは、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはCONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>から選択される0~2個の置換基で置換されており；

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

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

の化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【0012】

本発明の別の態様は、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>が水素である式Iの化合物である。

【0013】

本発明の別の態様は、

R<sup>1</sup>が、R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N；(カルボキシ)アルケニル；(アルコキシカルボニル)アルケニル；(ベンジルオキシカルボニル)アルケニル；またはフェニルであり、ここで、該フェニルはシアノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルキル、ベンジルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、(カルボキシ)アルケニル、(アルコキシカルボニル)アルケニル、アルキルカルボキサミド、アルコキシカルボキサミド、アルキルスルファミド、(アルキルスルファミド)アルキル、テトラヒドロピラニルオキシ、Ar<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、およびCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>からなる群から選択される1~2個の置換基で置換されており；該フェニルはまた、ハロ；アルキル；ヒドロキシアルキル；アルコキシアルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；OR<sup>17</sup>；シクロアルコキシ；アミノ；アルキルアミノ；ジアルキルアミノ；アルキルカルボキサミド；アルコキシアルキルカルボキサミド；フラニル；インドリル；イソキノリニル；0~2個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、もしくはアルコキシ置換基で置換されたピリジニル；0~2個のアルキル置換基で置換されたピラゾリル；および、0~2個のハロ、アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボキサミド、カルボキシアルケニル、もしくはフェニル置換基で置換されたフェニル、からなる群から選択される0~1個の置換基で置換されており；

R<sup>2</sup>が、水素、ニトロ、またはR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>Nであり；

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

R<sup>4</sup>が、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり；

R<sup>5</sup>が、水素、アルキル、またはアルキルスルホニルであり；

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

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

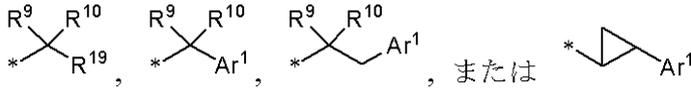
10

20

30

40

## 【化5】



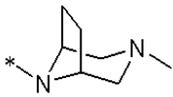
であって;

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

あるいは、 $R^7R^8N$ が、一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、もしくはジヒドロインドリルであって、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ジメチルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、フェニルはハロもしくはアルキルから選択される0~2個の置換基で置換されているか;

または、 $R^7R^8N$ が、一緒になって、

## 【化6】



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

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

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

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

$R^{11}$ が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであって;

$R^{12}$ が、水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか;

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

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

$R^{14}$ が、水素またはアルキルであり;

$R^{15}$ が、水素またはアルキルであり;

$R^{16}$ が、水素またはアルキルであり;

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

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

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

$R^{20}$ および $R^{21}$ が、水素であり;

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

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

$Ar^3$ が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリミジニル、またはピリジニ

ルであって、アルキルもしくはヒドロキシアルキルから選択される0~2個の置換基で置換されており;

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

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

式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩である。

【0014】

本発明の別の態様は、

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

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

R<sup>3</sup>が、CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>であり;

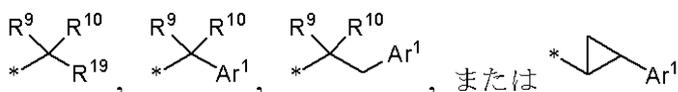
R<sup>4</sup>が、0~2個のハロ置換基で置換されたフェニルであり;

R<sup>5</sup>が、水素またはアルキルスルホニルであり;

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

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

【化7】



であって;

R<sup>8</sup>が、水素、アルキル、またはアルコキシアルキルであるか;

あるいは、R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>Nが、一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジヒドロインドリル、もしくはイソインドリニルであって、

10

20

30

40

50

これらは、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、ジアルキルカルボキサミド、アルキルカルボニルアミノ、ピリジニル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており、ここで、該フェニルは、0~2個のハロもしくはアルキル置換基で置換されているか；

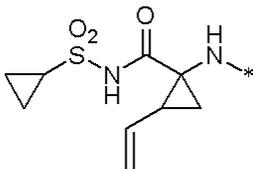
または、 $R^7R^8N$ が、一緒になって、

【化8】



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

【化9】



であり；

$R^9$ が、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキルであって；

$R^{10}$ が、水素またはアルキルであるか；

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

$R^{11}$ が、アルキルであり；

$R^{12}$ が、水素であり；

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

$R^{14}$ が、水素またはアルキルであり；

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

$R^{16}$ が、水素であるか；

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

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

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

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

$R^{20}$ および $R^{21}$ が、水素であり；

$Ar^1$ が、フェニル、ナフタレニル、ピリジニル、フラニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、またはベンゾチアゾリルであって、これらは、ハロ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アミノカルボニル、ピリジニル、フェニル、ハロフェニル、アルキル

10

20

30

40

50

フェニル、もしくはアルコキシフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されており；

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

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

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

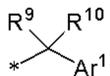
Ar<sup>5</sup>が、ピラゾリル、イミダゾリル、またはオキサジアゾリルであって、これらは、アルキル、アルコキシカルボニル、ベンジル、もしくはフェニルから選択される0~2個の置換基で置換されている、

式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩である。

#### 【0015】

本発明の別の態様は、R<sup>1</sup>が、1個のCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>置換基、およびまた、0~2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されたフェニルであり；R<sup>2</sup>が水素、ハロ、もしくはR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>Nであり；R<sup>3</sup>がCONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>であり；R<sup>4</sup>がモノフルオロフェニルであり；R<sup>5</sup>がアルキルスルホンニルであり；R<sup>6</sup>がヒドロキシアルキルであり；R<sup>7</sup>が式：

#### 【化10】



であり；R<sup>8</sup>が水素であり；R<sup>9</sup>がアルキルであって；R<sup>10</sup>がアルキルであるか、またはR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>が一緒になって、エチレンもしくはプロピレンであり；R<sup>11</sup>がアルキルであり；R<sup>12</sup>が水素であり；R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>が水素であり；Ar<sup>1</sup>がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、もしくはオキサジアゾリルであって、0~1個のハロもしくはアルキル置換基で置換されている、式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩である。

#### 【0016】

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

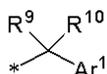
#### 【0017】

本発明の別の態様は、R<sup>1</sup>が、1個のCONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>置換基、およびまた、0~2個のハロ、アルキル、もしくはアルコキシ置換基で置換されたフェニルである、式Iの化合物である。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様は、 $R^7$ が式：

## 【 化 1 1 】



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

## 【 0 0 1 9 】

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

## 【 0 0 2 0 】

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

## 【 0 0 2 1 】

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

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 2 2 】

他に特別の定めのない限り、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」は、1~6個の炭素から成る直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合を有する、2~6個の炭素から成る直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3~7個の炭素から成る単環系を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」、および置換されたアルキル部分を有する他の用語は、アルキル部分についての1~6個の炭素原子から成る直鎖および分枝鎖異性体を含む。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、モノハロ置換アルキルからペルハロ置換アルキルの全てのハロゲン化異性体を含む。「アリール」は、炭素環およびヘテロ環芳香族置換基を含む。括弧 (Parenthetical) および複数の括弧 (multiparenthetical) でくくられた用語は、当業者に対して結合関係を明確にすることを目的としている。例えば、((R)アルキル)のような用語は、置換基Rでさらに置換されたアルキル置換基を意味する。

## 【 0 0 2 3 】

多環系(例えば二環式環系)上の可変部位で結合するように化学描画により図示される置換基は、それらが付加するように描かれる環に結合することが意図される。例えば、式Iの置換基 $R^1$ および $R^2$ は、フラン環ではなく式Iのベンゼン環に結合することが意図されている。

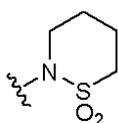
## 【 0 0 2 4 】

エチレンは、エタンジイルもしくは $-CH_2CH_2-$ を意味し;プロピレンは、プロパンジイルもしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ を意味し;ブチレンは、ブタンジイルもしくは $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を意味し;ペンチレンは、ペンタンジイルもしくは $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ を意味する。

## 【 0 0 2 5 】

ジオキソチアジニル式：

## 【 化 1 2 】



を意味する。

## 【 0 0 2 6 】

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

## 【 0 0 2 7 】

本発明には、該化合物の医薬的に許容される塩形態の全てが含まれる。医薬的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩は、対イオンが化合物の生理活性または毒性に有意に寄与せず、したがって薬理的同等物として機能するものである。これらの塩は、市販の試薬を用いた一般的な有機化学技術に従って製造することができる。いくつかのアニオン塩形態としては、酢酸塩、アシトレート、ベシル酸塩、臭化物塩、塩化物塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコウロン酸塩 (glucouronate)、臭化水素塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート、およびキシノホエート (xinofoate) が挙げられる。いくつかのカチオン塩形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ビスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4-フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩が挙げられる。

10

## 【0028】

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

## 【0029】

本発明は、本発明の化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体にはジウテリウムおよびトリチウムが含まれる。炭素の同位体としては<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cが挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は一般に、当業者に公知の通常の技法によってか、または本明細書に記載されたものと類似した方法によって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用いて、製造することができる。そのような化合物は、例えば、生物活性の決定における標準物質および試薬として、様々な使用可能性を有しうる。安定な同位体の場合、そのような化合物は、生物学的、薬理的、または薬物動態学的特性を都合よく修飾する能力を有しうる。

20

## 【0030】

## (合成方法)

該化合物は、以下に記載のものおよび当分野の技術の範囲内の変更を含む、当分野で公知の方法によって製造されうる。いくつかの試薬および中間体が当分野においては公知である。他の試薬および中間体を、容易に入手可能な物質を用いて当分野で公知の方法により製造することができる。該化合物の合成を説明するために用いる変数 (例えば、番号が付けられた「R」置換基) は、該化合物の製造方法を例示することのみを意図し、特許請求の範囲または本明細書の他の項で用いられる変数と混同されない。以下の方法は例示目的であり、本発明の範囲を制限するものではない。

30

## 【0031】

スキームにおいて用いられる略語は一般に、当分野で用いられる慣習に従う。本明細書および実施例において用いられる化学的略語は以下の通り定義する: 「NaHMDS」はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド; 「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド; 「MeOH」はメタノール; 「NBS」はN-ブロモスクシンイミド; 「Ar」はアリール; 「TFA」はトリフルオロ酢酸; 「LAH」は水素化リチウムアルミニウム; 「BOC」、「DMSO」はジメチルスルホキシド; 「h」は時間; 「rt」は室温もしくは保持時間 (状況により決定される); 「min」は分; 「EtOAc」は酢酸エチル; 「THF」はテトラヒドロフラン; 「EDTA」はエチレンジアミン四酢酸; 「Et<sub>2</sub>O」はジエチルエーテル; 「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン; 「DCE」は1,2-ジクロロエタン; 「ACN」はアセトニトリル; 「DME」は1,2-ジメトキシエタン; 「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物; 「DIEA」はジイソプロピルエチルアミン、 「Nf」はC<sub>3</sub>F<sub>7</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-;そして、「TMOF」はオルトギ酸トリメチル。

40

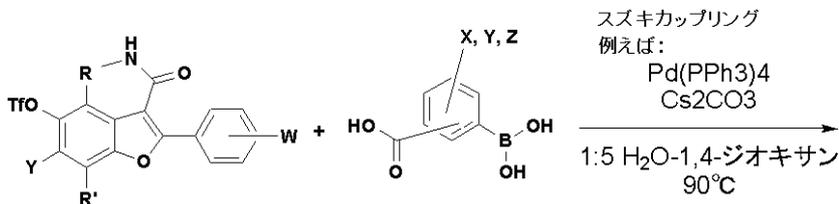
## 【0032】

50

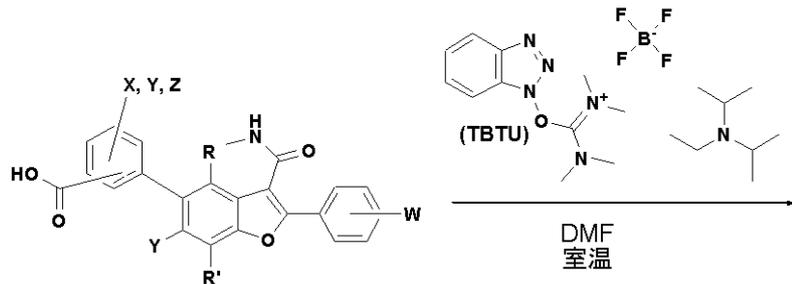
スキーム1に示すとおり、本発明のいくつかの化合物は、ベンゾフラントリフレートもしくはハライドを置換されたフェニルボロン酸にカップリングさせることにより製造される（それはいくつかの実施例においてカルボン酸もしくはカルボン酸エステルを含む）。他の炭素-炭素結合形成反応のような、他のカップリング技法および条件がまた当分野で公知である。当分野で公知の方法によって、酸およびエステルがアミドに変換される。

スキーム1.

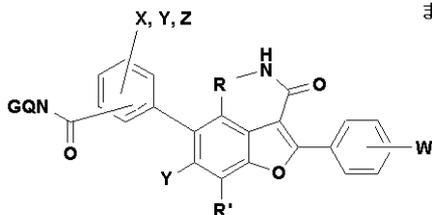
【化13】



Y = Hか、請求項1に記載の他の置換基か、NO<sub>2</sub>か、またはNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>



または他のアミンカップリング / アミド形成条件



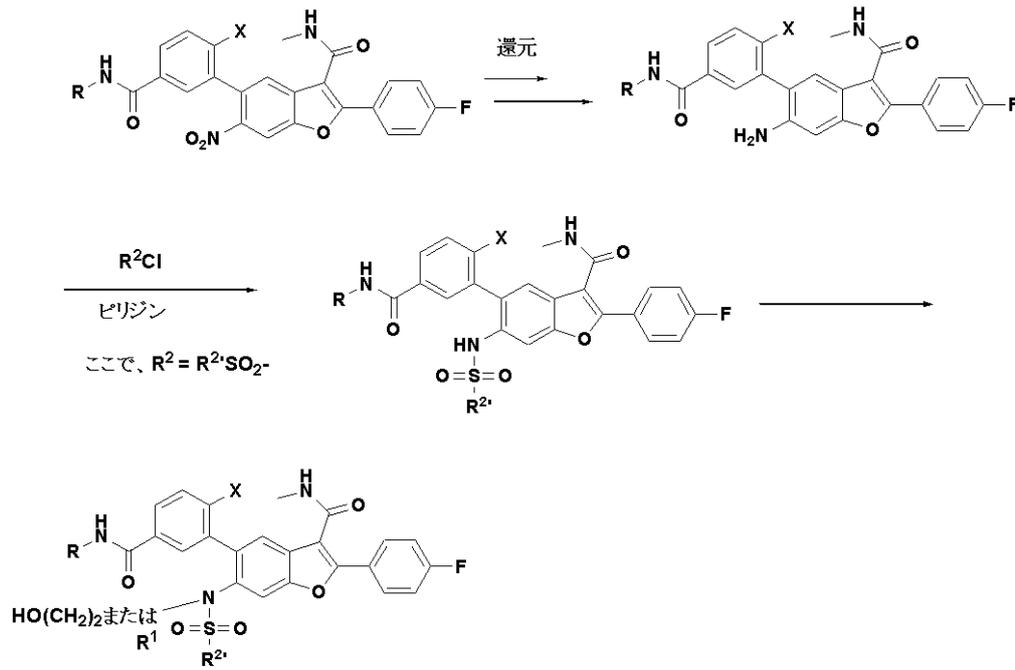
【0033】

スキーム2は、スキーム1の1つの特定の例を示す。

スキーム2に示すとおり、ベンゾフラン環上のニトロ基を還元してもよく、そして得られたアミノ基を公知の化学を用いて官能化してもよい。例えば、スルホニルクロリドとの反応を介してか、またはビススルホンアミドの製造とその後の選択的加水分解により、該アミンをモノスルホンアミドに変換してもよい。該モノスルホンアミドを、単純なアルキルもしくは官能化されたアルキルのいずれかを用いて再度アルキル化してもよい。スキーム3において、ヒドロキシ (hydroxyl) エチル基は、シリル保護基の酸性除去 (acidic removal) によりアンマスクされる。

スキーム2.

## 【化 1 4】



10

20

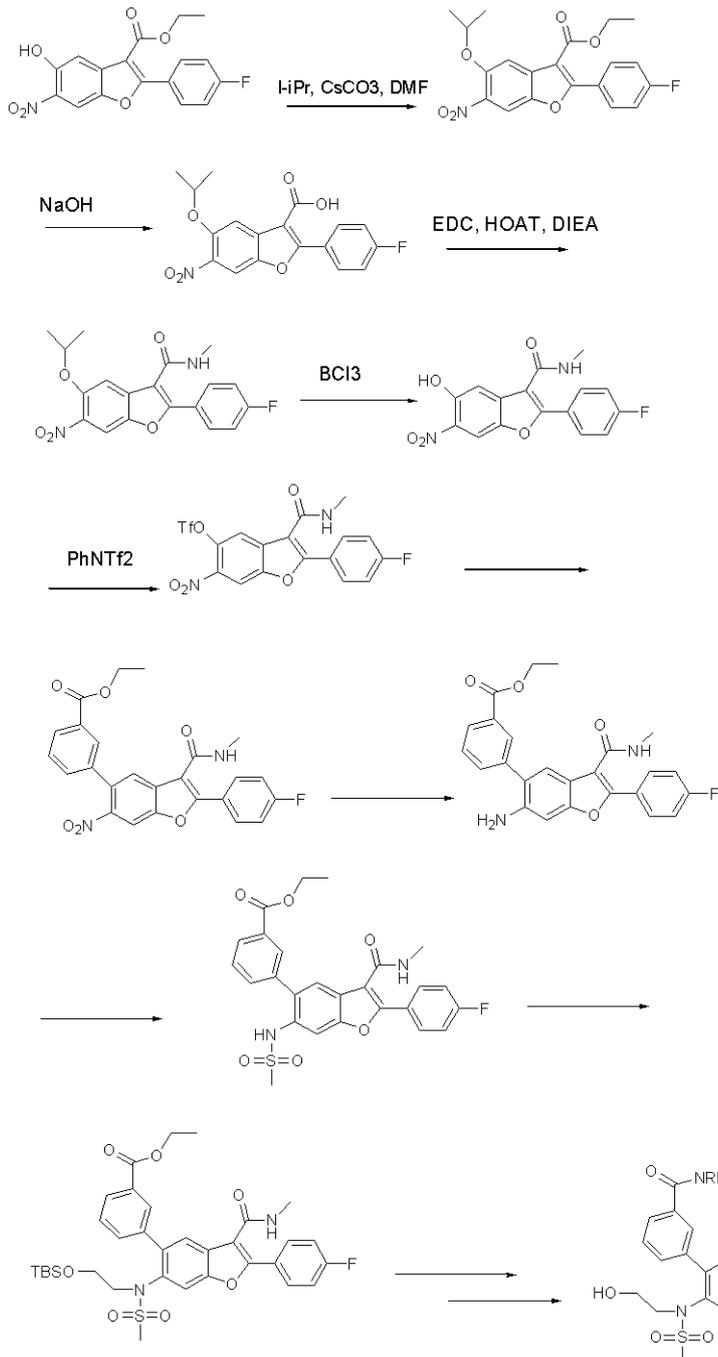
## 【 0 0 3 4】

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

スキーム3.

30

## 【化 1 5】



10

20

30

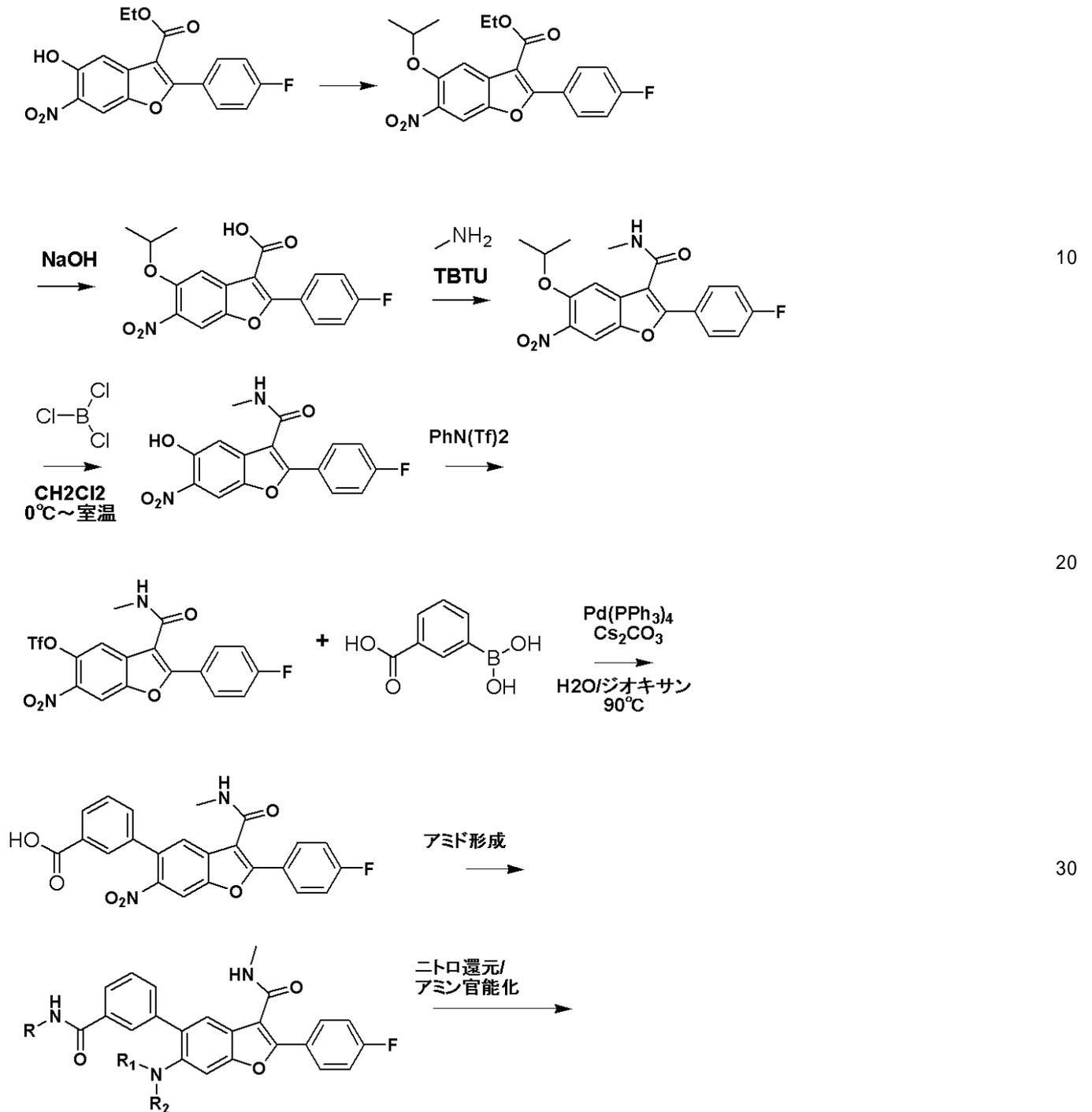
40

## 【 0 0 3 5】

スキーム4は、記載の化合物のうちのいくつかを製造するため、ならびにアミドを形成した後でニトロ還元およびアミン官能化を可能にする別の共通中間体3を得るための、いくつかの条件を示す。

スキーム4.

## 【化16】

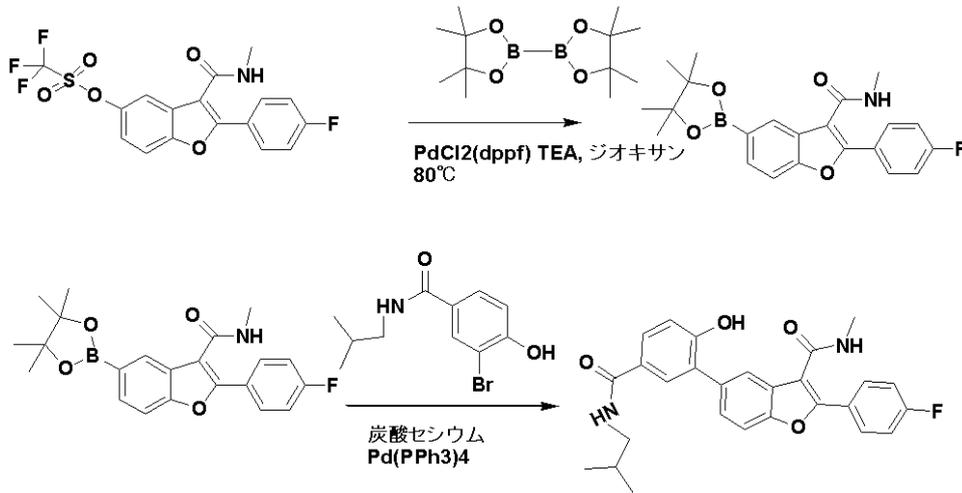


## 【0036】

スキーム5は、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(その中で該ホウ素は該ベンゾフランに結合している)を製造した後、アリール部分を含むトリフレートもしくはハロゲンにカップリングさせることによる、いくつかの化合物の製造方法を説明する。

スキーム5.

## 【化17】



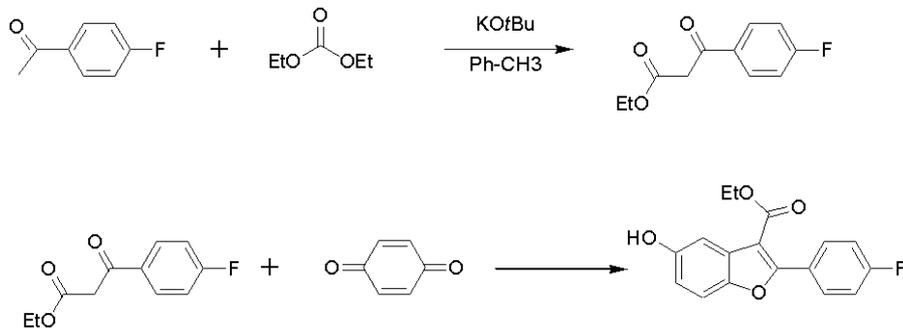
10

## 【0037】

スキーム6は、官能化されたベンゾフランの製造を示し、スキーム7は窒素官能基 (nitrogen functionality) の導入のための1つの方法を示す(それはその後、前述のスキームに記載されたとおり官能化され得る)。

## スキーム6.

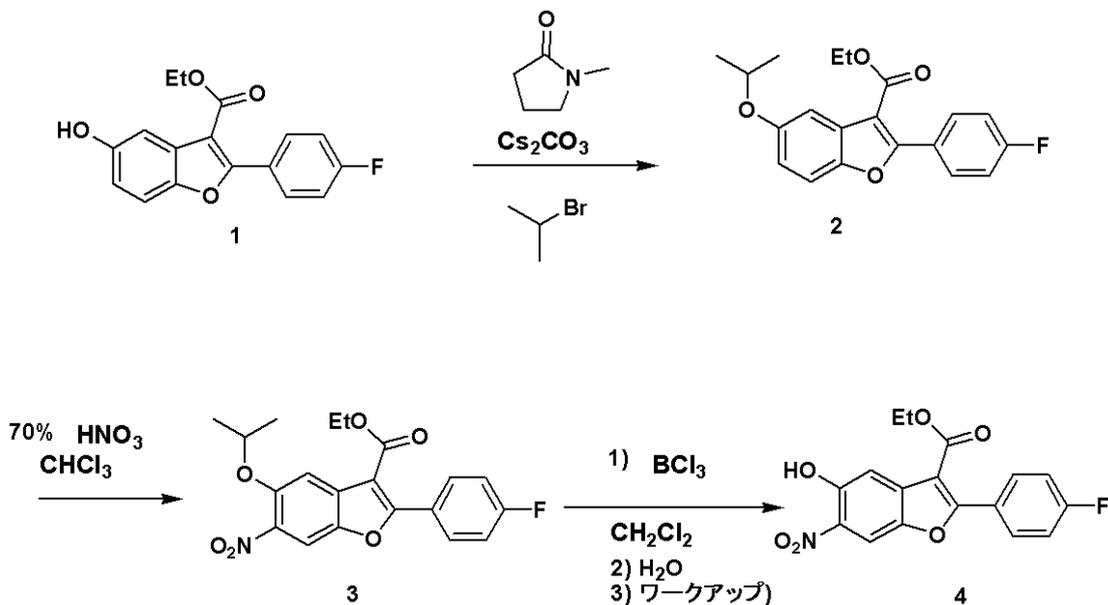
## 【化18】



30

## スキーム7.

## 【化19】



40

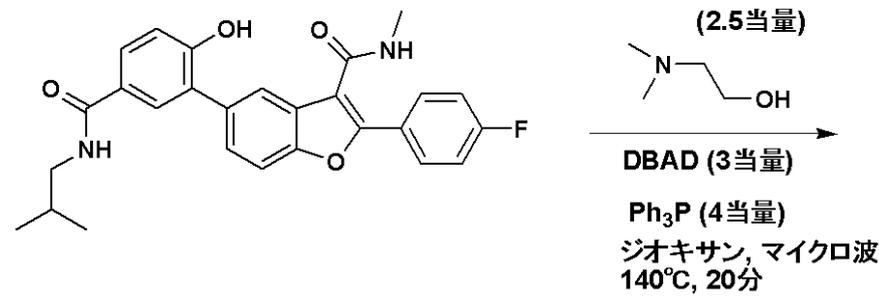
## 【0038】

50

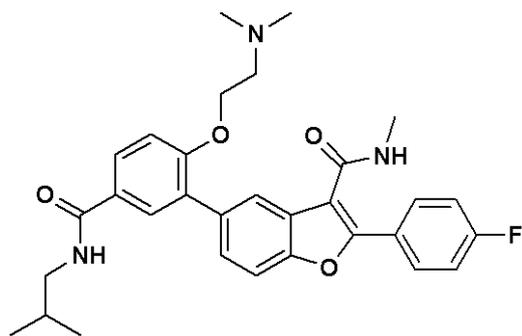
スキーム8は、遊離型のフェノールのOH基を用いていくつかのエーテル化合物を形成することができることを説明する。スキーム9は、アルキル化試薬の反応性に応じて穏やかなもしくはより厳しい条件下において、エーテルを形成するためのアルキル化を提示する。

スキーム8.

【化20】



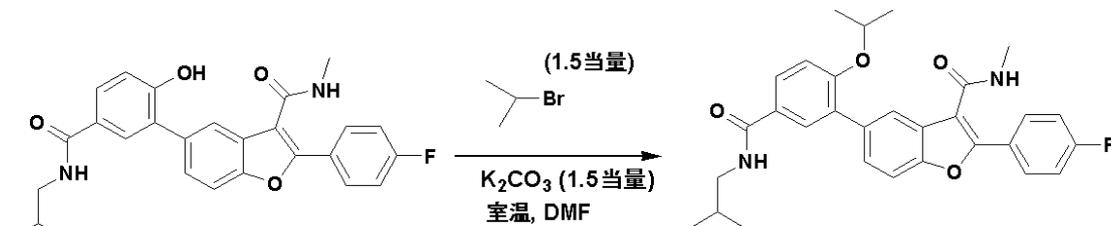
10



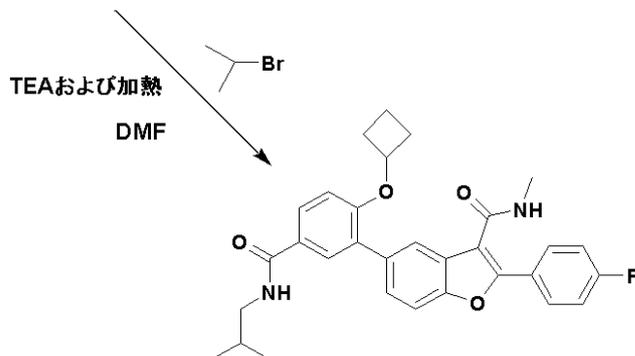
20

スキーム9.

【化21】



30



40

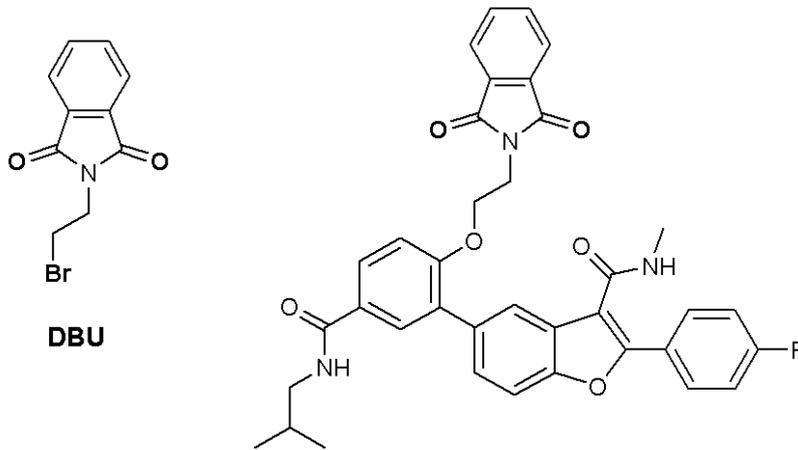
【0039】

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

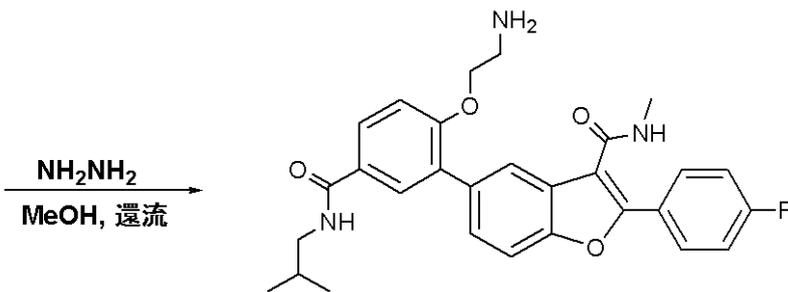
スキーム10.

50

## 【化 2 2】



10



20

## 【 0 0 4 0】

(生物学的方法)

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

## 【 0 0 4 1】

HCV NS5B RdRpクローニング、発現、および精製

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

30

## 【 0 0 4 2】

細胞ペレット(3L)を溶解させて精製し、15~24 mgの精製NS5Bを得た。該溶解バッファは、20 mM トリス-HCl, pH 7.4、500 mM NaCl、0.5%トリトンX-100、1 mM DTT、1mM EDTA、20%グリセロール、0.5 mg/ml リゾチーム、10 mM MgCl<sub>2</sub>、15 μg/ml デオキシリボヌクレアーゼI、およびComplete TM protease inhibitor tablets(Roche)から成る。該溶解バッファの添加後、凍結させた細胞ペレットを、組織ホモジナイザーを用いて再懸濁した。サンプルの粘稠性を減少させるために、溶解物のアリコート、Branson超音波処理器に接続したマイクロチップを用いて氷上で超音波処理した。超音波処理した溶解物を4 °Cで1時間、100,000 x gで遠心分離し、0.2 μm フィルターユニット(Corning)を通して濾過した。

40

## 【 0 0 4 3】

該タンパク質を、3つの連続したクロマトグラフィー工程:Heparin sepharose CL-6B、polyU sepharose 4B、およびHitrap SP sepharose (Pharmacia)を用いて精製した。該クロマトグラフィーバッファは溶解バッファと同じであるが、リゾチーム、デオキシリボヌクレアーゼI、MgCl<sub>2</sub>またはプロテアーゼインヒビターを含まず、バッファのNaCl濃

50

度はカラムへのタンパク質の充填要件に従って調節した。各カラムをNaClグラジエントで溶出した(カラムの種類に依存して5~50のカラム容積の長さで変化させた)。最終クロマトグラフィー工程の後、得られた酵素の純度はSDS-PAGE分析に基づき>90%であった。該酵素をアリコートにして-80 で保存した。

【0044】

#### 標準的HCV NS5B RdRp酵素アッセイ

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

【0045】

#### 修飾HCV NS5B RdRp酵素アッセイ

修飾酵素アッセイを、以下の点を除いて、原則的に、標準的な酵素アッセイの記載の通り実施した:ビオチン標識オリゴdT12プライマーを、アッセイバッファー中でプライマーとビーズを混合し、室温で1時間インキュベートすることにより、ストレプトアビジンでコーティングしたSPAビーズ上に予め結合させた。未結合のプライマーを遠心分離して除去した。プライマー-結合ビーズを20 mM Hepesバッファー, pH 7.5に再懸濁させ、最終濃度20 nMのプライマーおよび0.67 mg/mlのビーズでアッセイに用いた。アッセイにおける添加順序:酵素(14 nM)を希釈した化合物に添加し、続いて、鑄型の混合物(0.2 nM)、3H-UTP(0.6 mCi, 0.29 mM)、およびプライマー-結合ビーズを添加して反応を開始し;最後に濃縮物を得た。反応は、30 で4時間行った。

【0046】

化合物のIC<sub>50</sub>値を、7つの異なる[I]を用いて決定した。IC<sub>50</sub>値を、式 $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$ を用いて、阻害から算出した。

【0047】

#### FRETアッセイの準備

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

【0048】

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

【0049】

10

20

30

40

50

## アッセイ

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

10

### 【0050】

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

20

### 【0051】

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

### 【0052】

## HCVレプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイ

30

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

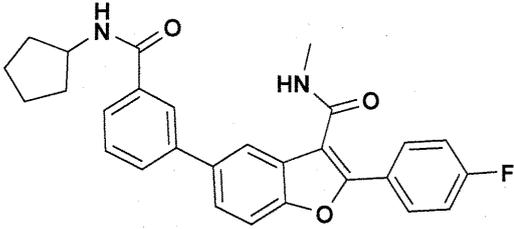
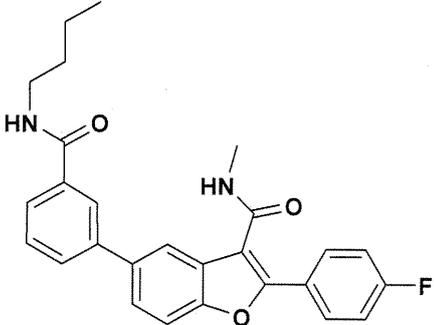
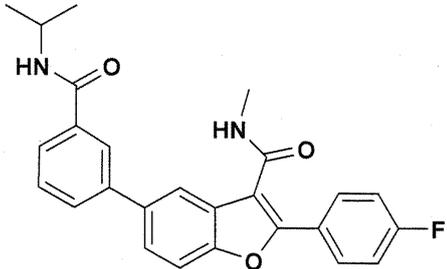
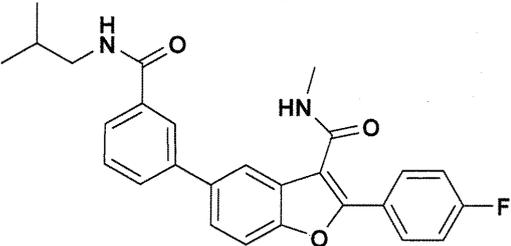
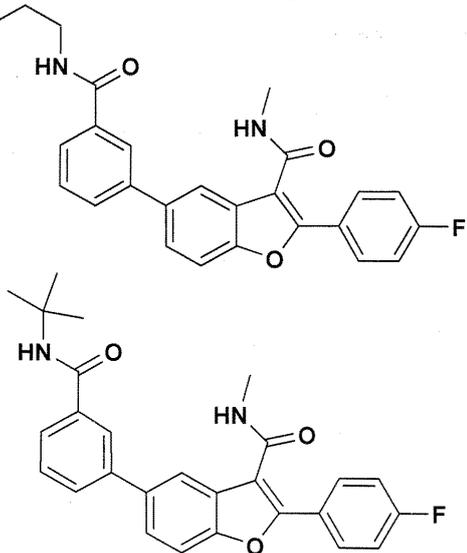
40

### 【0053】

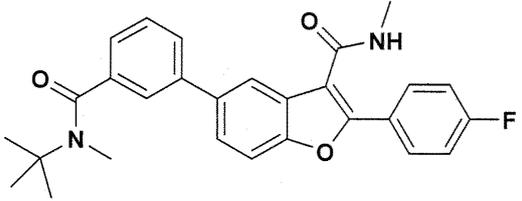
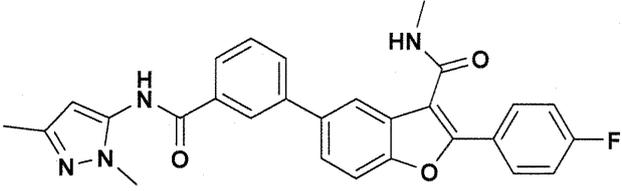
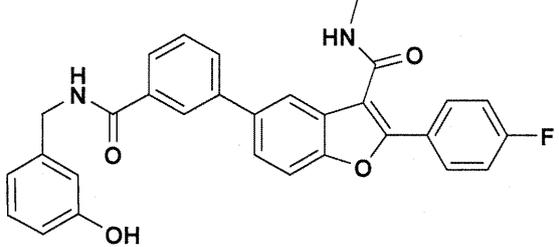
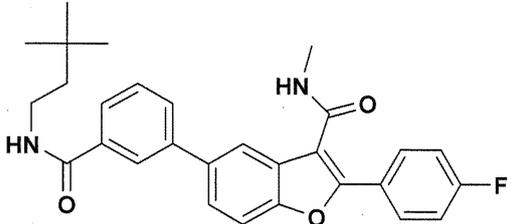
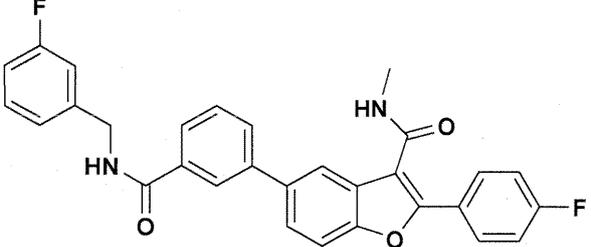
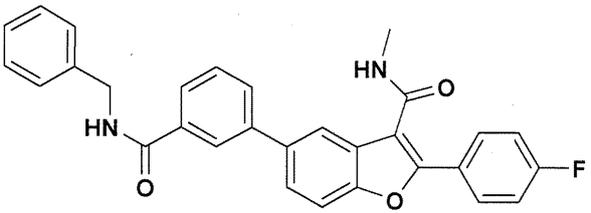
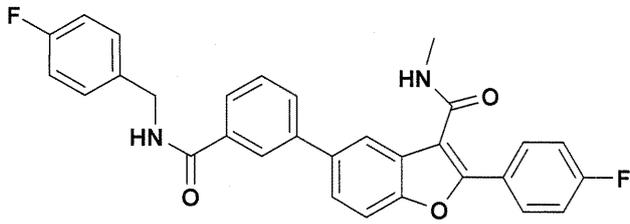
化合物の代表的なデータを表1a、1b、1c、1d、および1eに報告する。

50

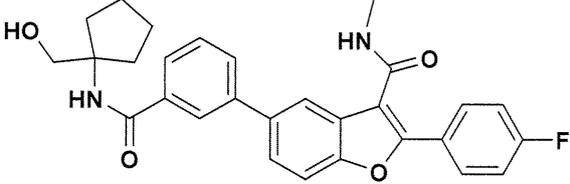
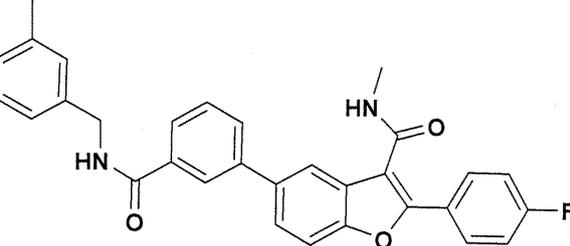
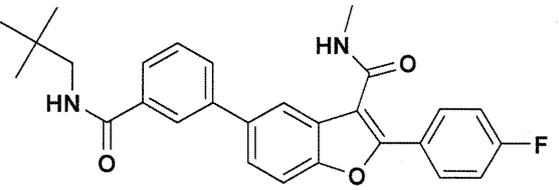
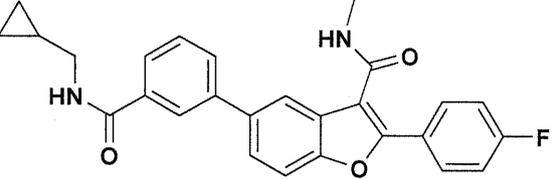
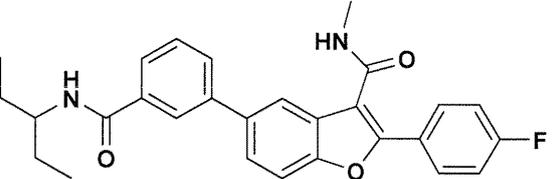
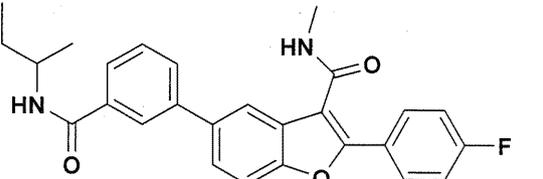
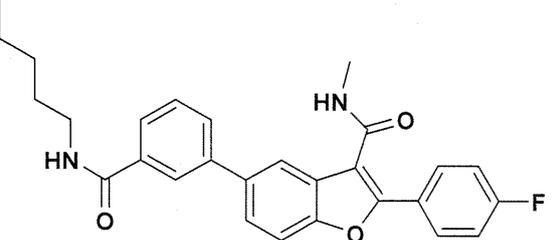
表 1a.  
【表 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	40
	A	A	

【表 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
		10
	A	A
		20
	B	A
		30
	A	A
		40
	A	A
		40
	A	A
		40
	A	A

【表 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

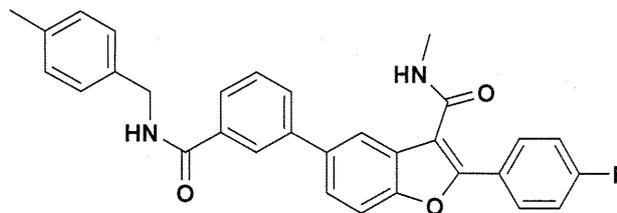
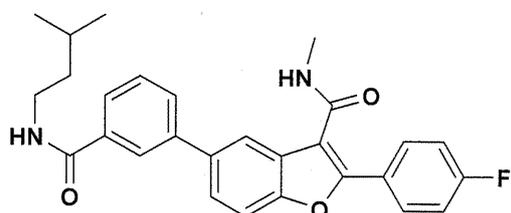
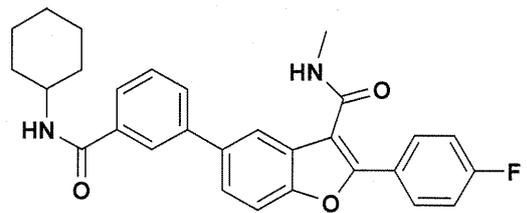
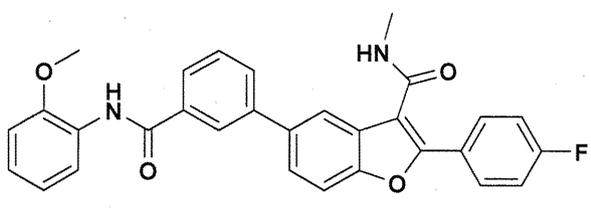
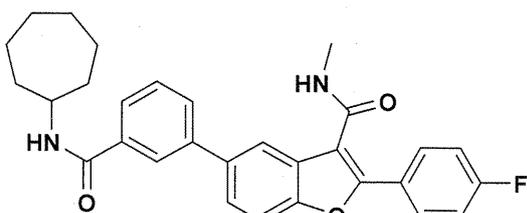
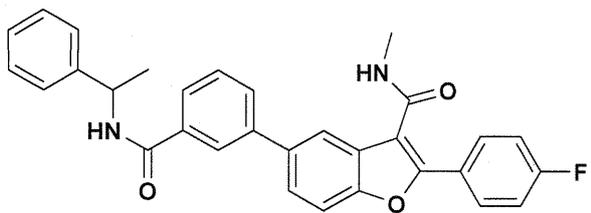
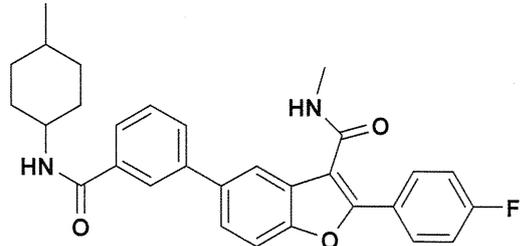
10

20

30

40

【表 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	B	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A

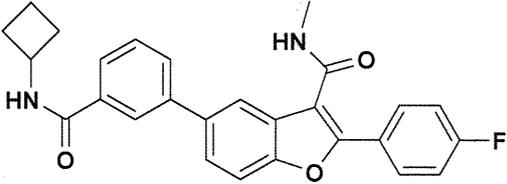
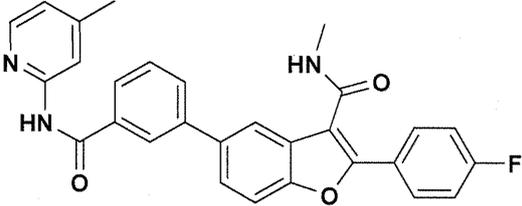
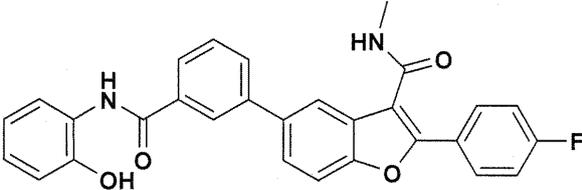
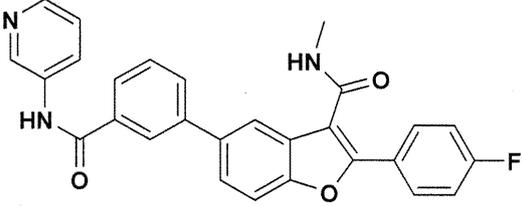
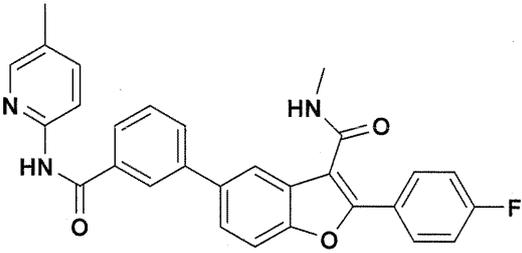
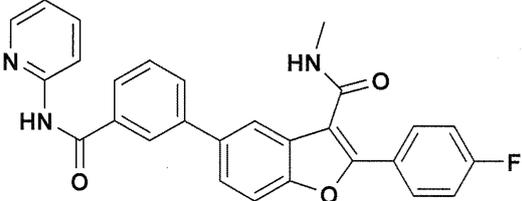
10

20

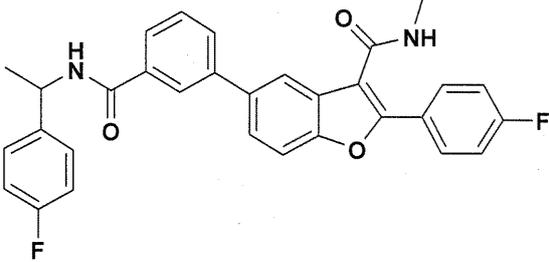
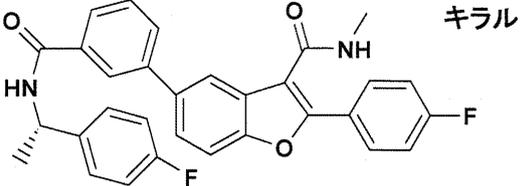
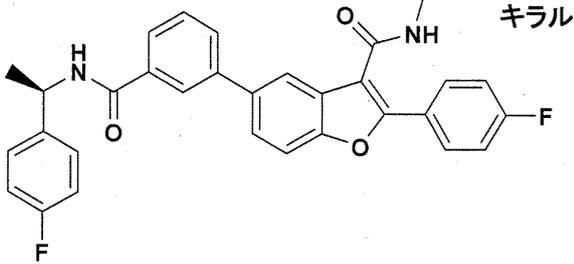
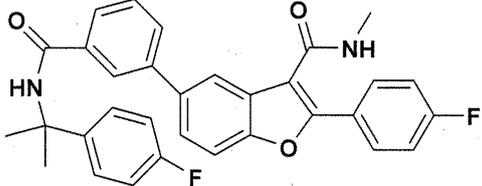
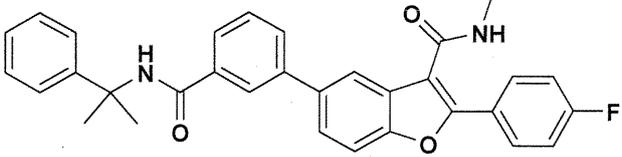
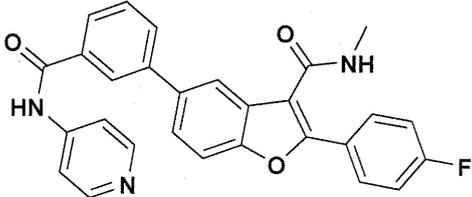
30

40

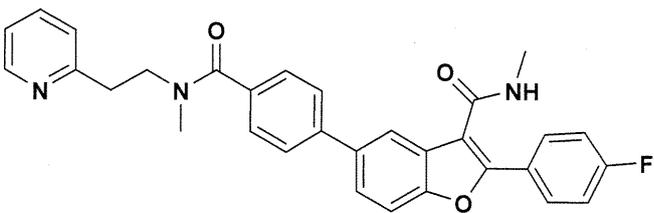
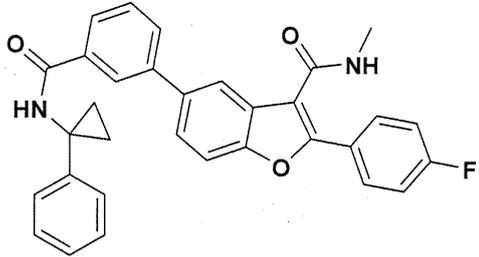
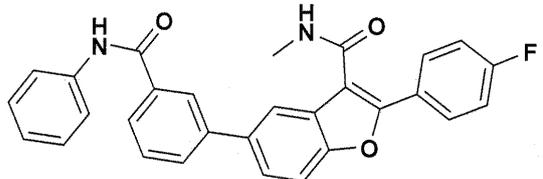
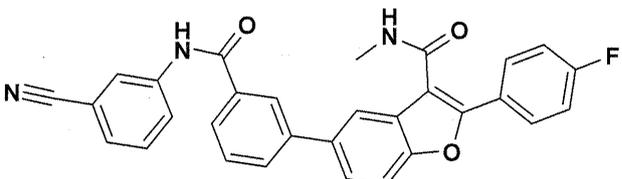
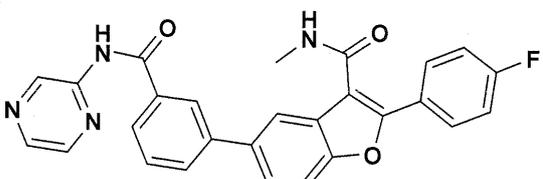
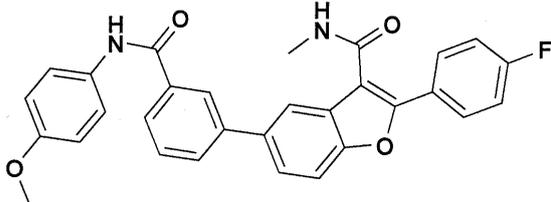
【表 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	
	B	A	10
	A	A	20
	A	A	
	A	A	30
	A	A	40

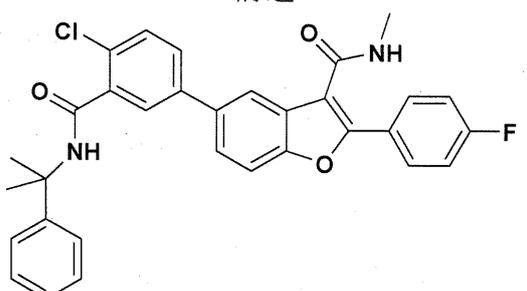
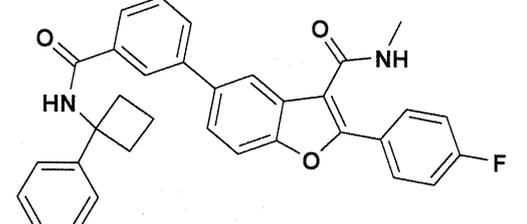
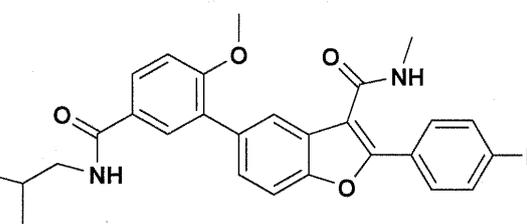
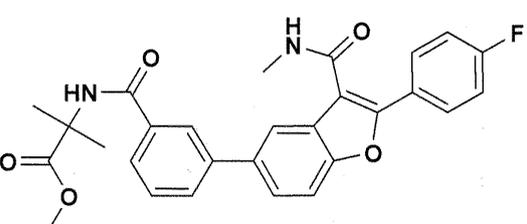
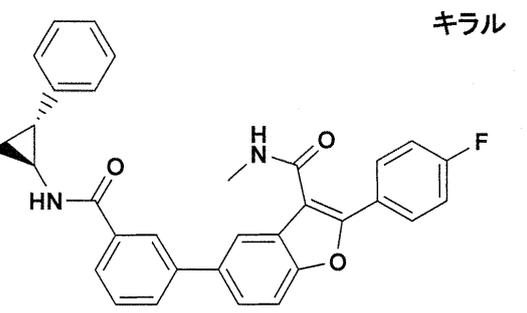
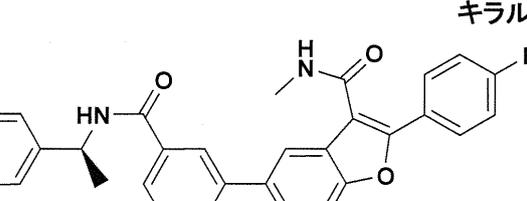
【表 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	
	A	A	40

【表 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	
	A	A	10
	A	A	20
	B	A	
	A	A	30
	A	A	40

【表 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
10		
	A	A
	A	A
20		
	A	A
30		
	F	A
40		
	A	A

【表 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A

10

20

30

40

【表 10】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

30

40

【表 1 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	C	A

10

20

30

40

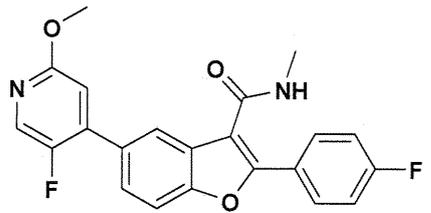
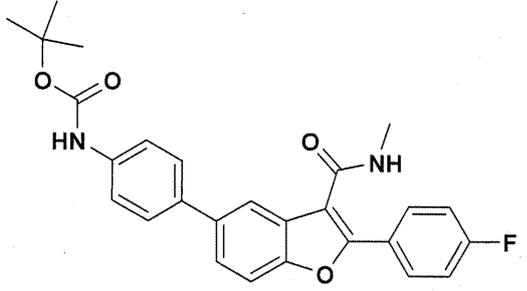
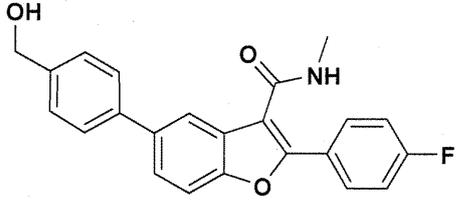
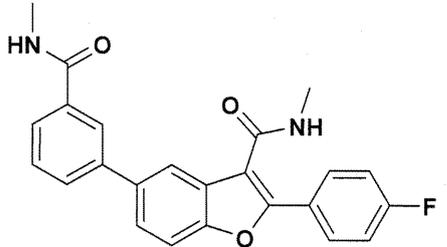
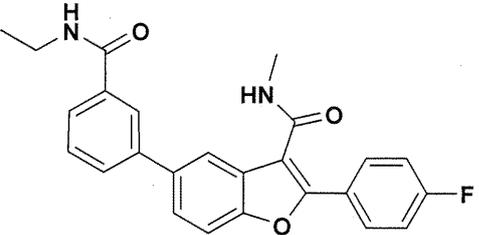
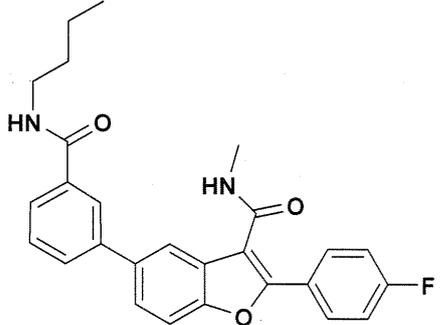
【表 1 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	
	A	A	30
	A	A	40
	A	A	

【表 13】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	
	A	A	30
	E	B	
	E	F	40

【表 1 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	H
	E	F
	E	B
	C	B
	B	B
	A	A

10

20

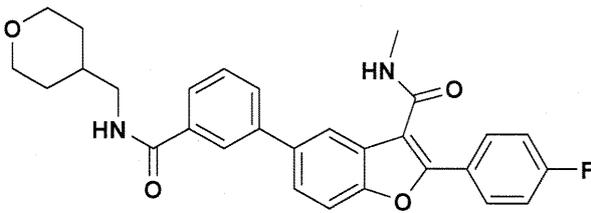
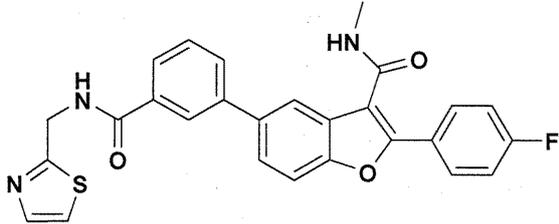
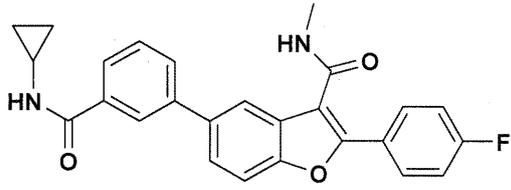
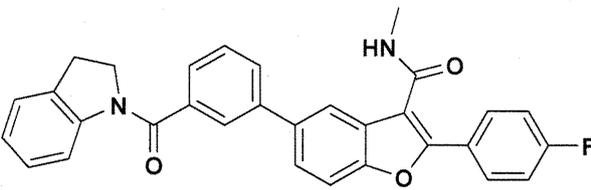
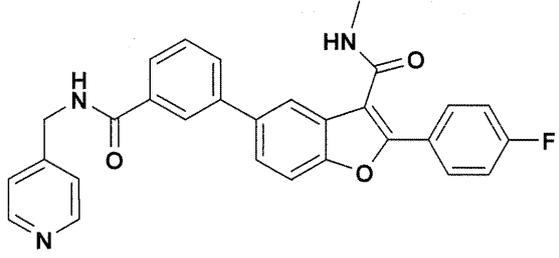
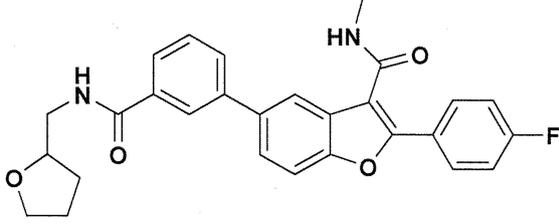
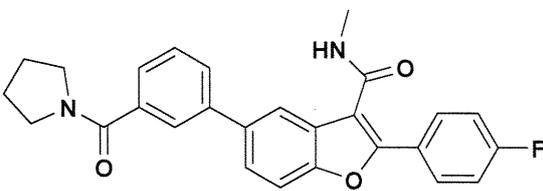
30

40

【表 15】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	B	10
	A	B	
	B	B	20
	B	B	30
	B	B	
	A	B	40

【表 16】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	B
	B	B
	B	B
	C	B
	A	B
	A	B
	B	B

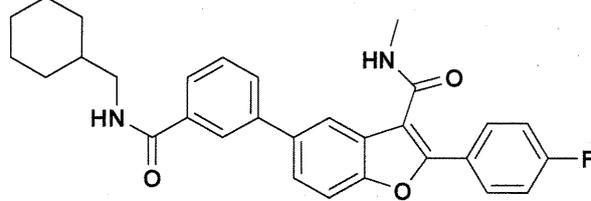
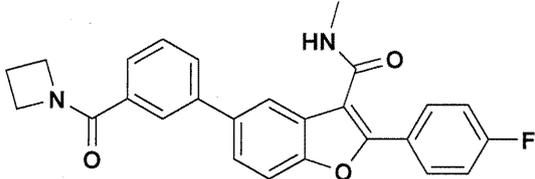
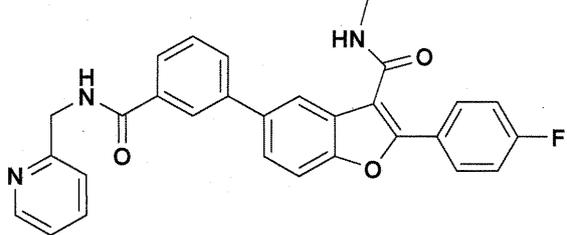
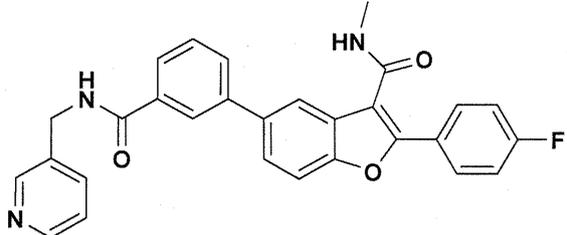
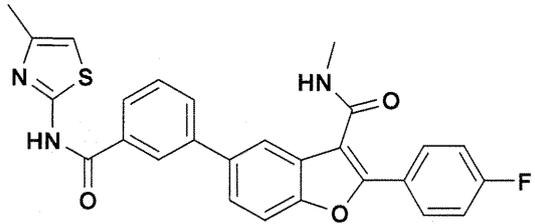
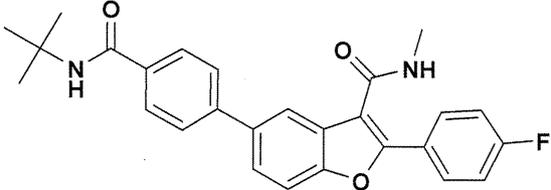
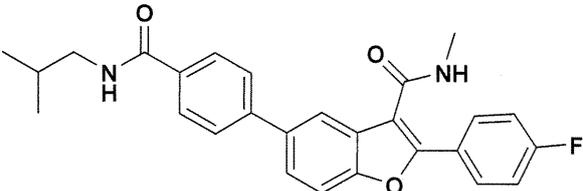
10

20

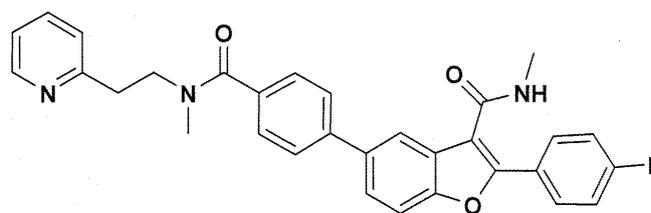
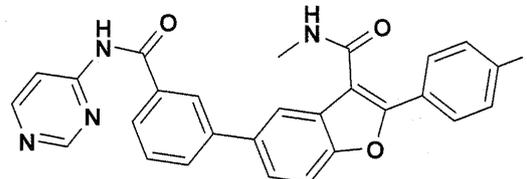
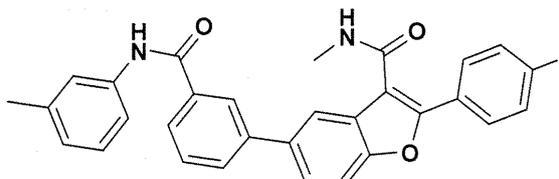
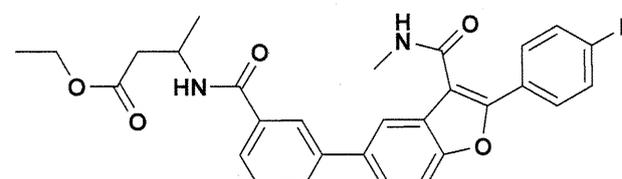
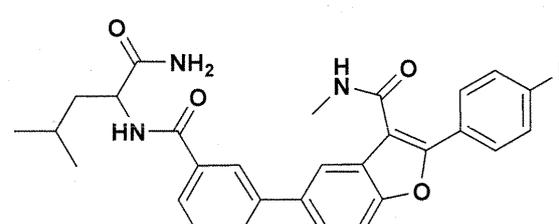
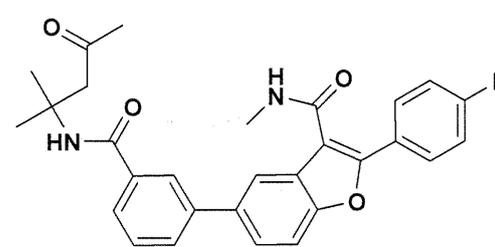
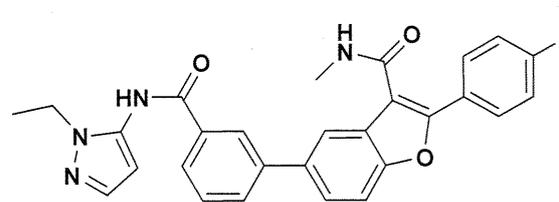
30

40

【表 17】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	B	10
	B	B	
	A	B	20
	A	B	
	A	B	30
	C	B	40
	E	B	

【表 18】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	B	B
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B

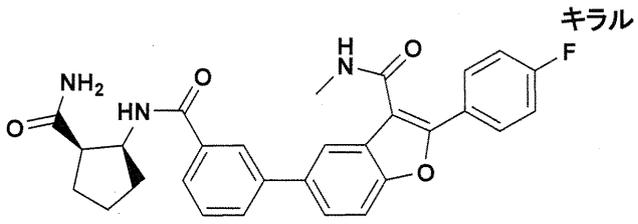
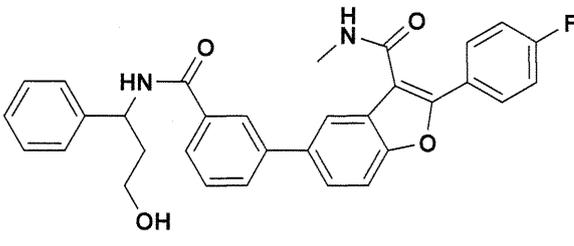
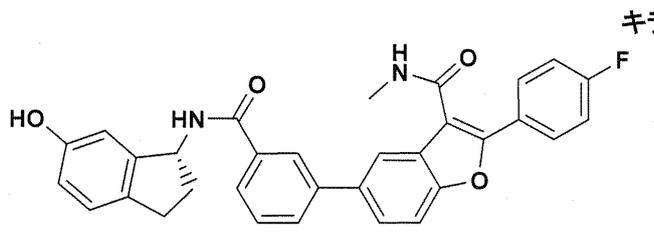
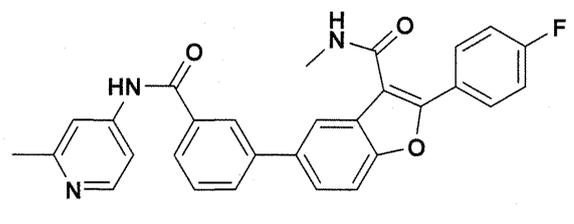
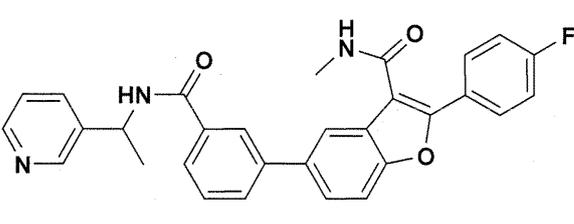
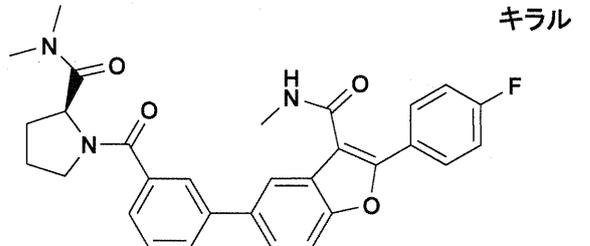
10

20

30

40

【表 19】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	B	B
10		
	A	B
20		
	G	B
30		
	C	B
40		
	A	B
40		
	B	B

【表 20】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	B	B
	B	B
	B	B
	A	B
	C	B
	E	B

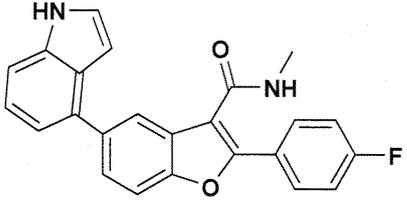
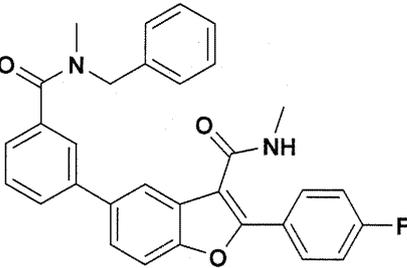
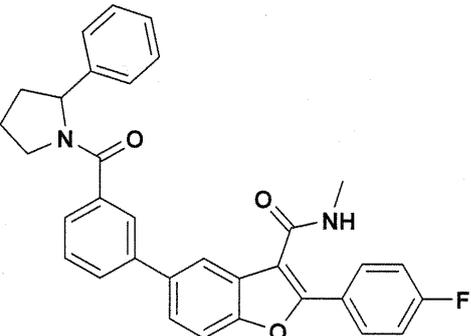
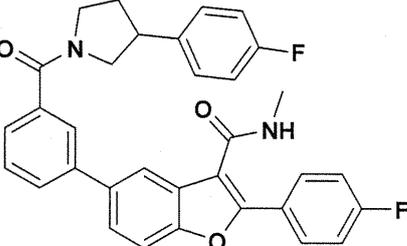
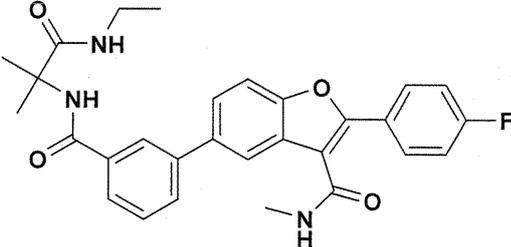
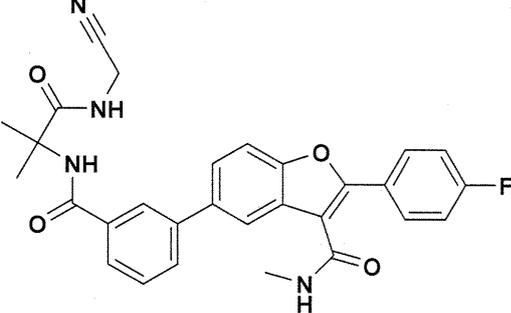
10

20

30

40

【表 2 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	B
	B	B
	B	B
	B	B
	B	B
	A	B

10

20

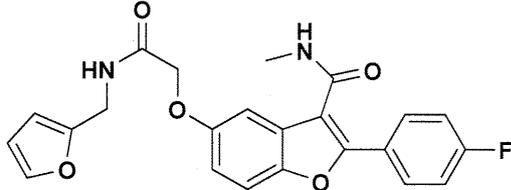
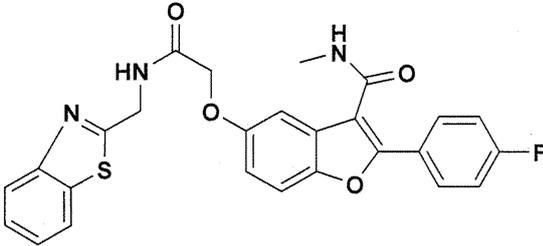
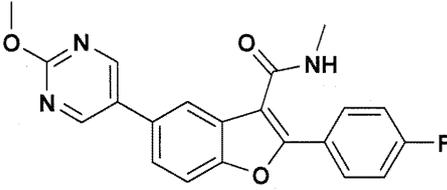
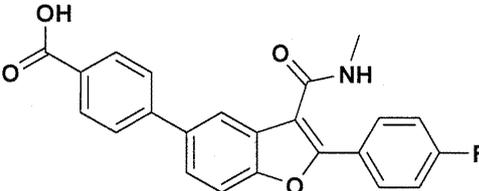
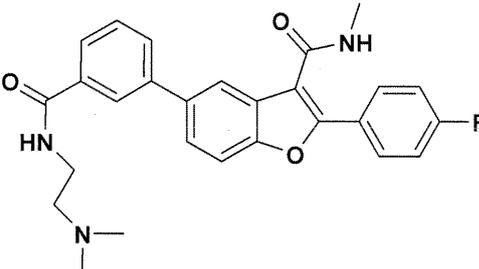
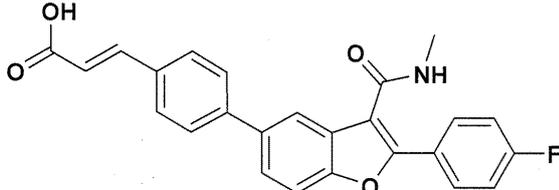
30

40

【表 2 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	B	10
	B	B	
	B	B	20
	G	B	30
	B	B	
	C	C	40

【表 2 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		C
		C
	C	C
	B	C
	C	C
	C	C

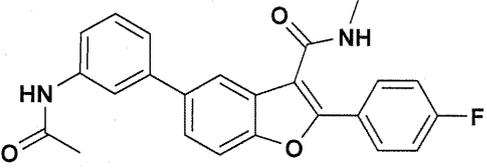
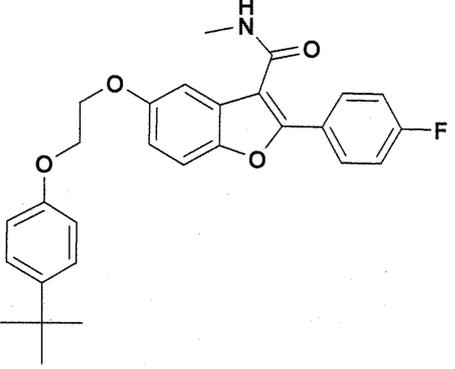
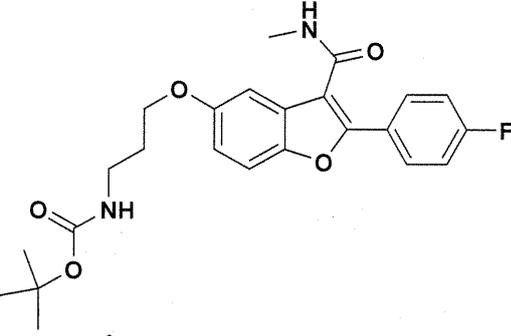
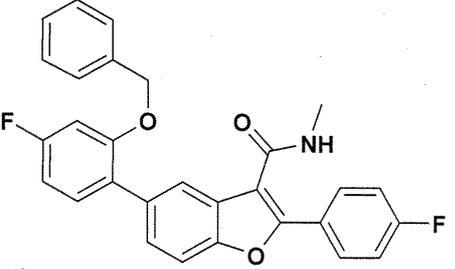
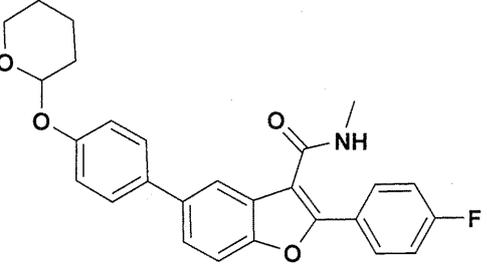
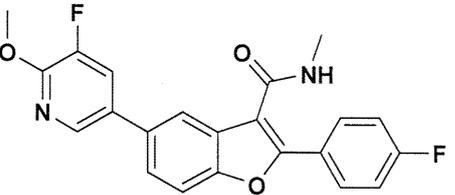
10

20

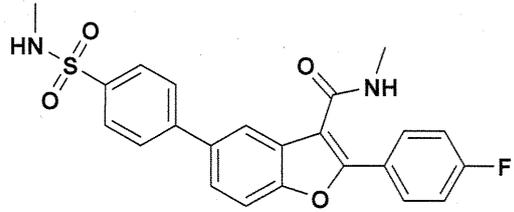
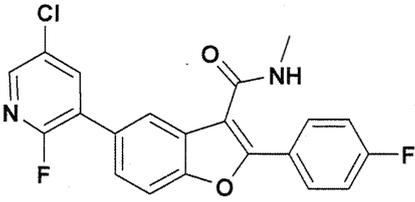
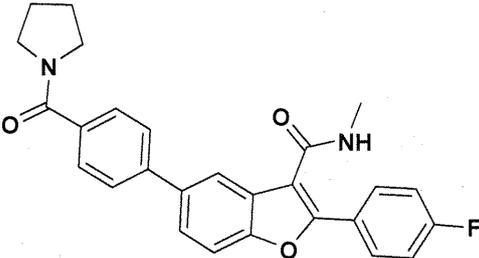
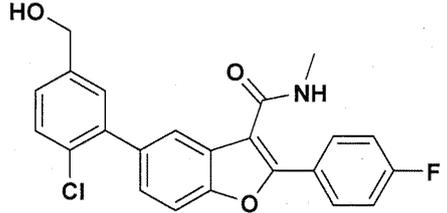
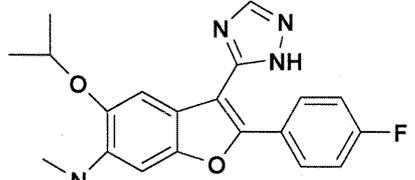
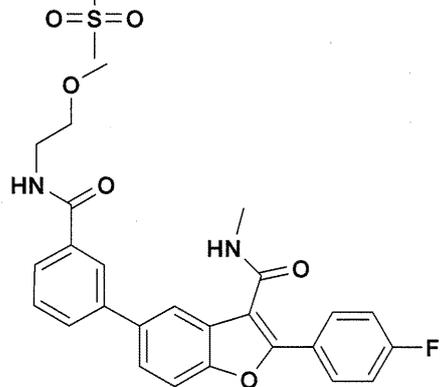
30

40

【表 2 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	C
	E	C
	C	C
	E	C
	E	C
	E	C

【表 2 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	C
	E	C
	C	C
	E	C
	B	C
	C	C

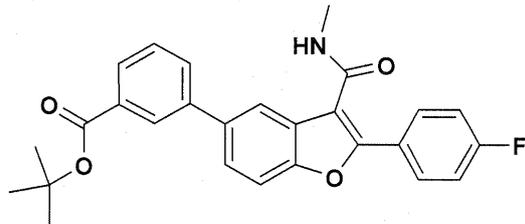
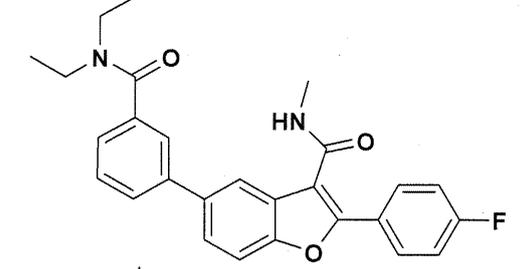
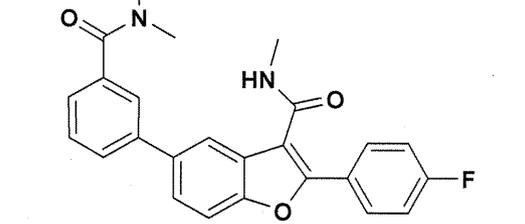
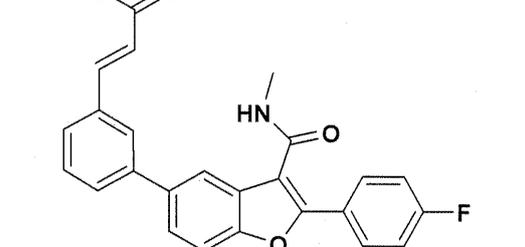
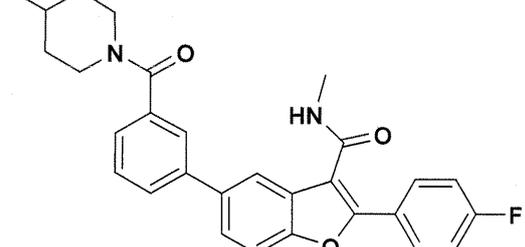
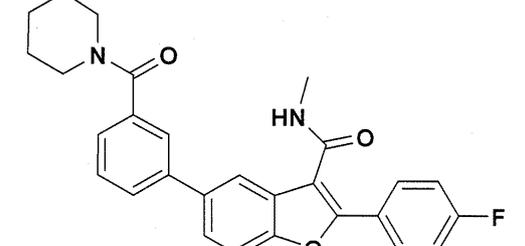
10

20

30

40

【表 2 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	C
	C	C
	C	C
	B	C
	C	C
	B	C

10

20

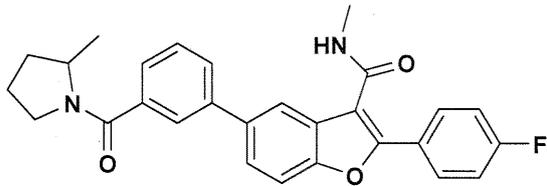
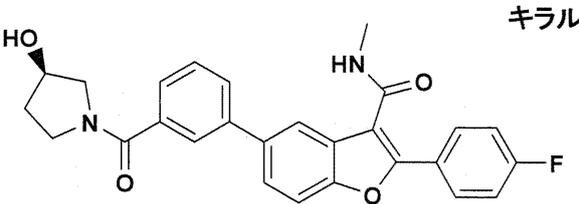
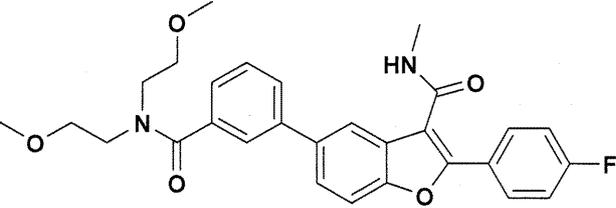
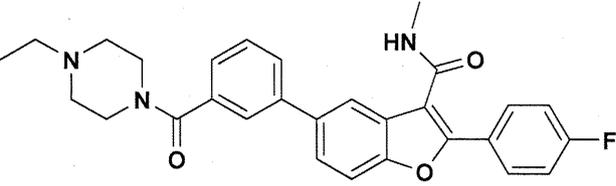
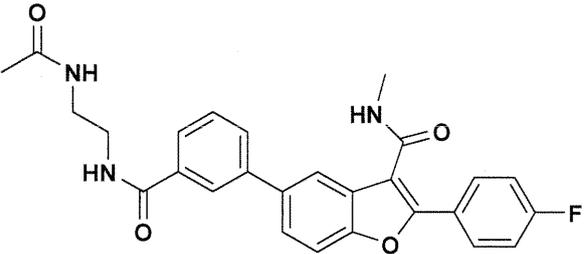
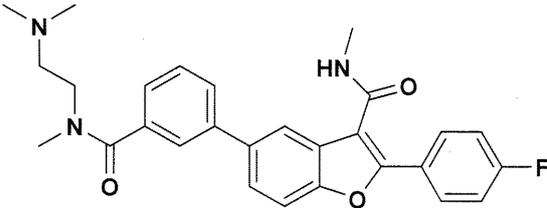
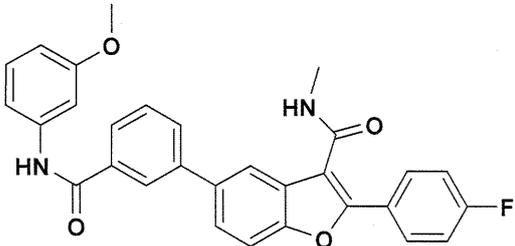
30

40

【表 27】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	C
10		
	B	C
	C	C
20		
	C	C
	C	C
30		
	B	C
40		
	B	C

【表 2 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C
	C	C
	E	C
	C	C

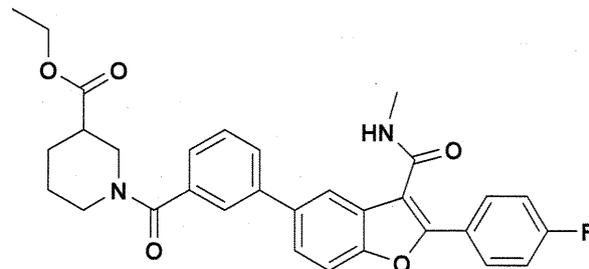
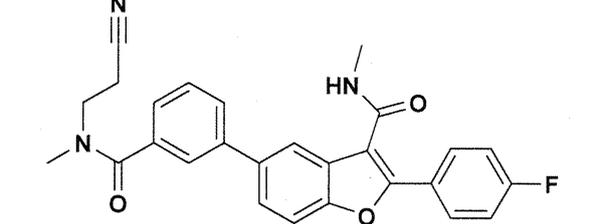
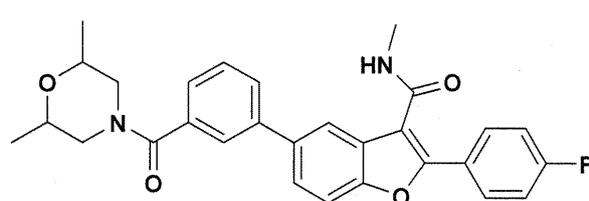
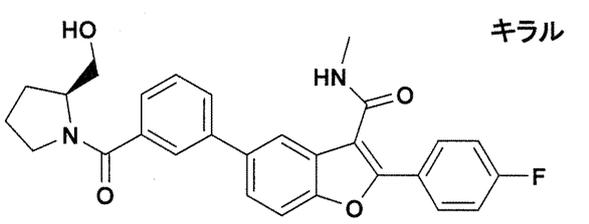
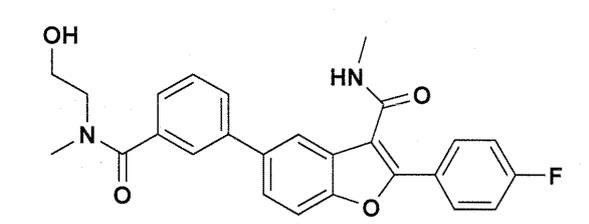
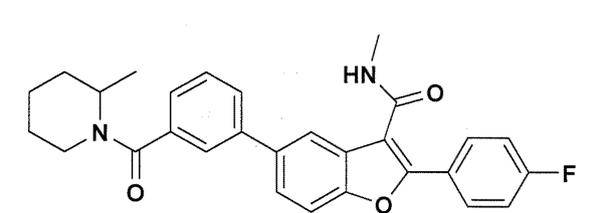
10

20

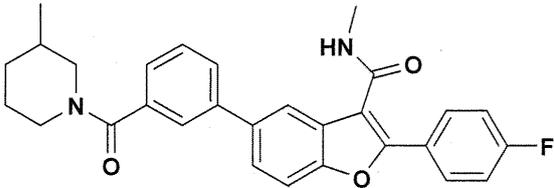
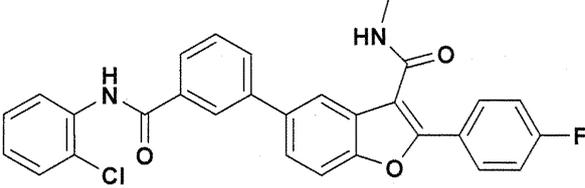
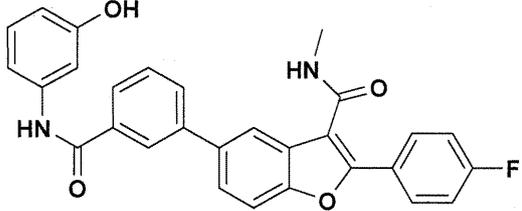
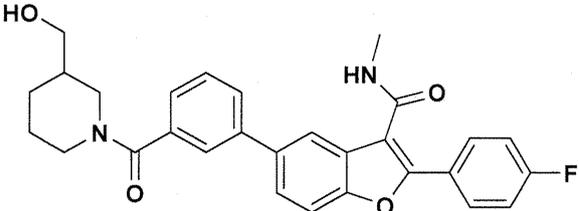
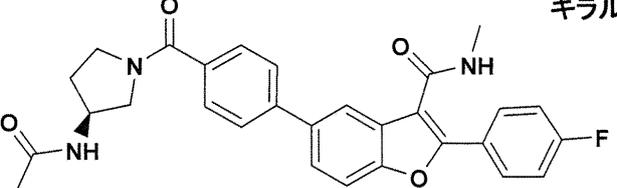
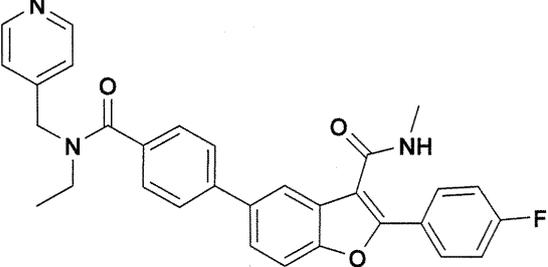
30

40

【表 29】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	C
10		
	B	C
20		
	C	C
30		
	B	C
40		
	C	C
40		
	B	C

【表 30】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	C
10		
	C	C
	C	C
20		
	C	C
	C	C
30		
	E	C
40		

【表 3 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	C
	E	C
	E	C
	E	C
	B	C
	C	C
	C	C

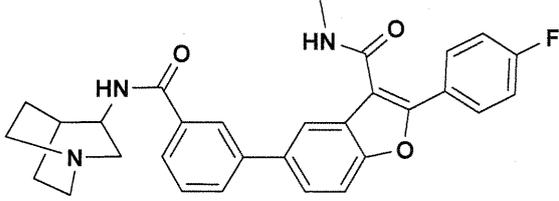
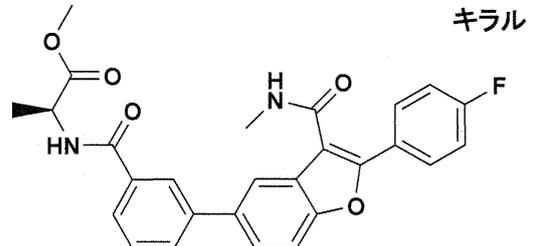
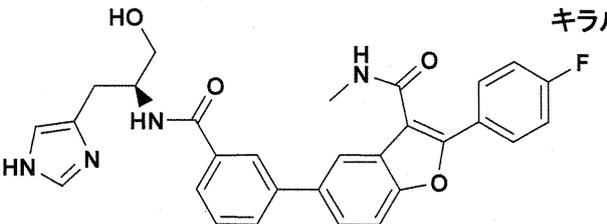
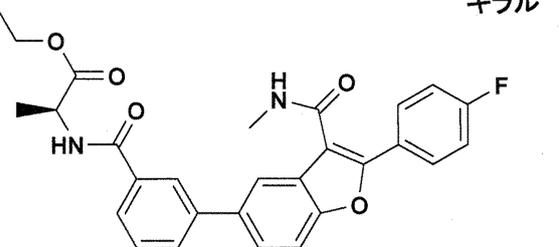
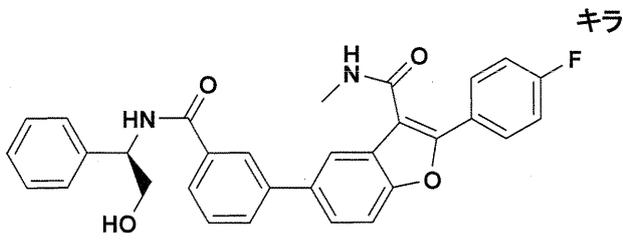
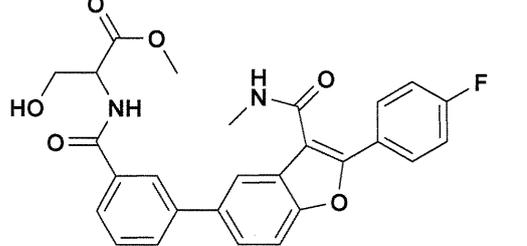
10

20

30

40

【表 3 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	C
 <p>キラル</p>	A	C
 <p>キラル</p>	C	C
 <p>キラル</p>	A	C
 <p>キラル</p>	B	C
 <p>キラル</p>	B	C

【表 3 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
<p>キラル</p>	C	C
<p>キラル</p>	C	C
<p>キラル</p>	B	C

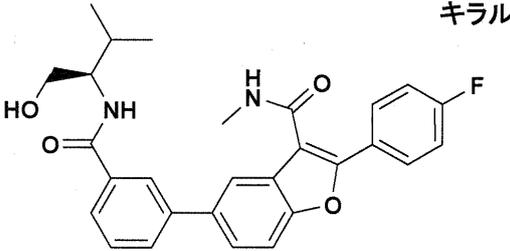
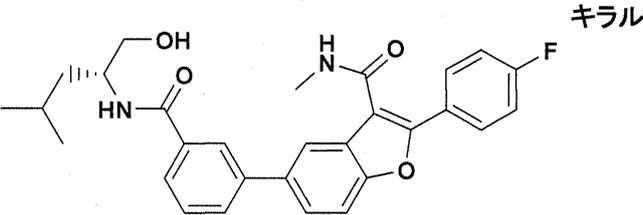
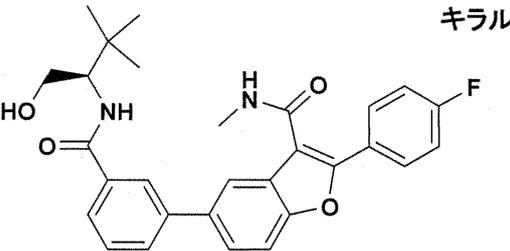
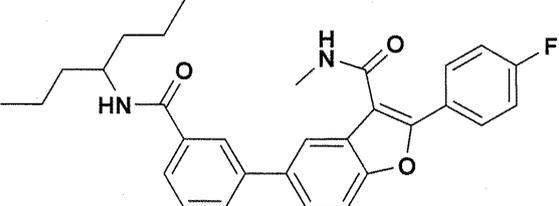
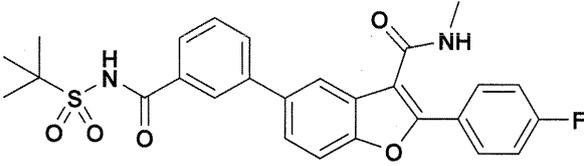
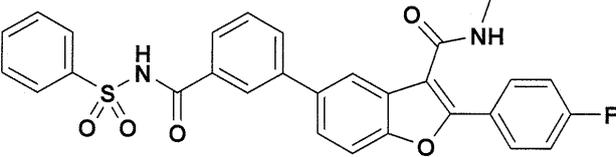
10

20

30

40

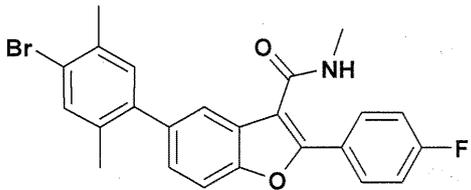
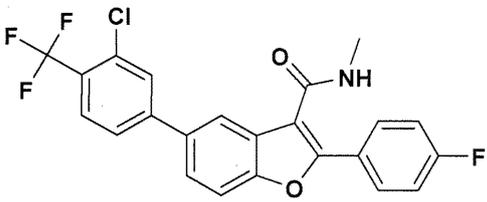
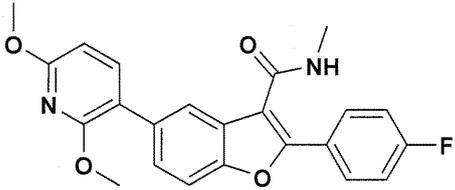
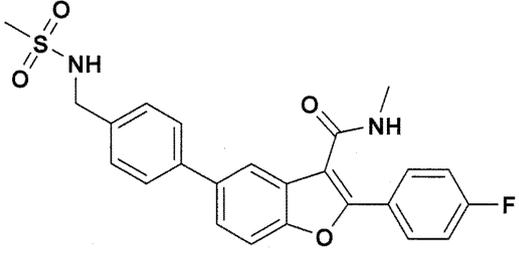
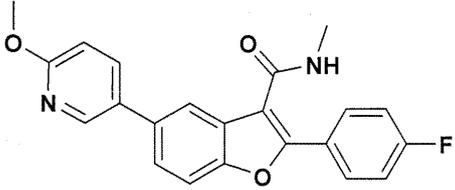
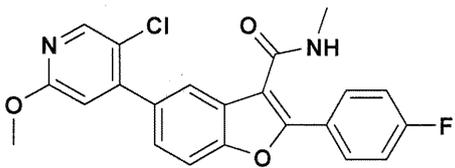
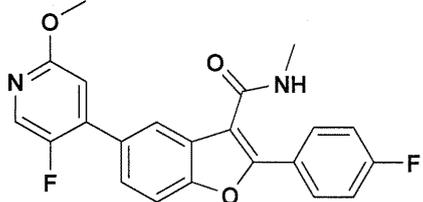
【表 3 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	C	10
	C	C	
	C	C	20
	F	C	30
	A	C	
	A	C	40

【表 3 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	G	C	
	C	C	10
	E	C	20
	E	C	
	E	J	30
	E	K	40

【表 3 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	J
	E	K
	E	K
	E	K
	E	K
	E	K
	E	H

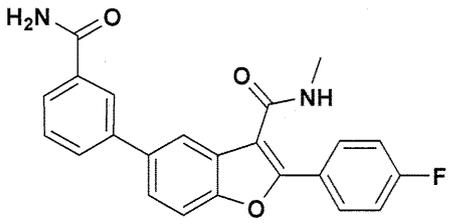
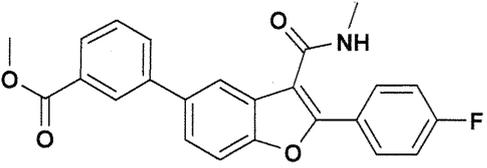
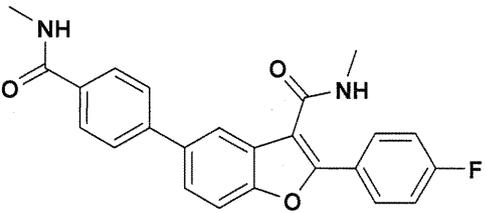
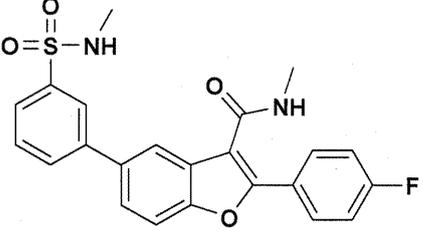
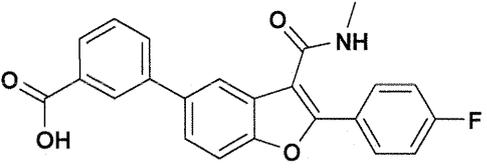
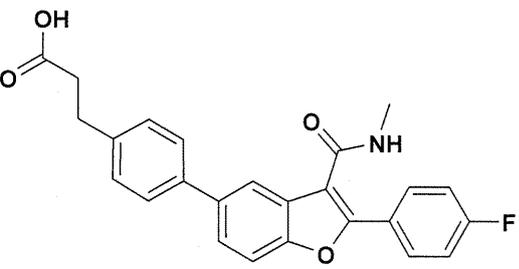
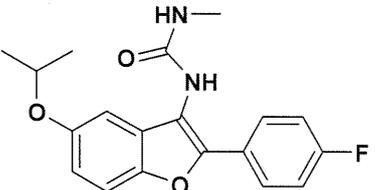
10

20

30

40

【表 3 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	J
	E	J
	E	J
	E	J
	C	E
	C	E
	E	E

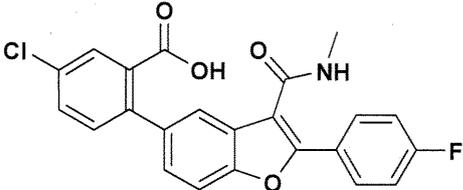
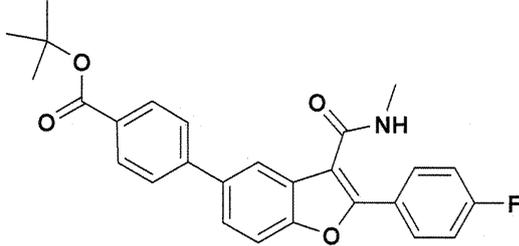
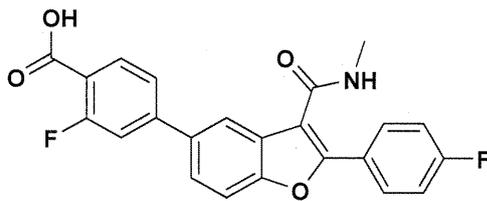
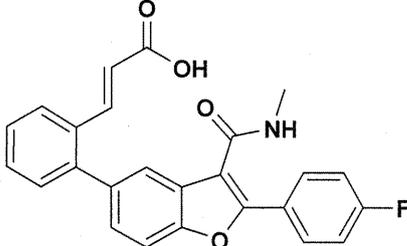
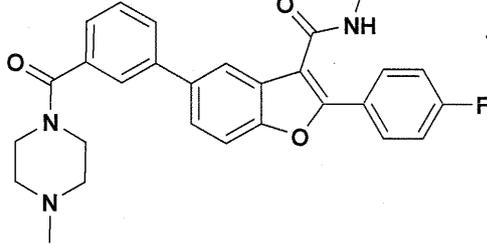
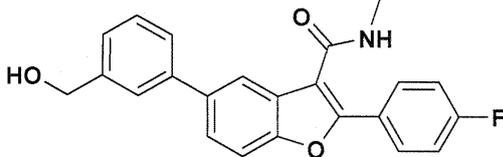
10

20

30

40

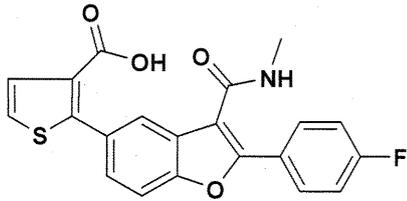
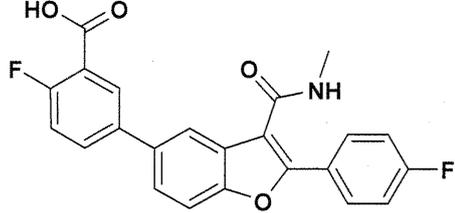
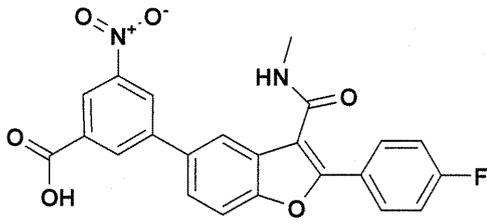
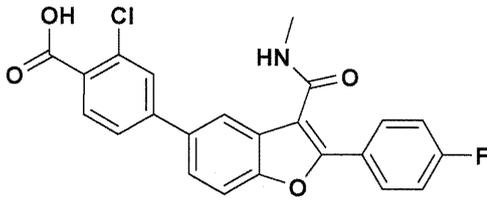
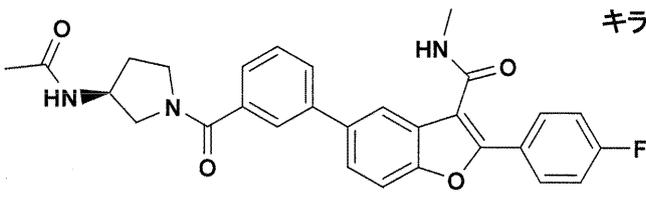
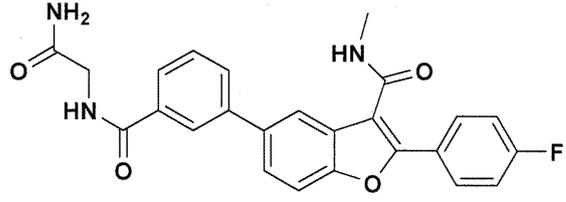
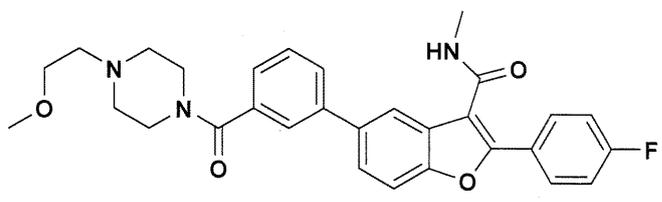
【表 3 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	C	E	
	E	E	10
	C	E	20
	C	E	
	E	E	30
	E	E	40

【表 3 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	E	
	C	E	10
	E	E	20
	C	E	
	C	E	30
	E	E	40

【表 40】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	E
	C	E
	B	E
	C	E
	C	E
	E	E
	E	E

キラル

10

20

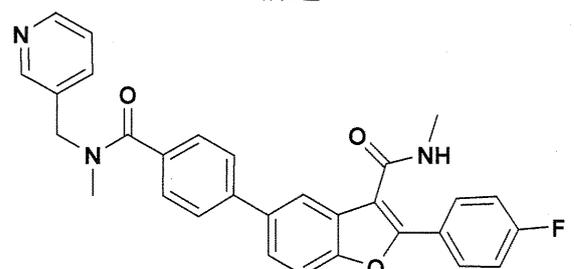
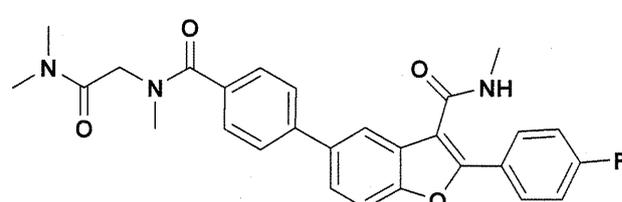
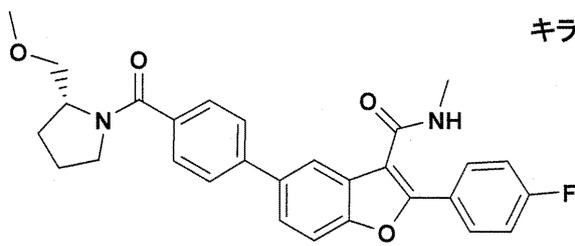
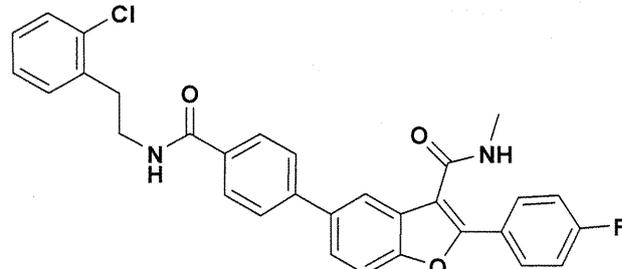
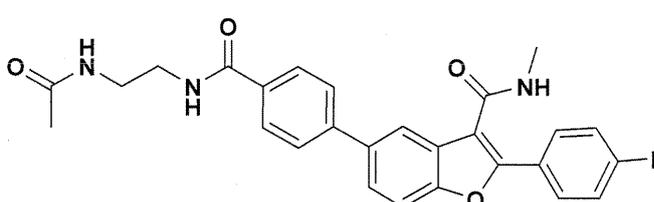
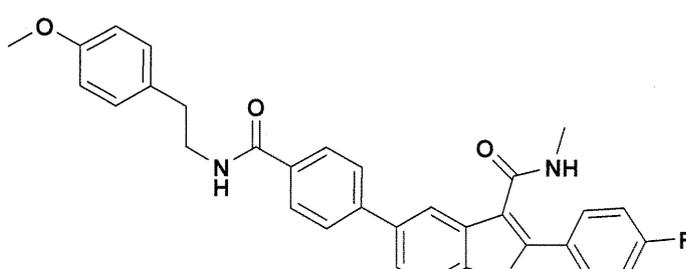
30

40

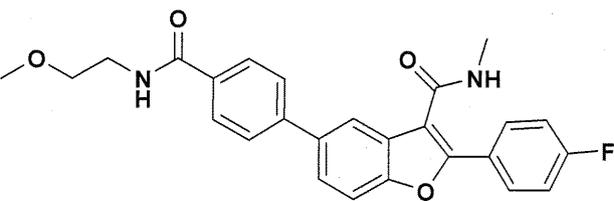
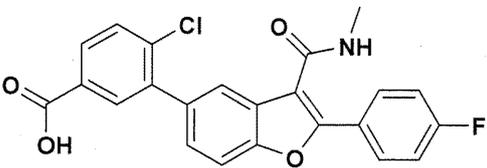
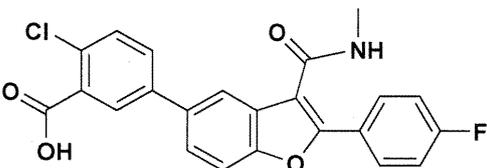
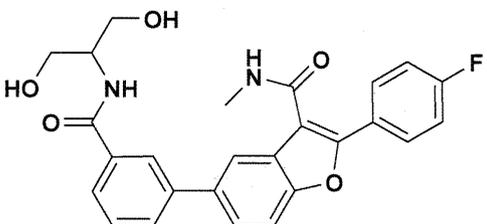
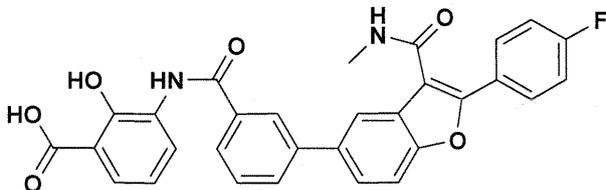
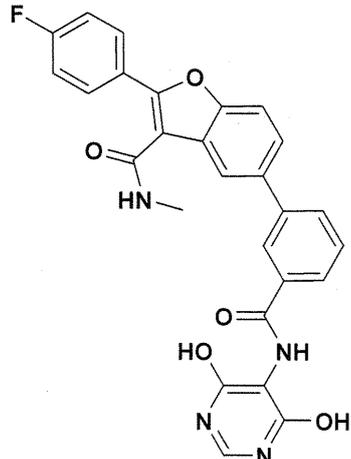
【表 4 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	E	10
	E	E	
	C	E	20
	E	E	30
	E	E	
	C	E	40

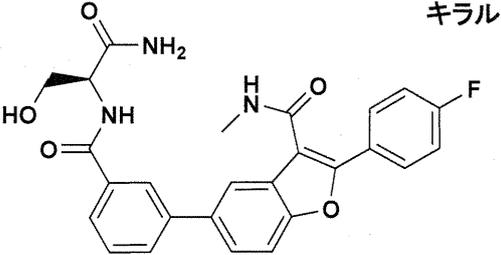
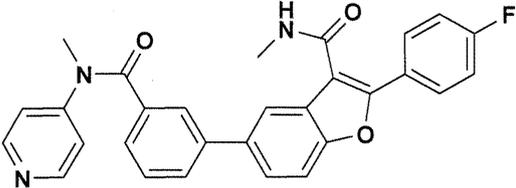
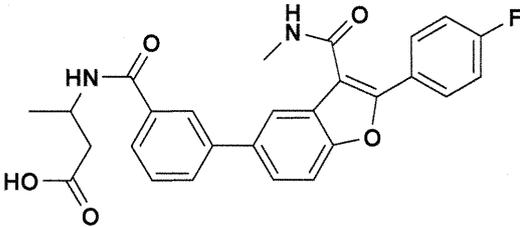
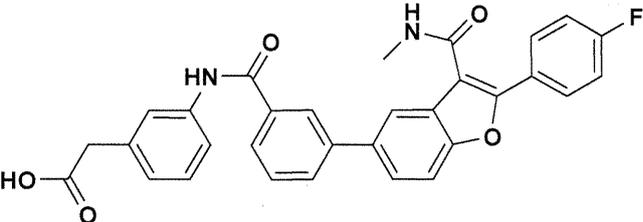
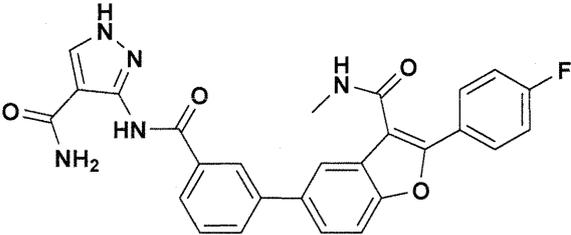
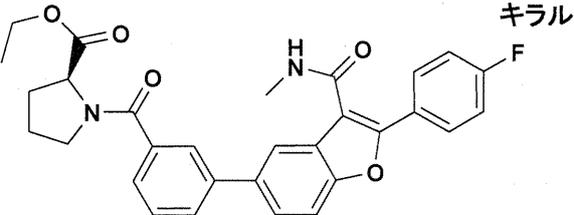
【表 4 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	C	E	10
	E	E	
<p style="text-align: center;">キラル</p> 	E	E	20
	E	E	30
	E	E	
	E	E	40

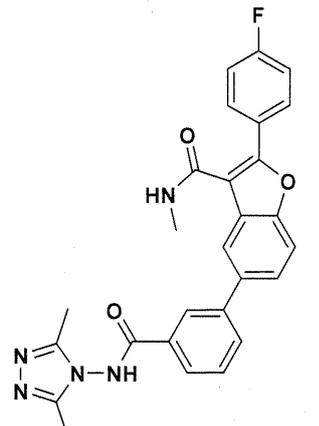
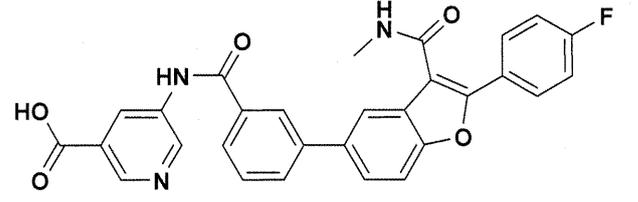
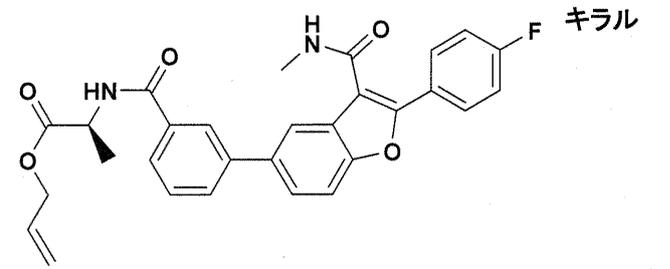
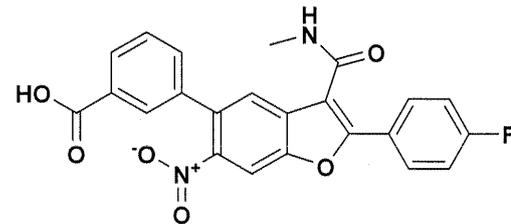
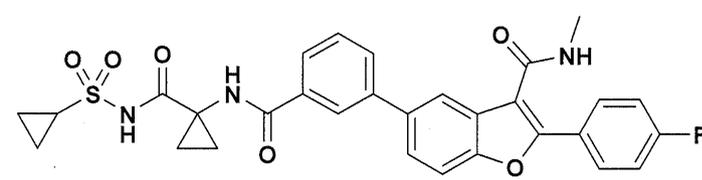
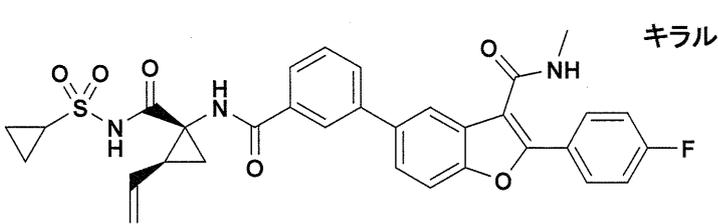
【表 4 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	E
10		
	C	E
20		
	C	E
30		
	C	E
40		
	B	E
50		
	B	E
60		

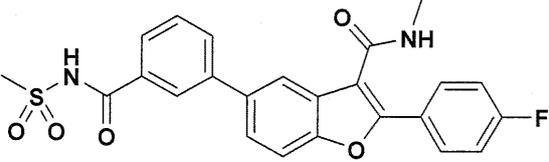
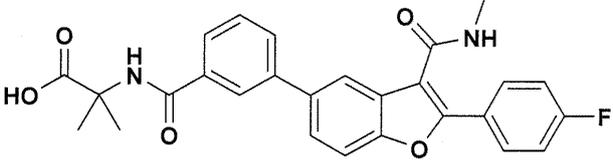
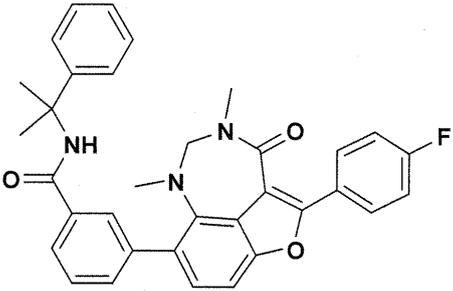
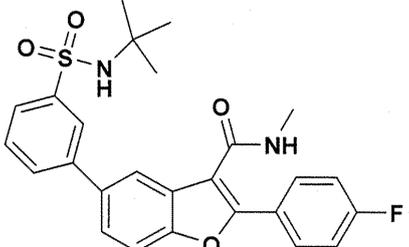
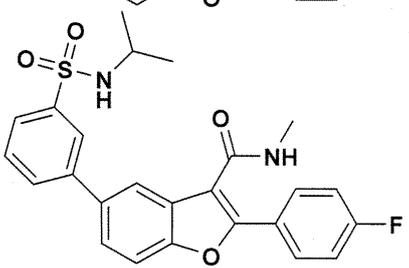
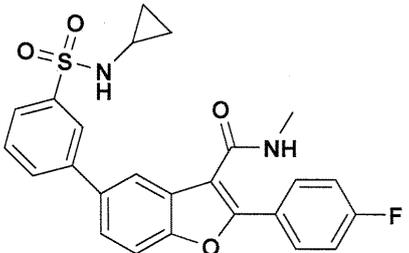
【表 4 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	C	E
10		
	C	E
	B	E
20		
	A	E
30		
	C	E
	C	E
40		

【表 4 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	E	10
	B	E	20
	A	E	
	C	E	30
	A	E	40
	B	E	

【表 4 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	B	E
	B	E
	E	E
	I	E
	E	E
	E	E

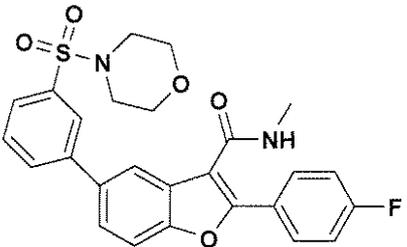
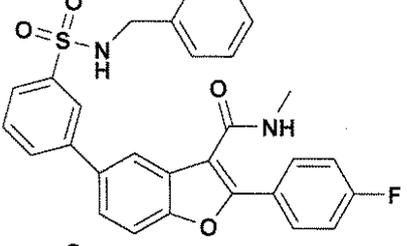
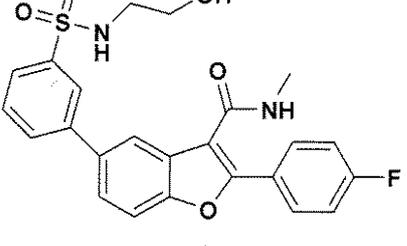
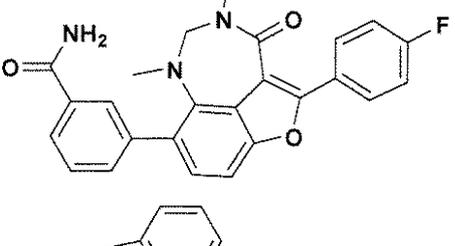
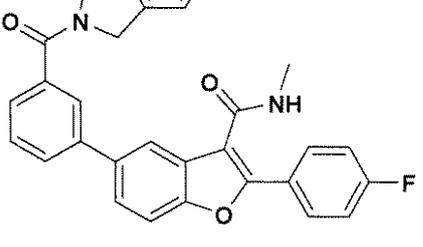
10

20

30

40

【表 4 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	E	E
	E	E
	C	E
	E	E
	F	E

10

20

30

表 1b.

【表 4 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	A	10
	A	A	
	E	C	20
	C	B	30
	E	C	40
		A	

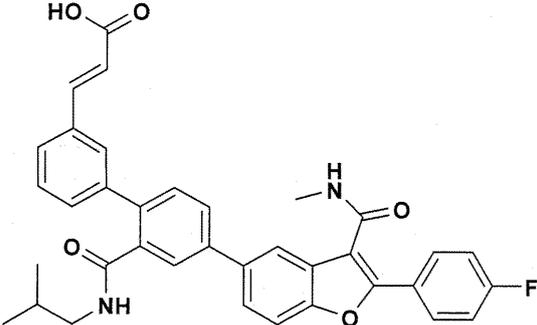
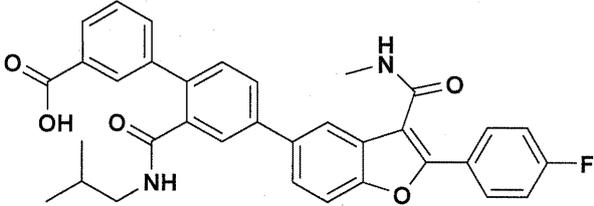
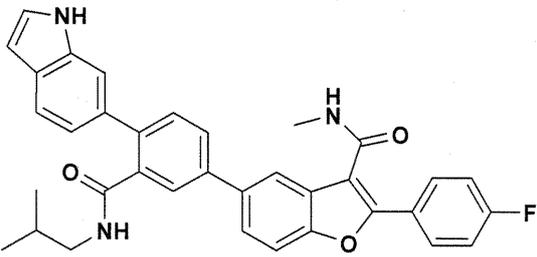
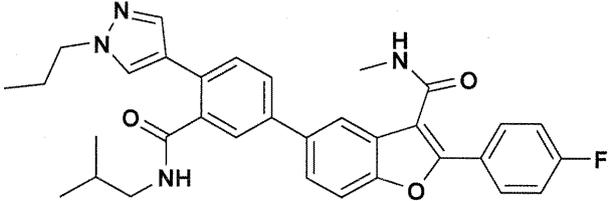
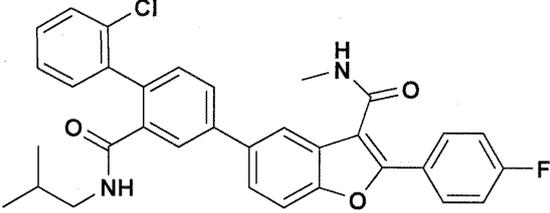
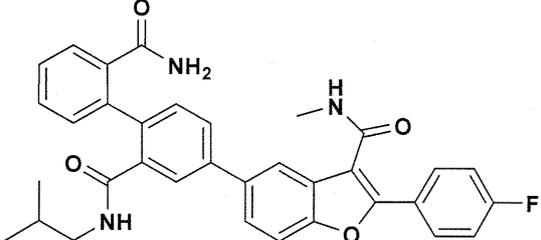
【表 4 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
			10
	A	A	
			20
	A	A	30
		A	
	A	A	40

【表 5 0】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
		A	10
	A	A	
	B	A	20
	A	A	30
		E	
	A	A	40

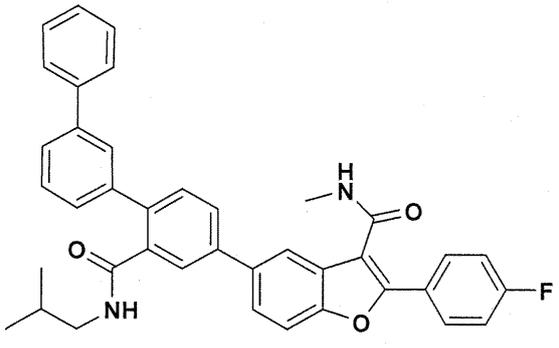
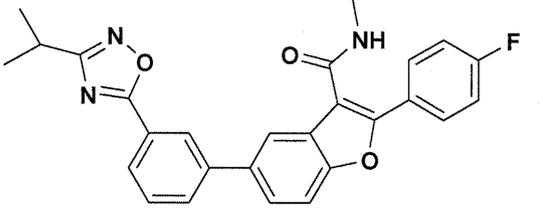
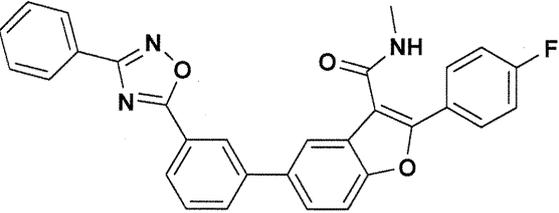
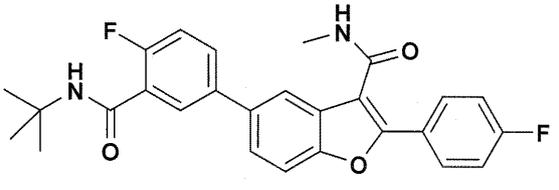
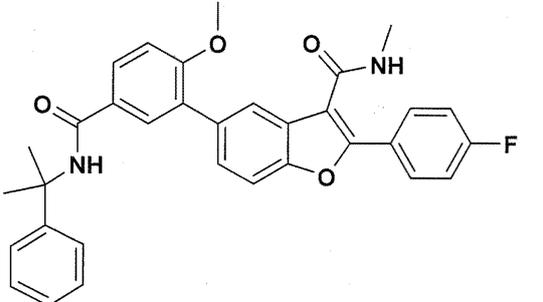
【表 5 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	B	10
		C	
	B	A	20
		A	30
	A	A	
	A	A	40

【表 5 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	C	10
		A	
	B	A	20
	A	A	30
	A	A	
		A	40

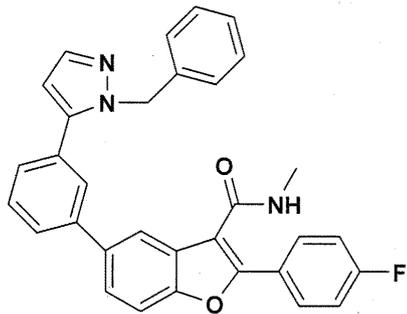
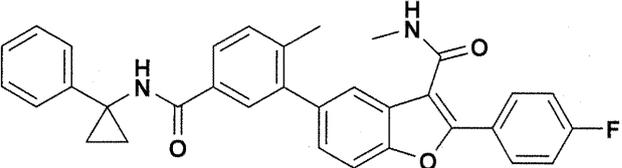
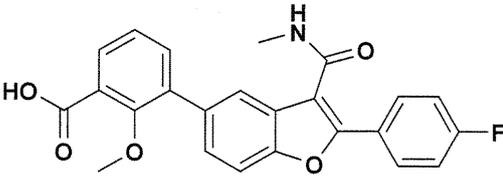
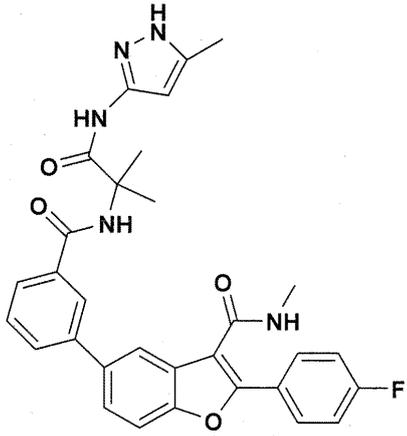
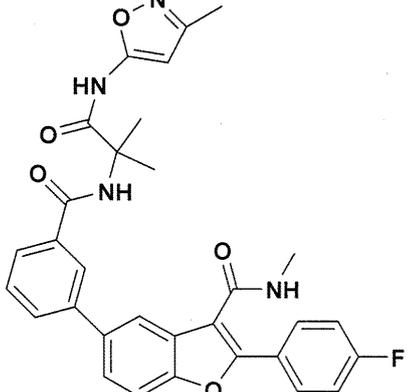
【表 5 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	B	10
	G	B	20
	E	A	
	A	A	30
	A	A	40

【表 5 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	B	A	30
	A	A	40
	C	C	

【表 5 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	C	E	
	A	A	30
	A	A	40

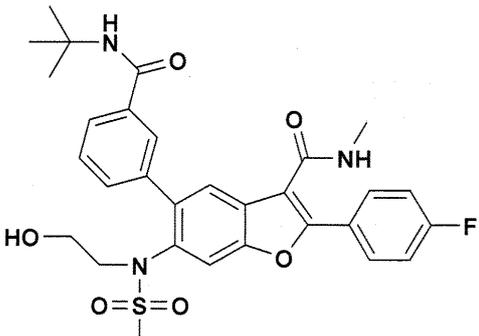
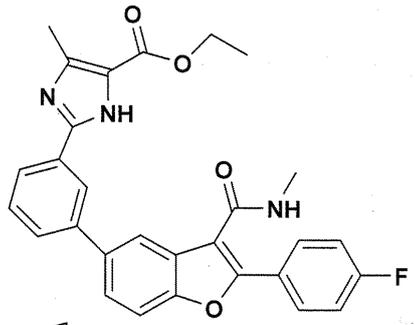
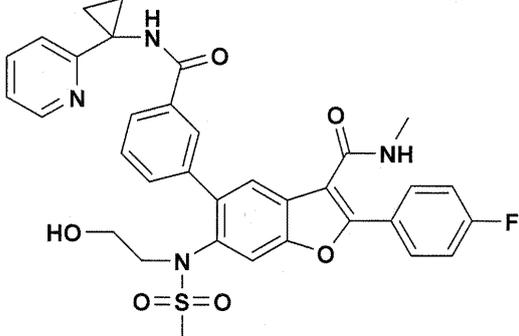
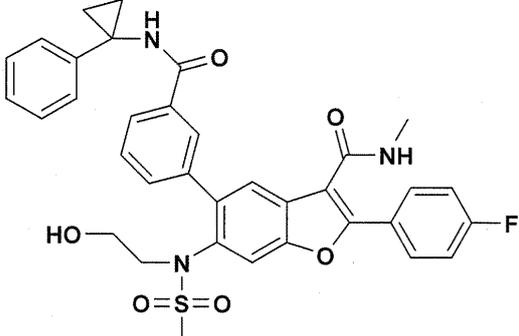
【表 5 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	
	A	A	40

【表 5 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	E	10
	B	A	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	40
	B	A	

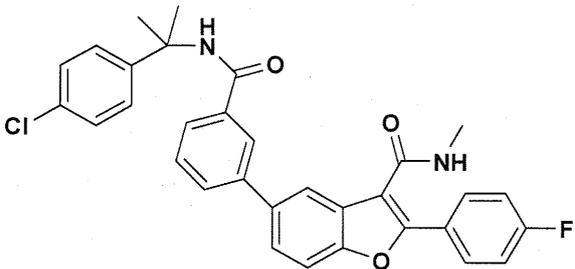
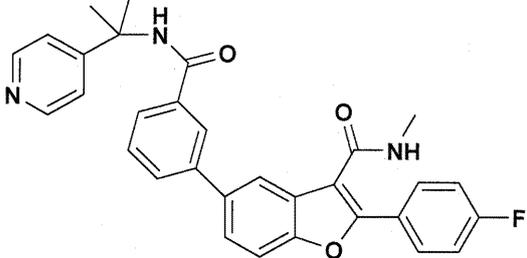
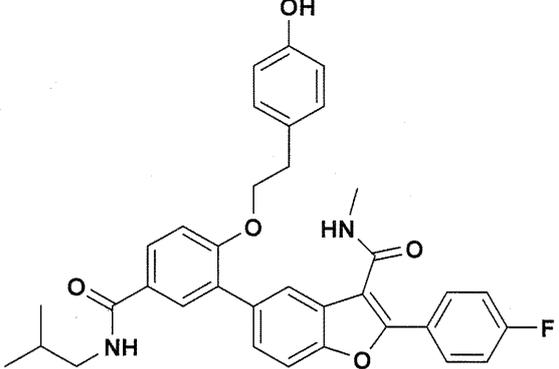
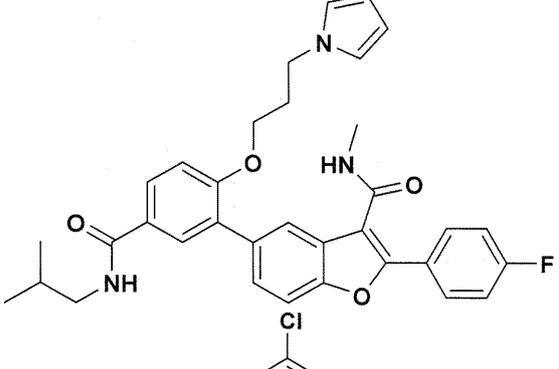
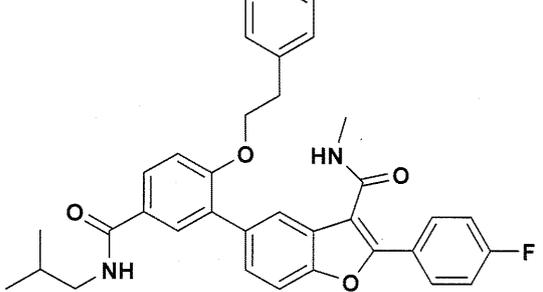
【表 5 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A		20
	A	A	30
	A	A	40

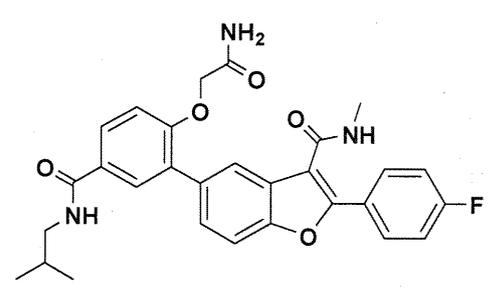
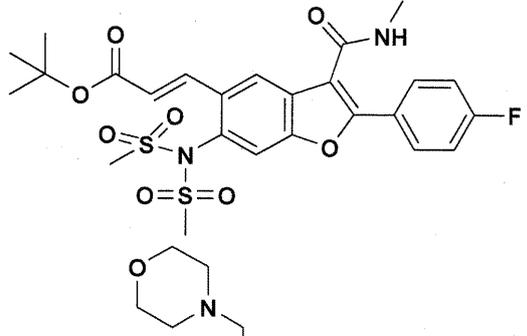
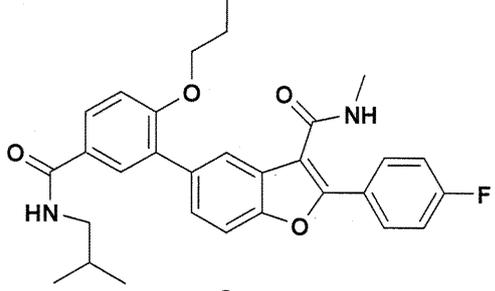
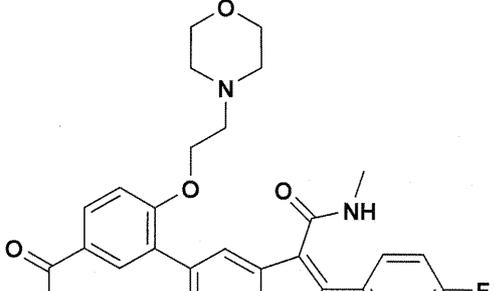
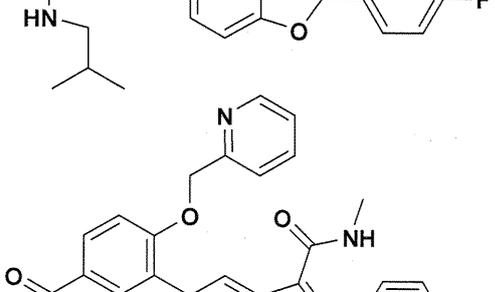
【表 5 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	C	C	30
	A	A	30
	A	A	40

【表 6 0】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
10		
	A	A
20		
	B	B
30		
	C	B
40		
	E	E

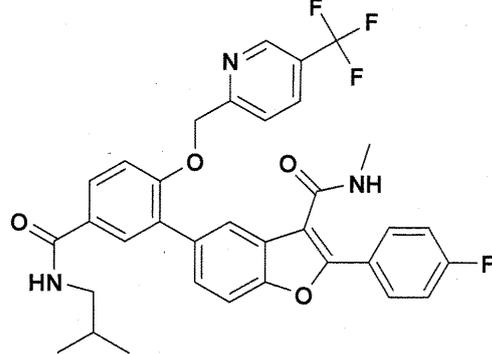
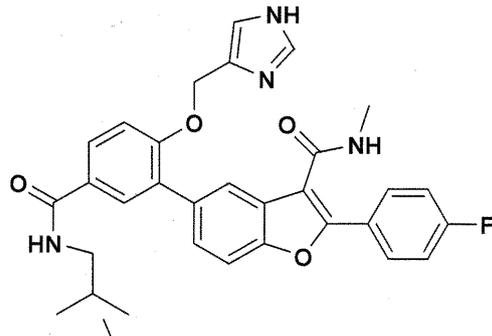
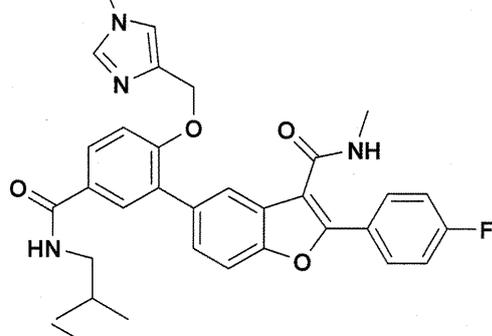
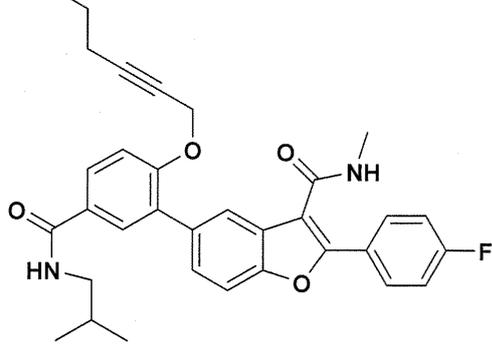
【表 6 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
		
	A	A
	A	A
	A	A

【表 6 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	B	A	20
	B	A	30
	A	A	40

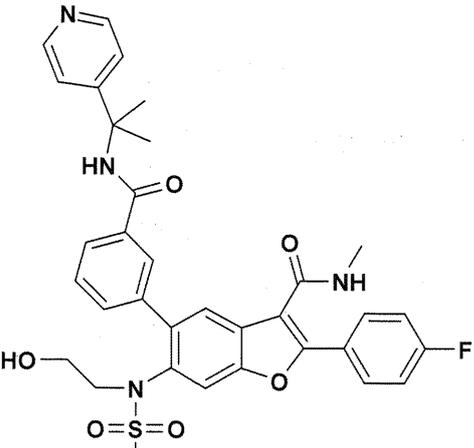
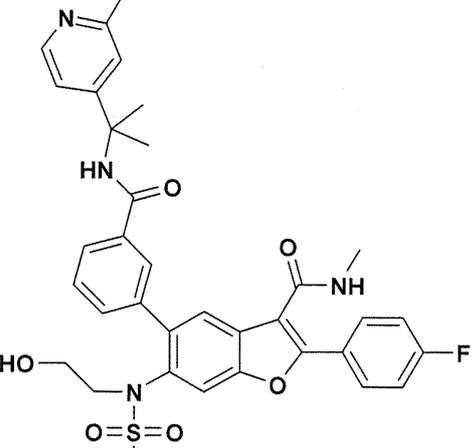
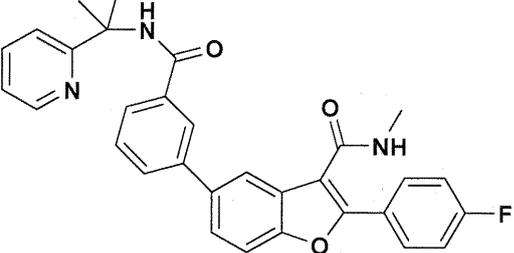
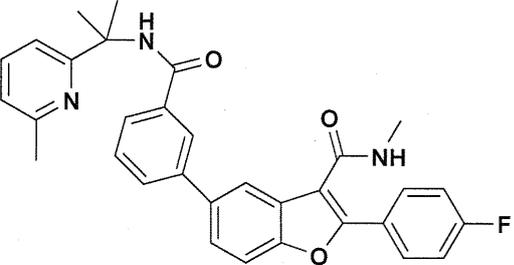
【表 6 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	E	10
	A	A	20
	C	B	30
	C	C	40

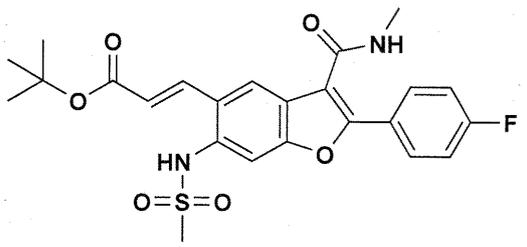
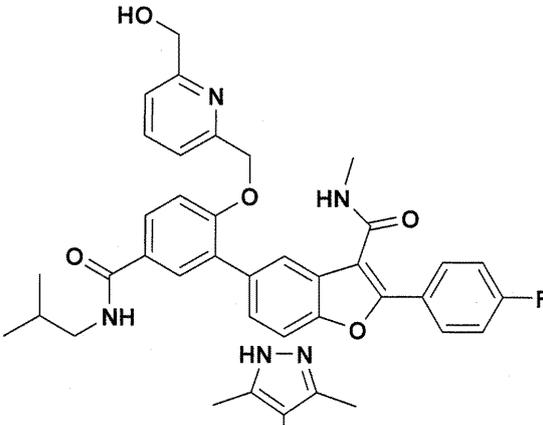
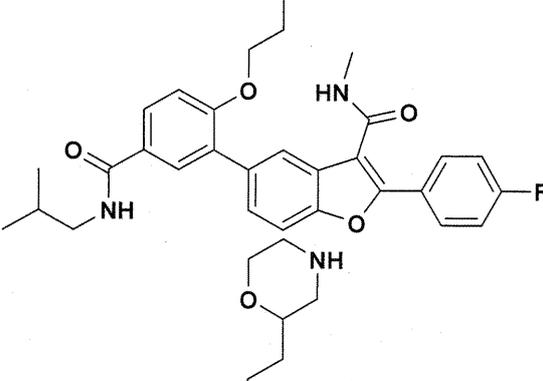
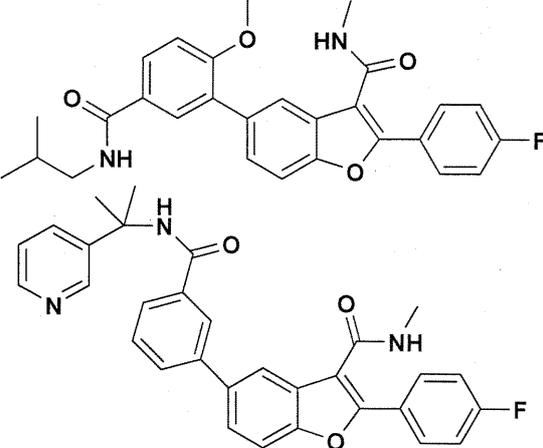
【表 6 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	A	10
	B	B	20
	A	A	30
	C	40	

【表 6 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	10
		A	
		A	20
		A	30
		B	40

【表 6 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		C
10		
		
20		
	A	A
30		
	A	A
40		

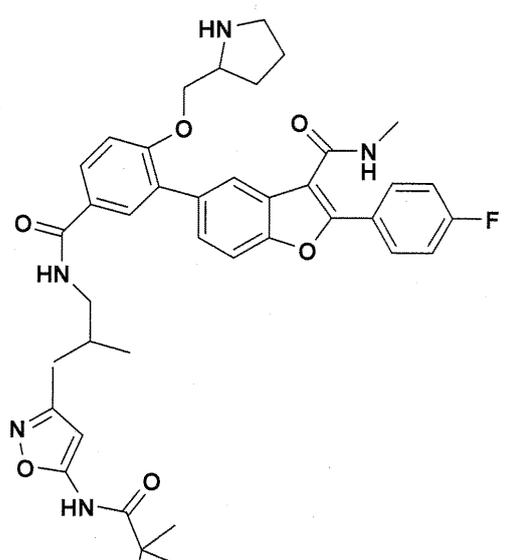
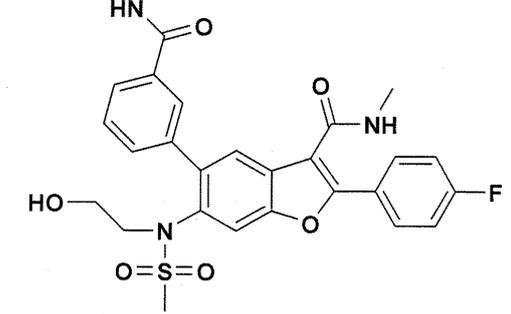
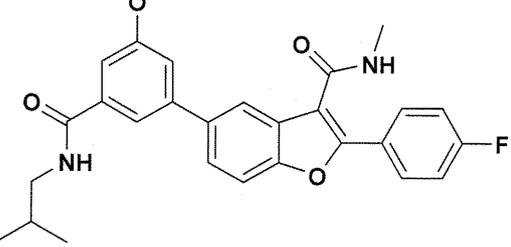
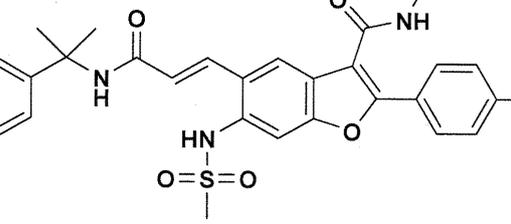
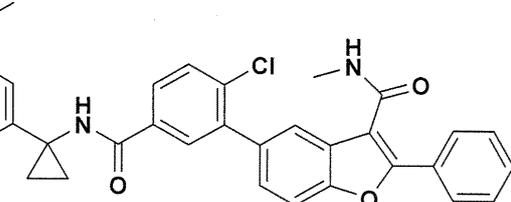
【表 6 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	C	C	20
	A	A	30
	B	B	40
	A	A	

【表 6 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	E	C	30
	A	A	

【表 6 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	B	10
	A	A	20
	B	B	30
	C		40
			

【表 70】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
			10
	A	A	20
	A		30
			30
			40

【表 7 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
			10
			20
	E	E	30
	A	A	40

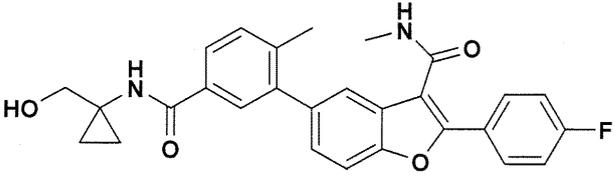
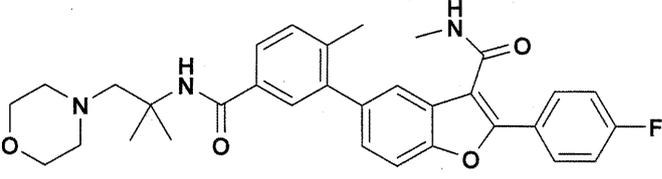
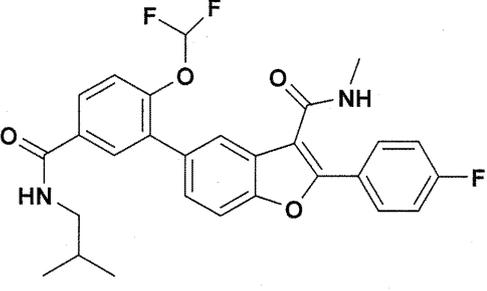
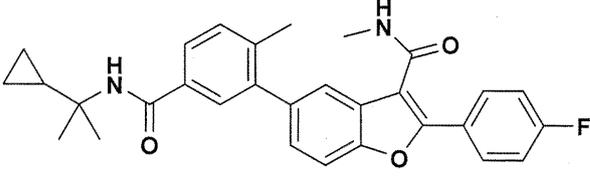
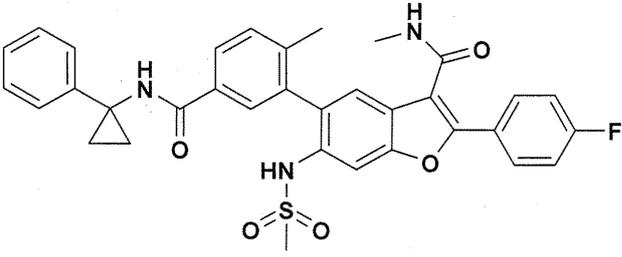
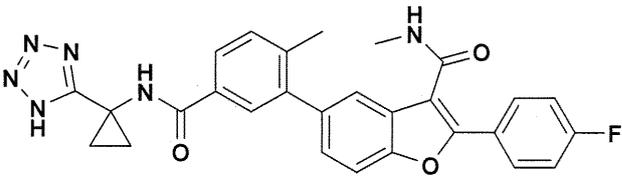
【表 7 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	B	10
	A	A	
	A	A	20
	C	C	30
	A	A	40

【表 7 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	C	B	10
	A	A	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	
	A	C	40

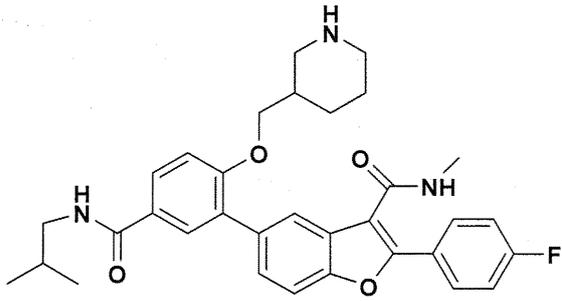
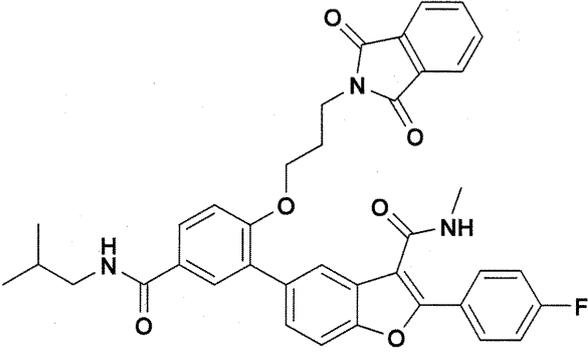
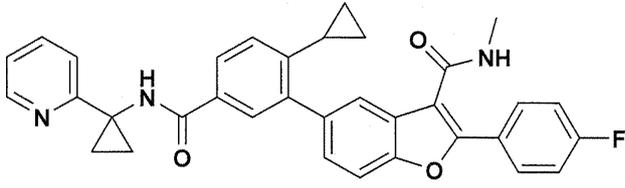
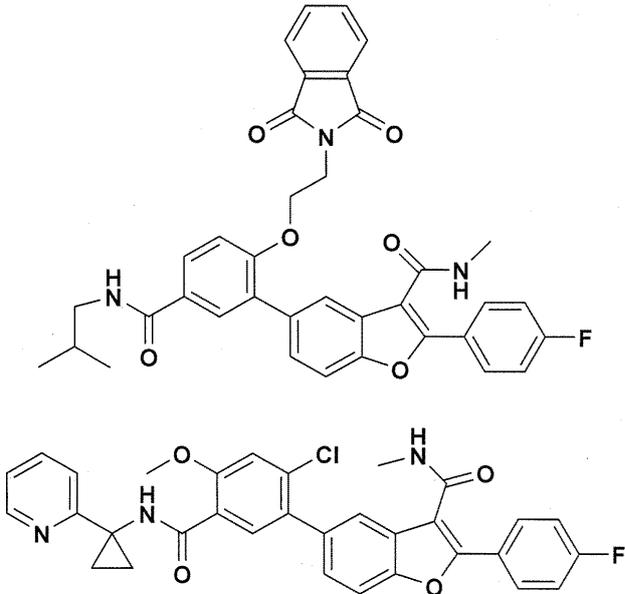
【表 7 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	C	C	10
	A	A	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	
	A	C	40

【表 7 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	C	E	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	40

【表 7 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
		E	20
		E	30
	A	A	40

【表 77】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	E	10
	A	A	20
	A	A	
	A	A	30
	E	E	40

【表 7 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	E	20
	A	B	30
	A	A	30
	A	A	40

【表 7 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
		A	10
	A	A	
	A	A	20
	A	A	30
	C	E	
	B	E	40

【表 80】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	B	10
	A	A	
		E	20
	B	A	30
	B	A	40

【表 8 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	
	A	A	20
	E	B	30
	A		
	A		40

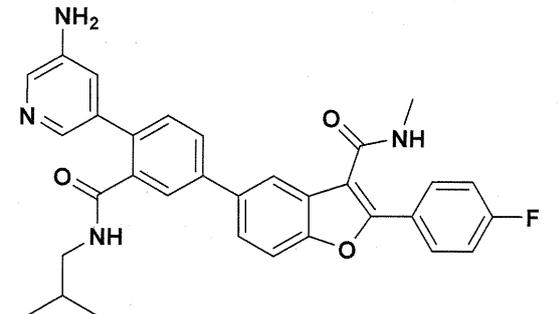
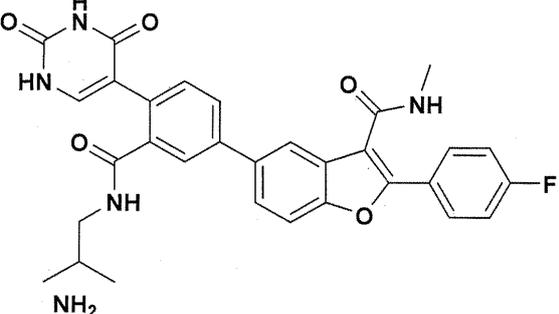
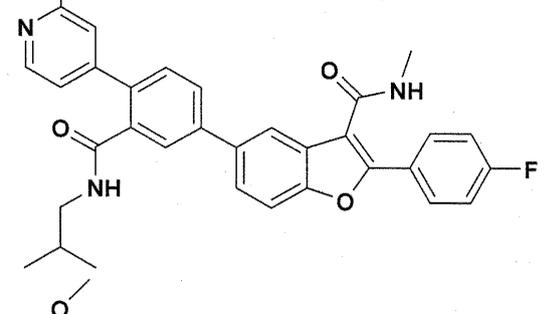
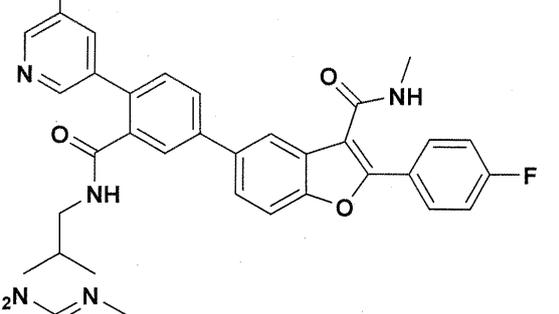
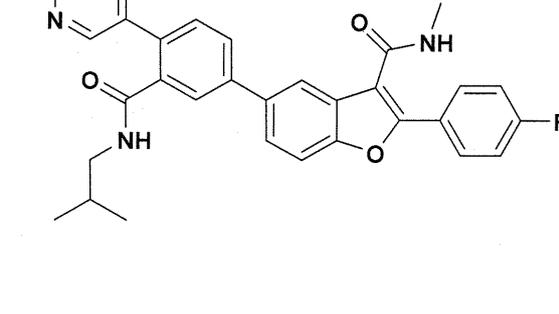
【表 8 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	B	A	10
	A	A	20
	A	A	20
	B	B	30
	E	C	40

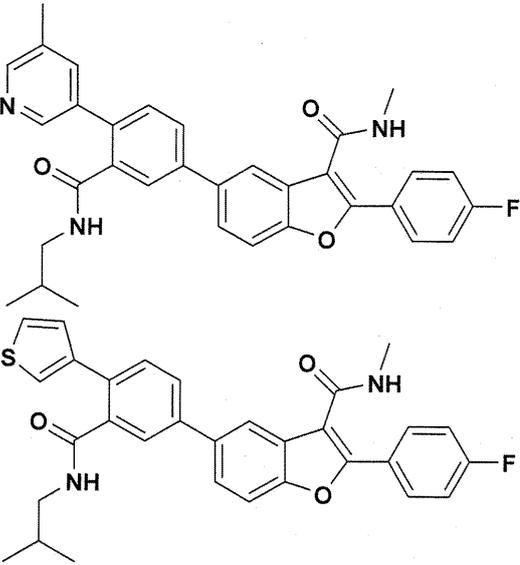
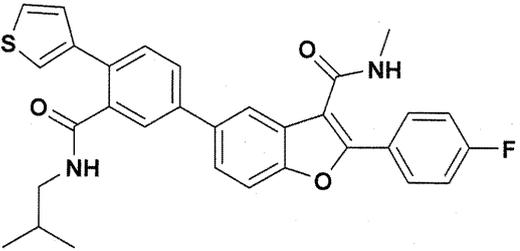
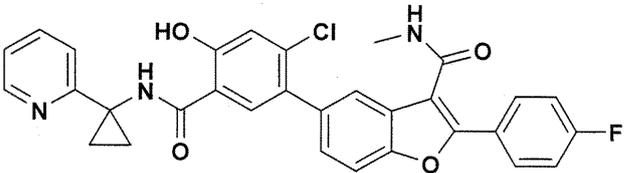
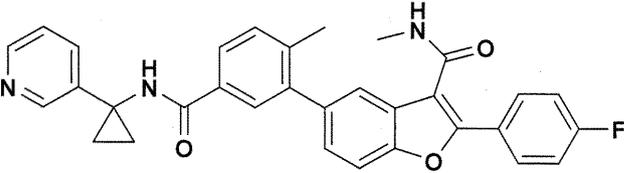
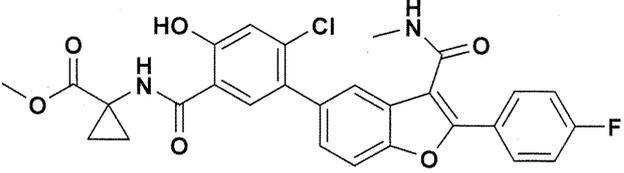
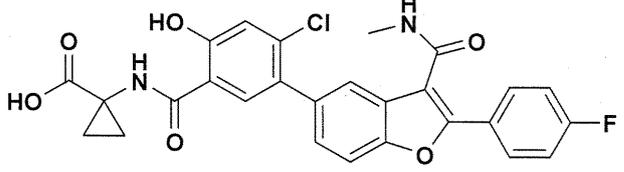
【表 8 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	
	A	A	20
	L	A	30
	A		
	A	A	40

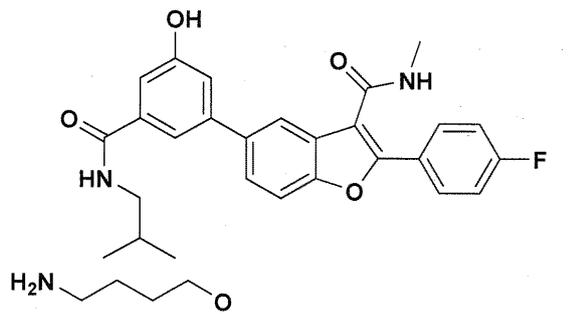
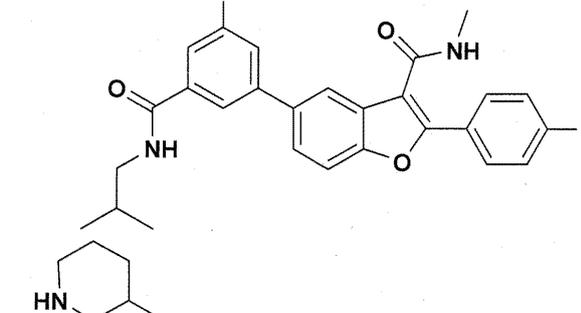
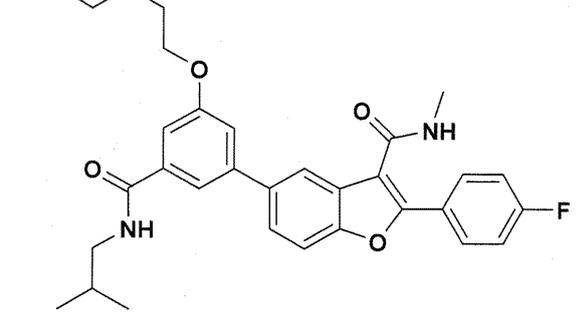
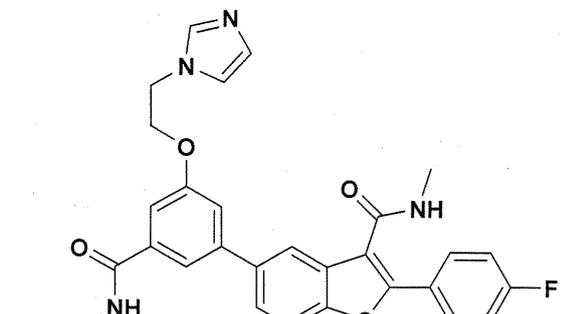
【表 8 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	B	10
	A		20
	L	A	30
	B		40
	A		40

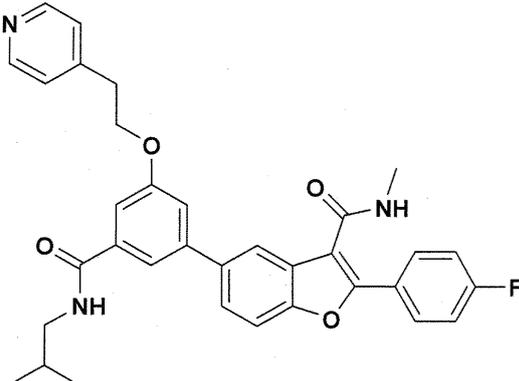
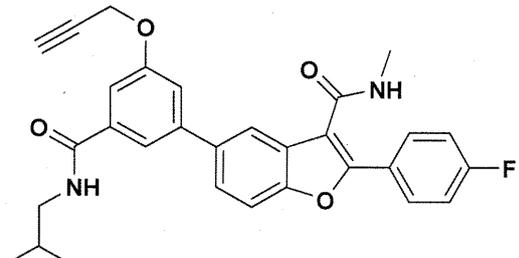
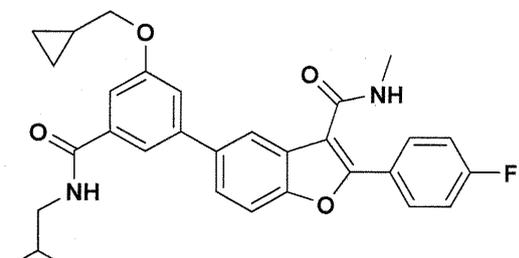
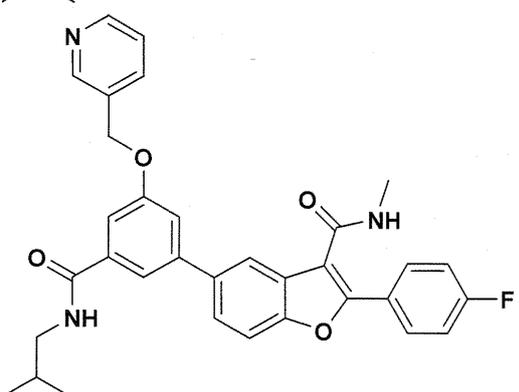
【表 8 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	10	20	30	40
	B					
	A					
	A	B				
	L	A				
	B					
	B					

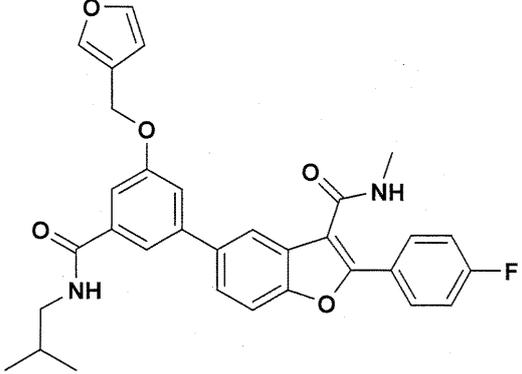
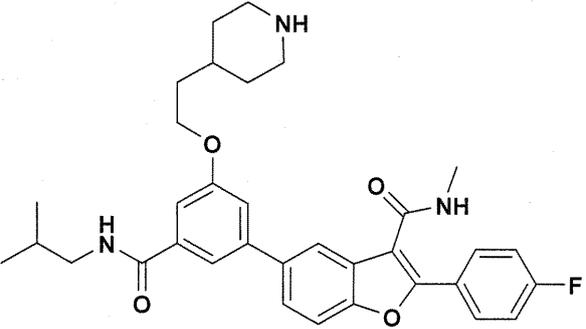
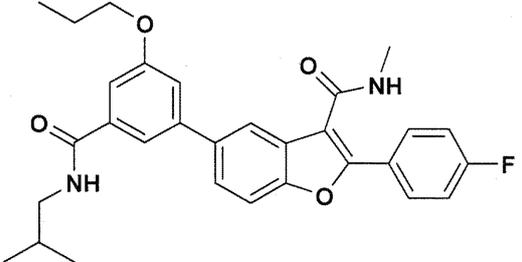
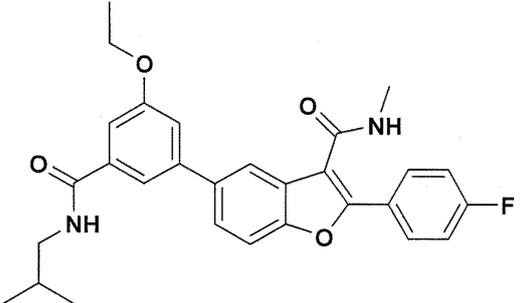
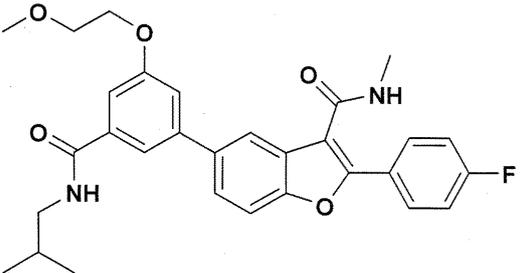
【表 8 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	B
10		
	A	C
20		
	A	A
30		
	C	C
40		

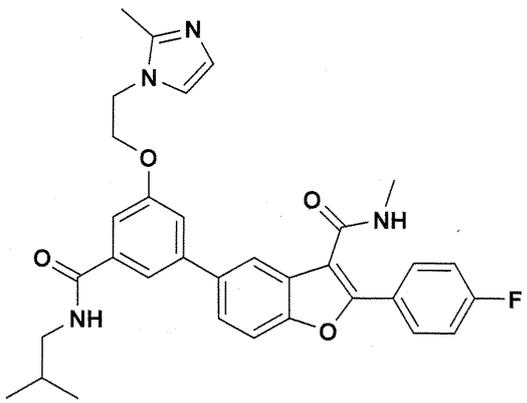
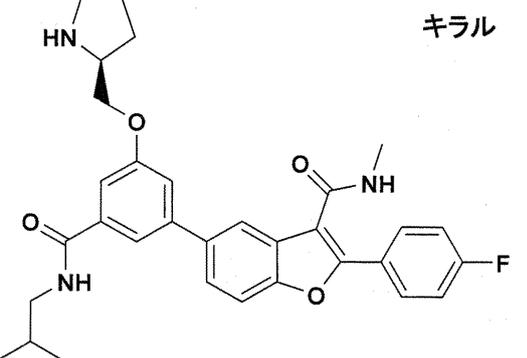
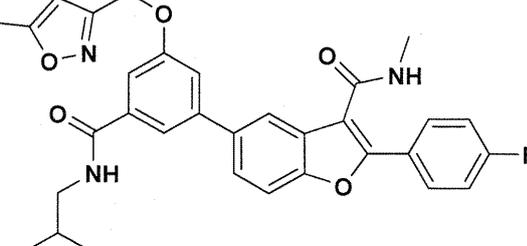
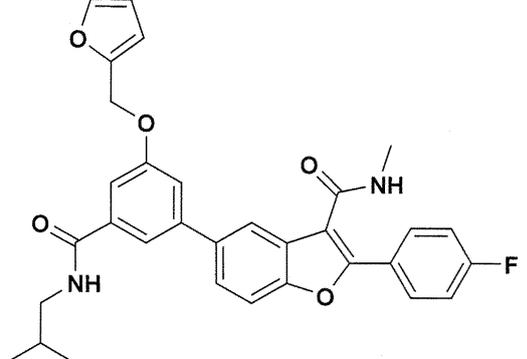
【表 8 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	M	10
	C	C	20
	E	B	
	C	C	30
			40

【表 8 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	C	C	10
	A	C	20
	E	C	30
	M	C	
	M	C	40

【表 8 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	C	C	10
	C	C	20
	G	C	30
	C	C	40

キラル

【表 90】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	E	C	10
	A	C	
	B	C	20
	A	A	30
	A	A	40

【表 9 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	40

【表 9 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	
	A	A	30
	B	E	40

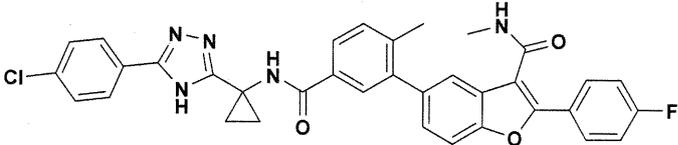
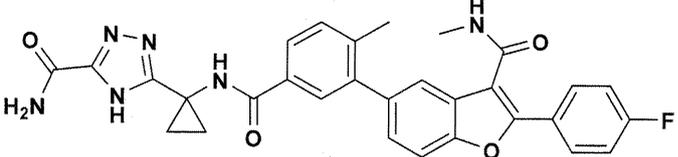
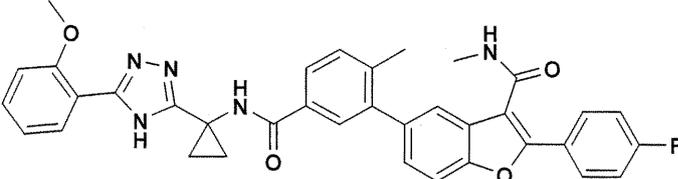
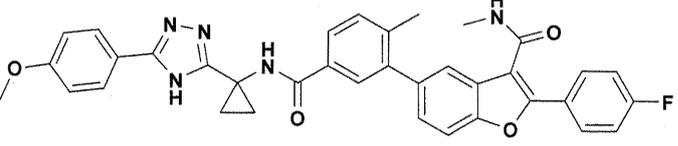
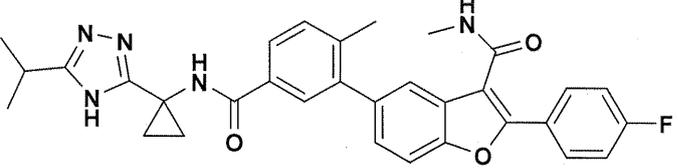
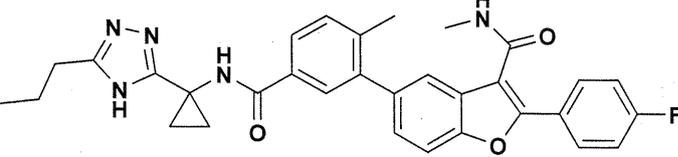
【表 9 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
		A	10
		A	
	A	A	20
	A	A	30
		A	40

【表 9 4】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	
	A	A	40

【表 9 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	B	A
10		
	A	B
		A
20		
	A	A
30		
	A	A
		A
40		

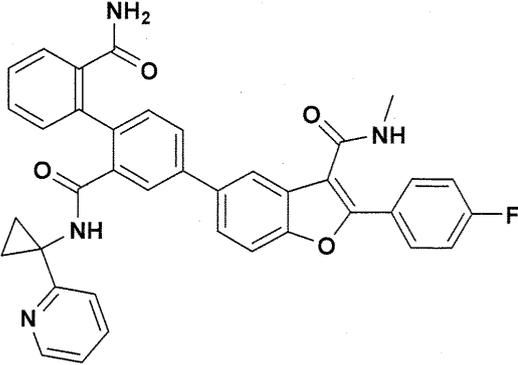
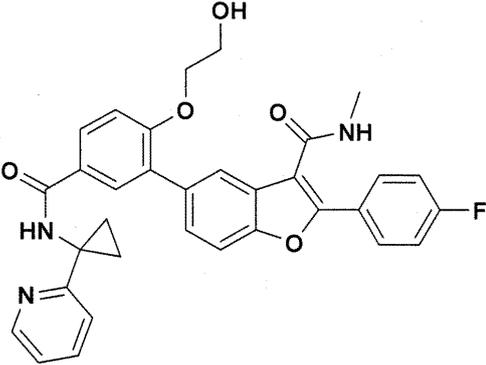
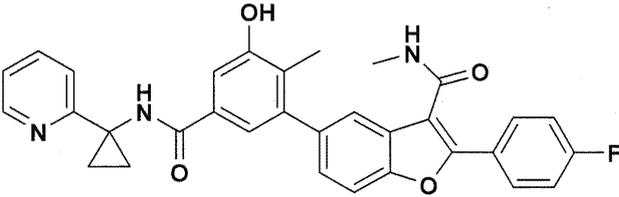
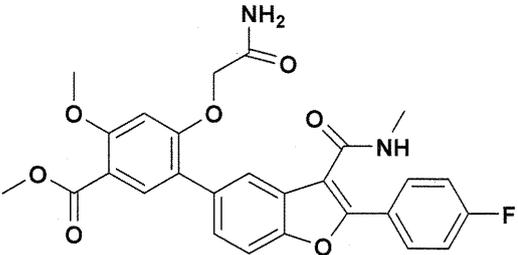
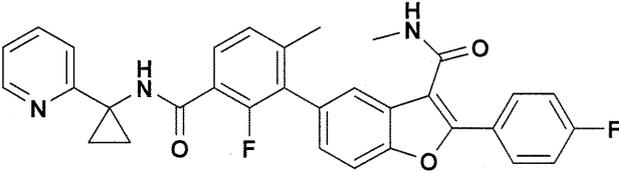
【表 9 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	30	
	A	40	
	A	40	

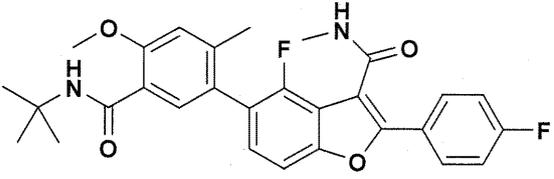
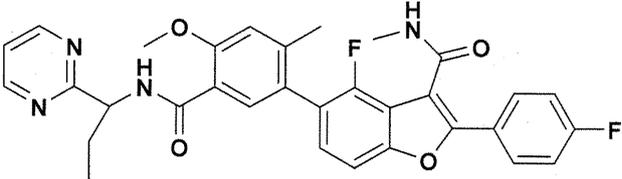
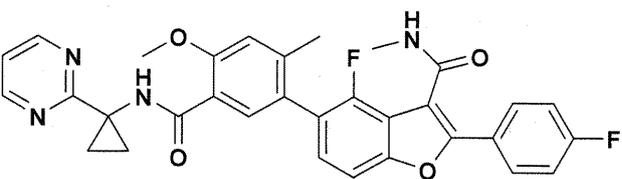
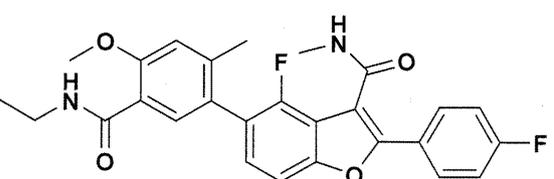
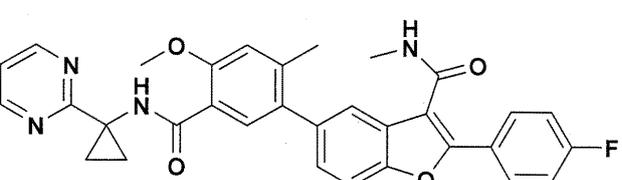
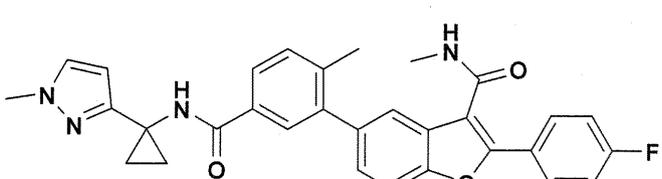
【表 97】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	N	A	30
	A	A	40

【表 9 8】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	20
	A	A	30
		C	
	N	A	40

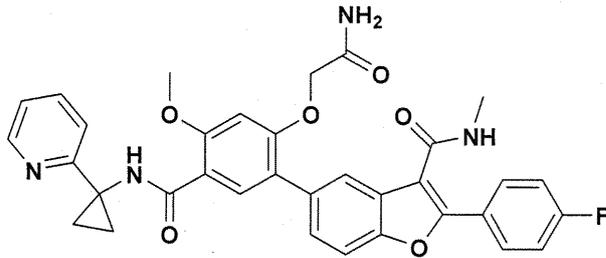
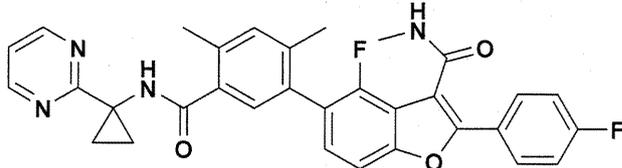
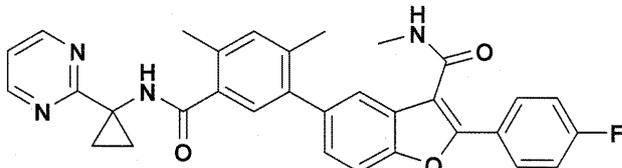
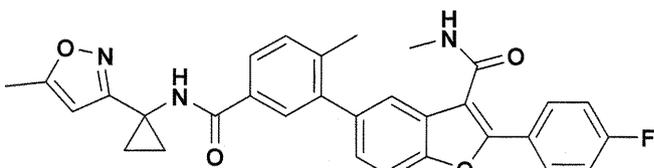
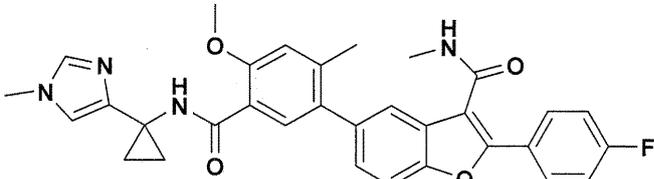
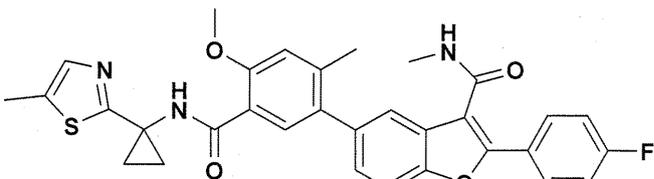
【表 9 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	
	A	A	20
		A	30
	A	A	
	N	A	40

【表 100】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	A	A	10
	A	A	
	A	A	20
	A	A	30
	A	A	
	C	E	40

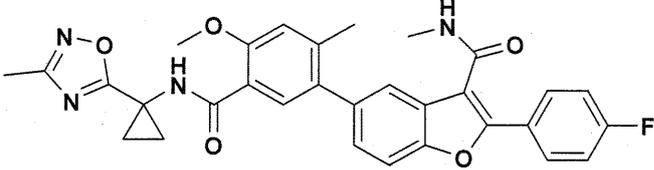
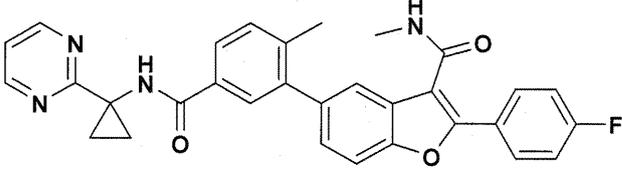
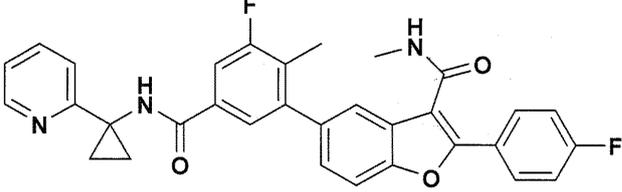
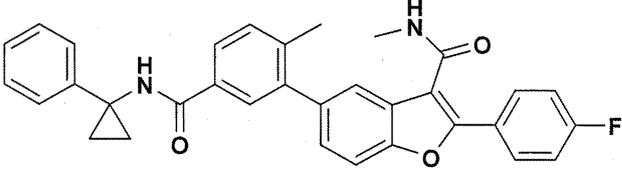
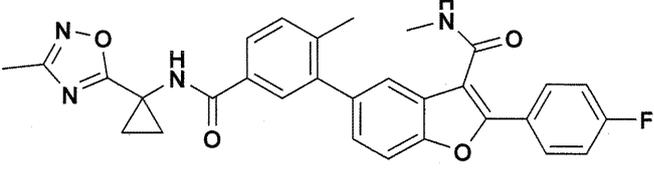
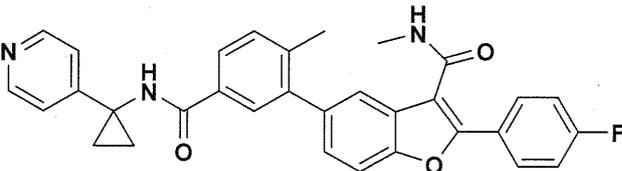
【表 101】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	
	N	A	10
	B	A	
	A	A	20
		A	30
		A	
		A	40

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

し、正確な値は決定しなかった)； J > 3.7  $\mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった)； K > 1.23  $\mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった)； L < 0.02  $\mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった)； M > 0.50 (しかし、正確な値は決定しなかった)． N < 0.02 (しかし、正確な値は決定しなかった)．

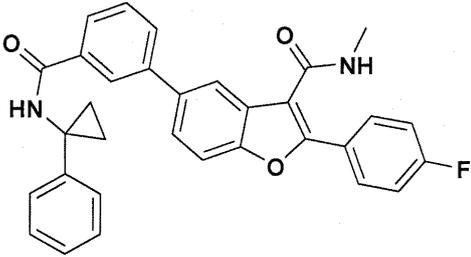
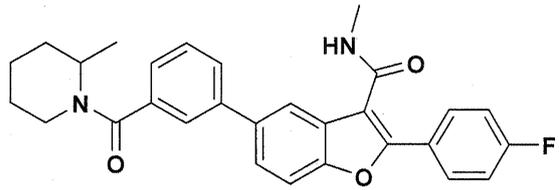
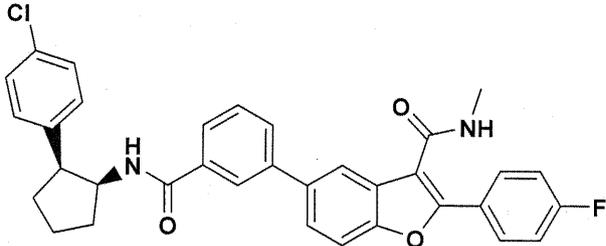
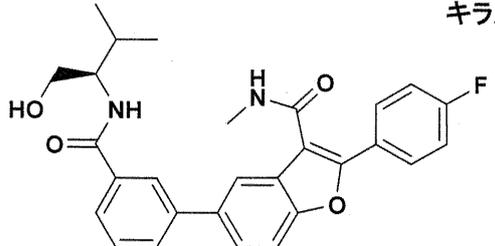
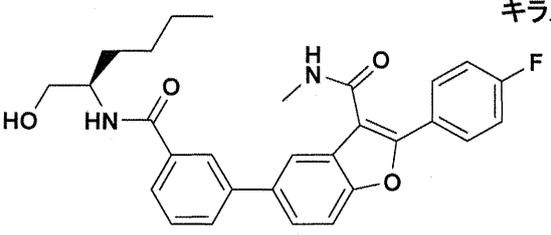
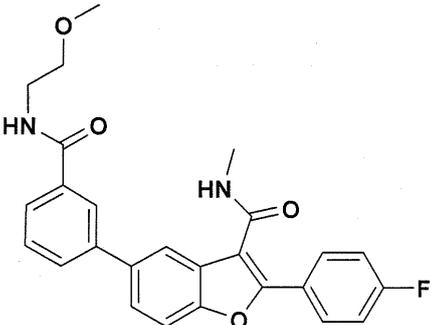
【表 102】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	EC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )	
	0.02	1.60E-03*	10
	< 0.02	3.04E-04*	20
	0.01	4.25E-04*	
	0.02	7.86E-04*	30
	7.20E-03	8.05E-04*	40
	3.95E-03	8.30E-04*	

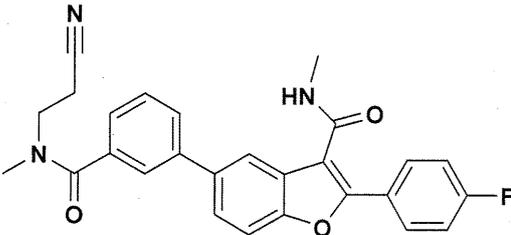
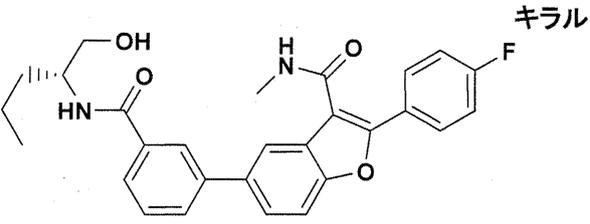
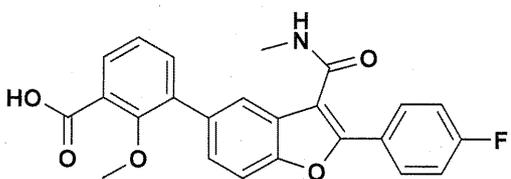
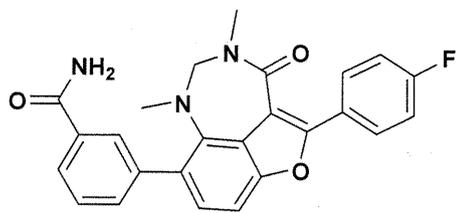
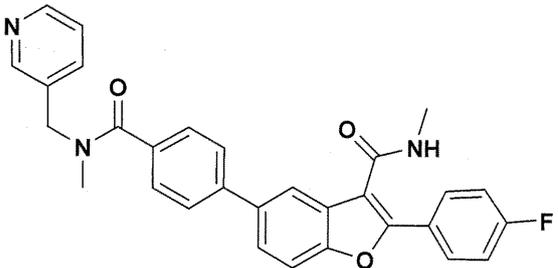
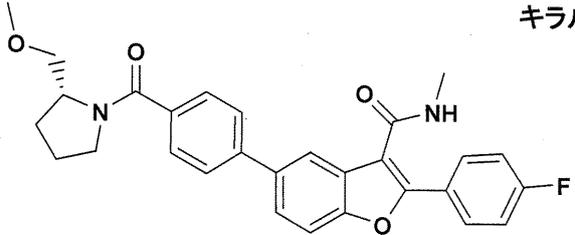
【表 103】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	9.95E-03	1.78E-03	10
	0.01	1.83E-03	20
	8.60E-03	1.95E-03	30
	5.45E-03	2.47E-03	40
	9.65E-03	3.04E-03	50
	0.02	3.57E-03	60

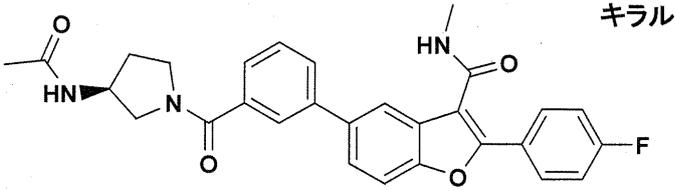
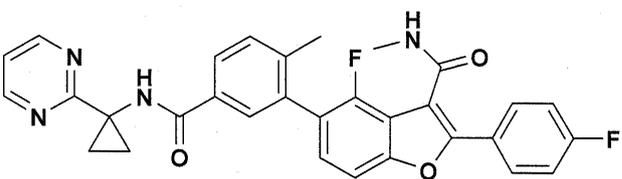
【表 104】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	5.90E-03	3.58E-03	10
	0.29	1.13	
	> 12.50	1.13	20
 <p>キラル</p>	0.80	1.25	30
 <p>キラル</p>	0.60	1.26	
	1.71	1.34	40

【表 105】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
	0.80	1.38	10
	1.15	1.39	
	4.75	13.26	20
	> 12.50	13.66	
	9.92	15.11	30
	10.39	15.39	40

【表 106】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	7.13	16.08
		5.68E-03*

10

\* 384ウェルプレートメソッドを用いて決定したEC<sub>50</sub>

表 1d

20

【表 107】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	N	A
	N	A
	N	A
	A	A
	N	A
	N	A

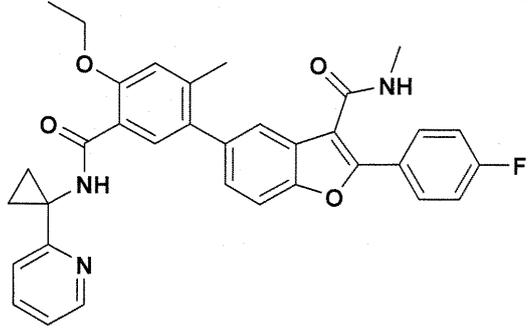
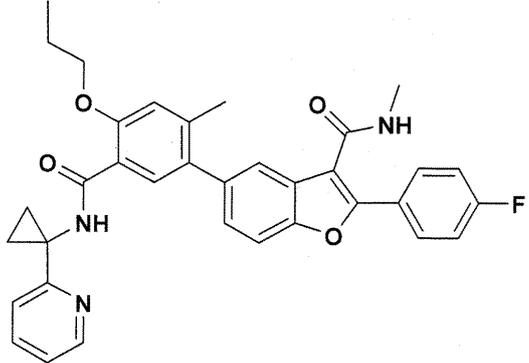
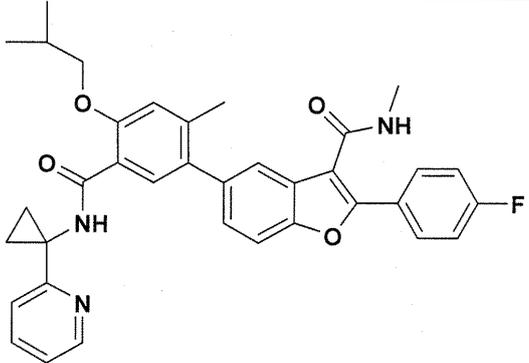
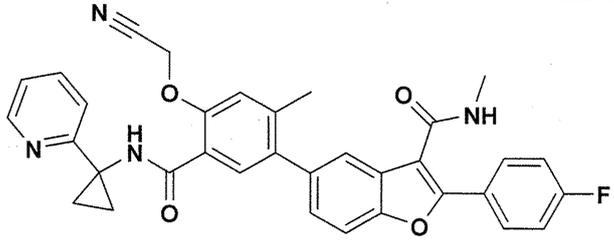
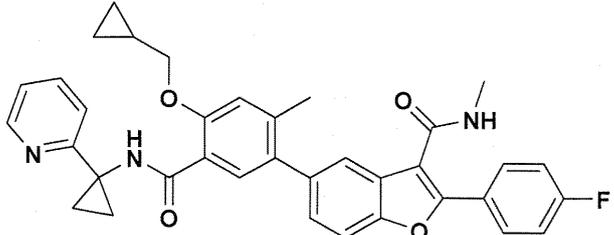
10

20

30

40

【表 108】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
	A	A
	A	A
		A
	A	A

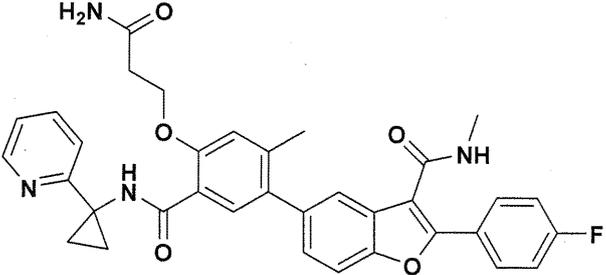
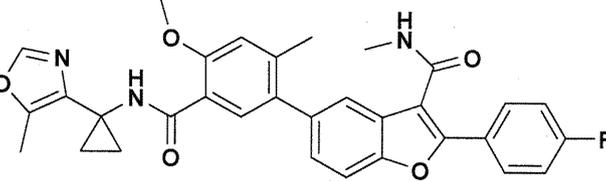
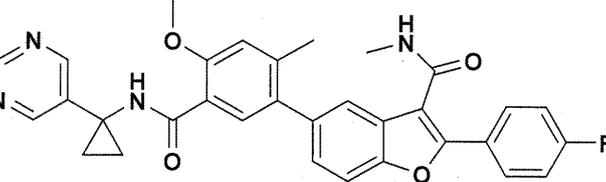
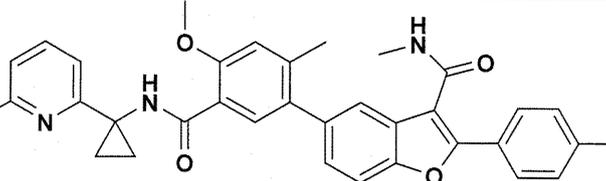
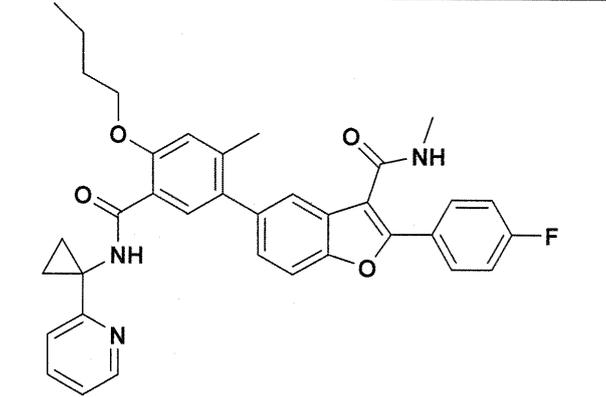
10

20

30

40

【表 109】

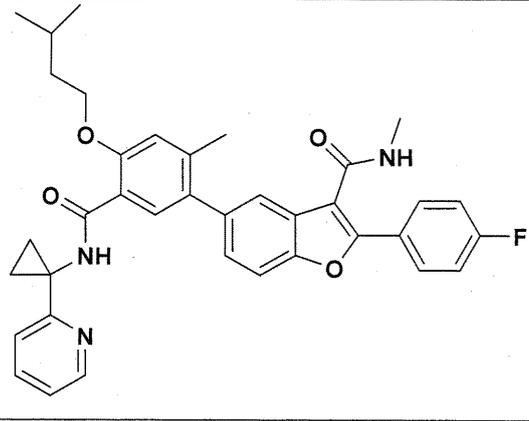
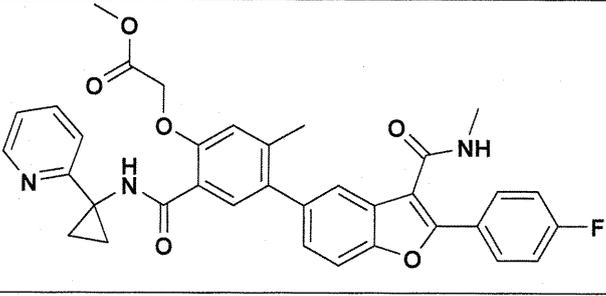
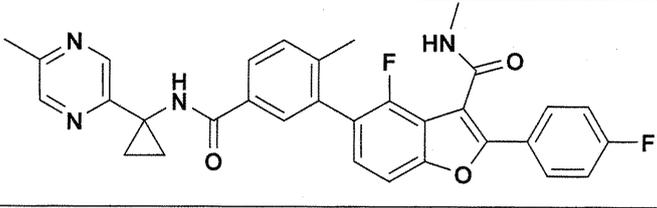
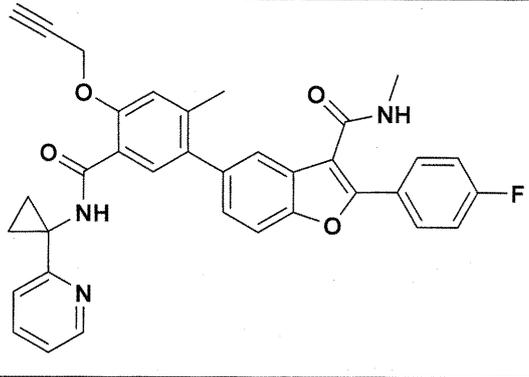
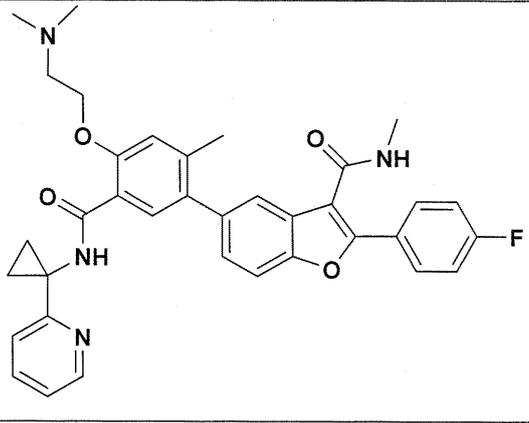
構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	N	A
		A
		A
	A	
		A

10

20

30

【表 110】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		B
	A	A
	A	A
		A

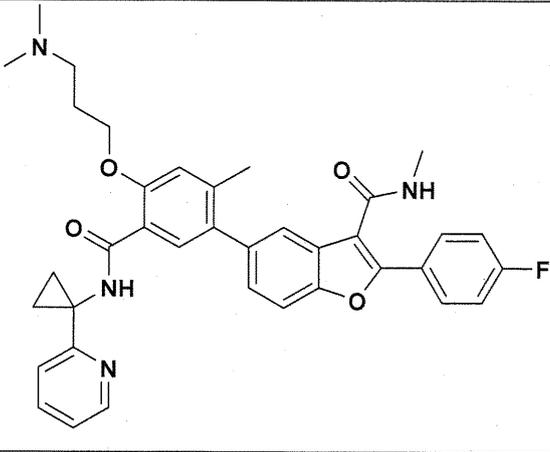
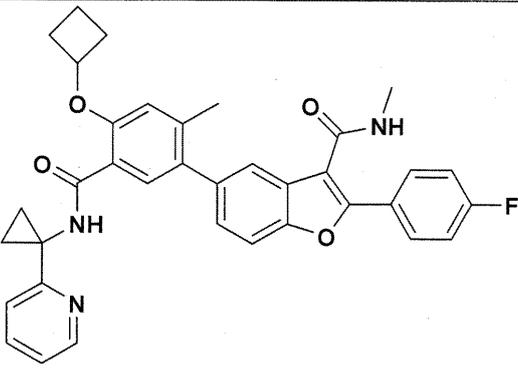
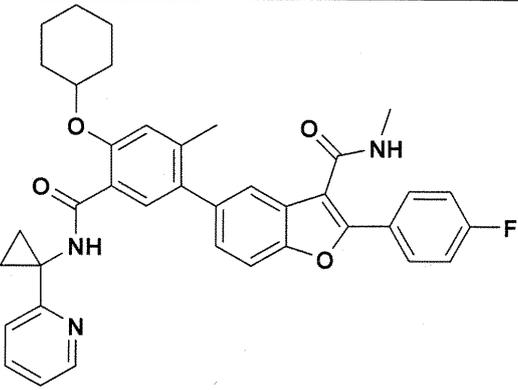
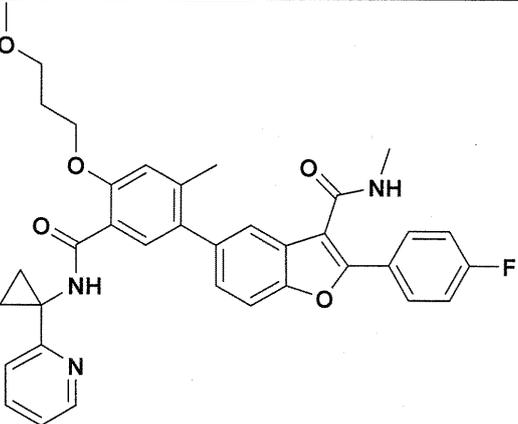
10

20

30

40

【表 1 1 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A

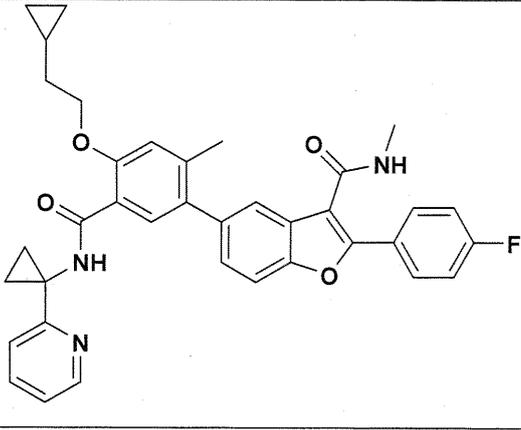
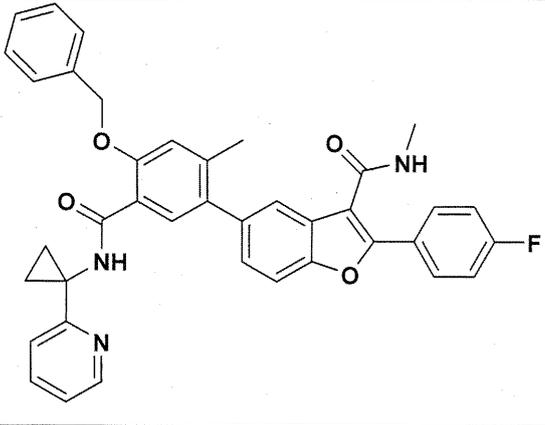
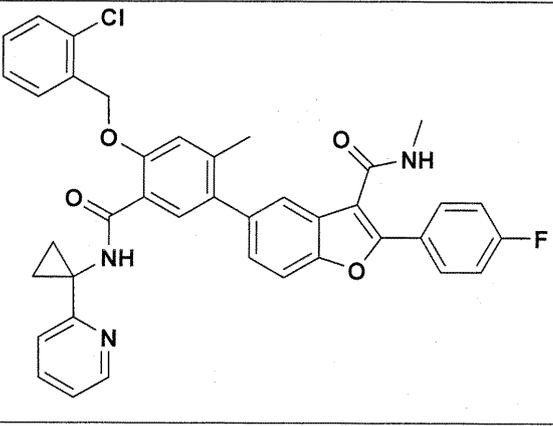
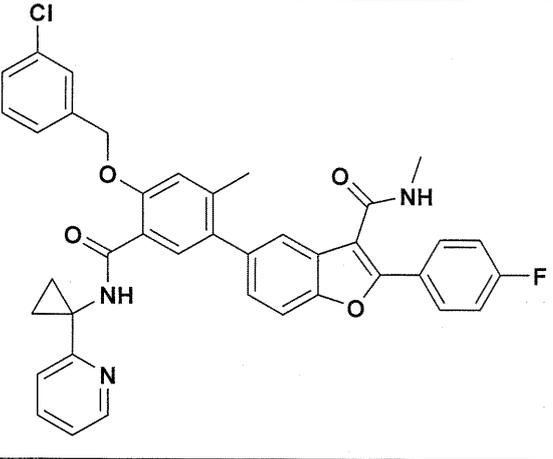
10

20

30

40

【表 1 1 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A

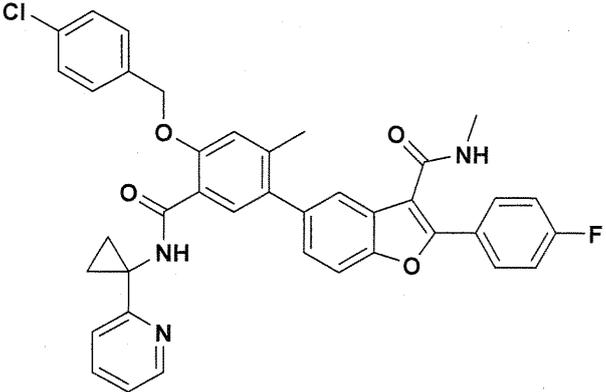
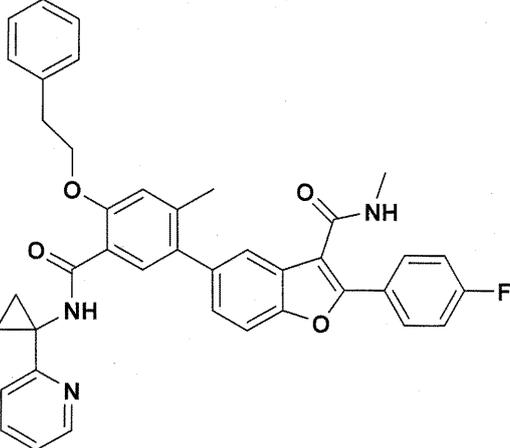
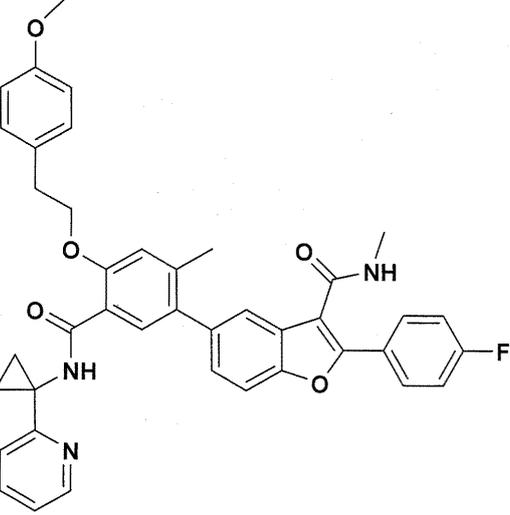
10

20

30

40

【表 1 1 3】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A

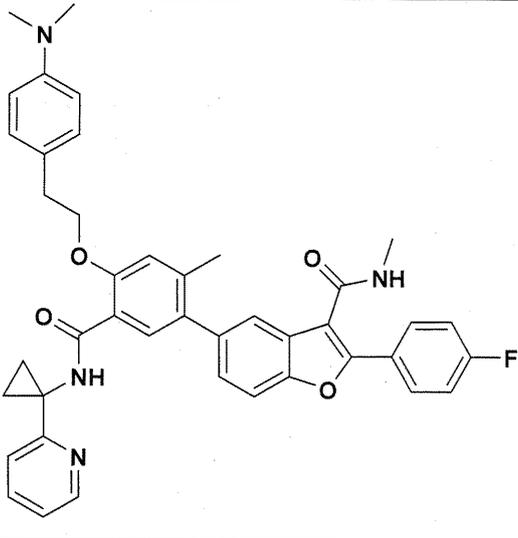
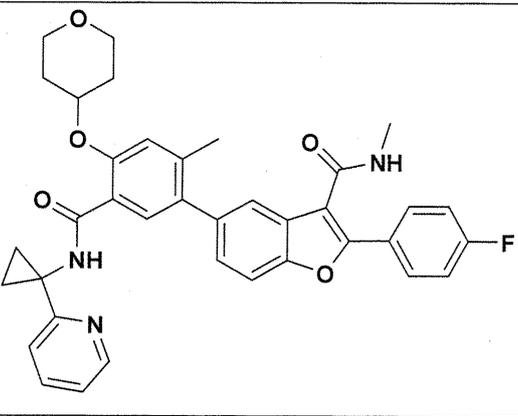
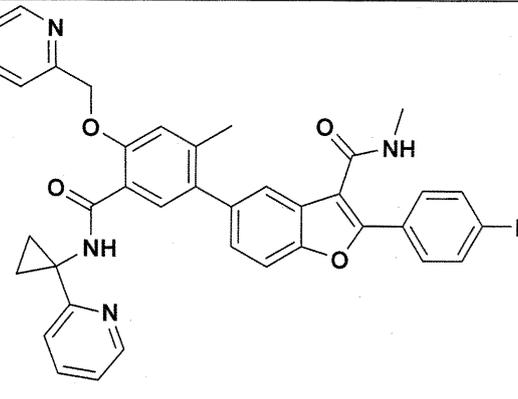
10

20

30

40

【表 1 1 4】

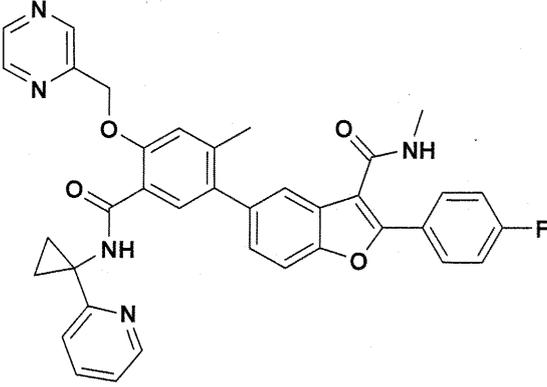
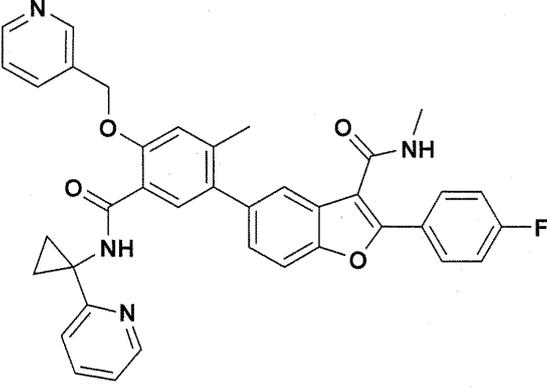
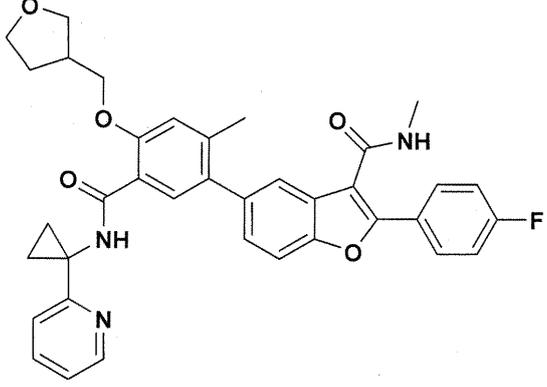
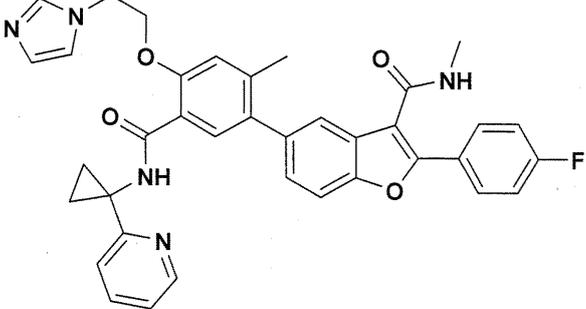
構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A

10

20

30

【表 1 1 5】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
		A
		A
		A

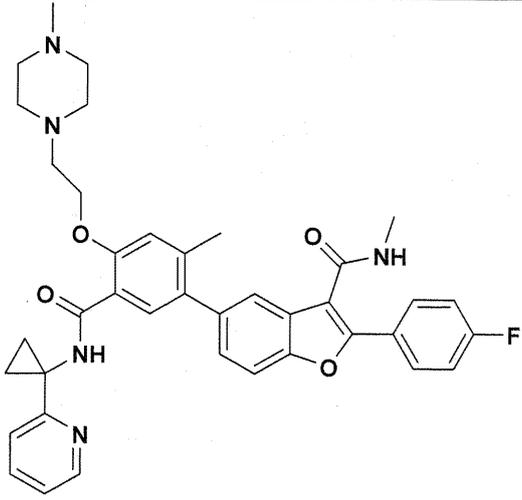
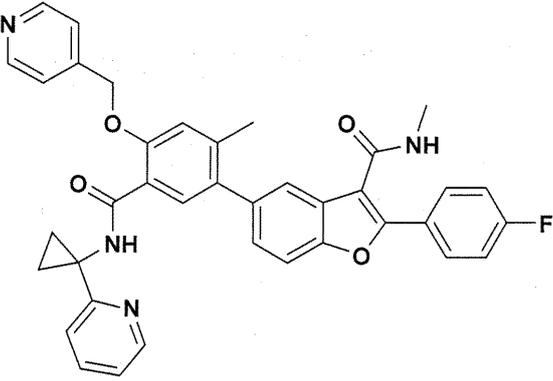
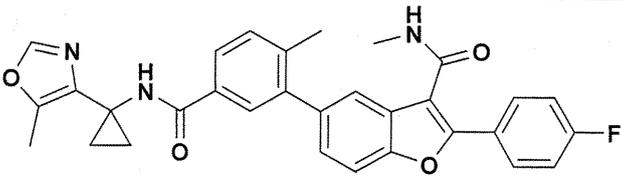
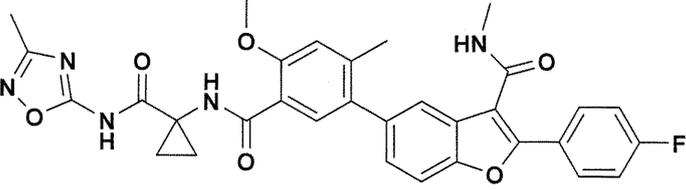
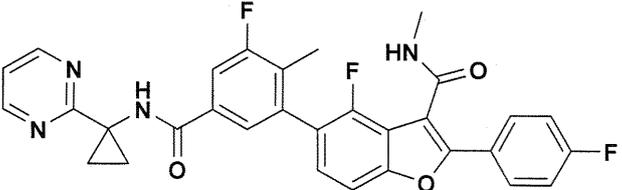
10

20

30

40

【表 1 1 6】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A
	A	A

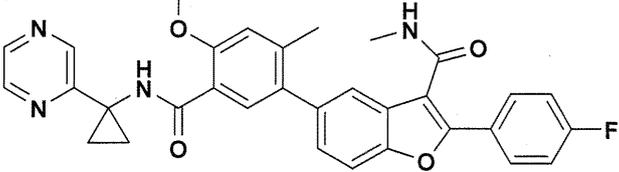
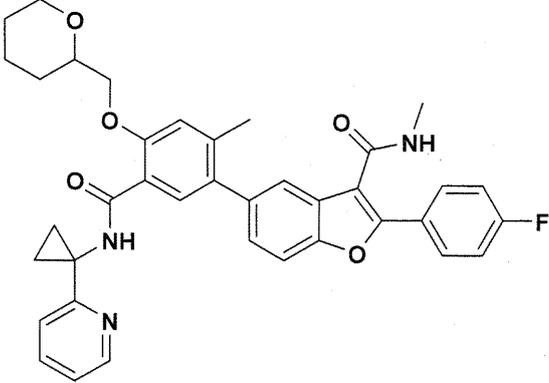
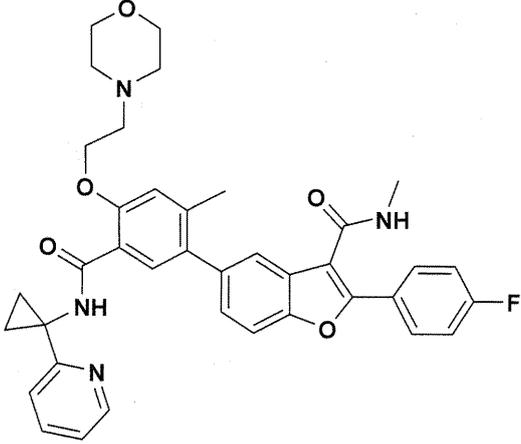
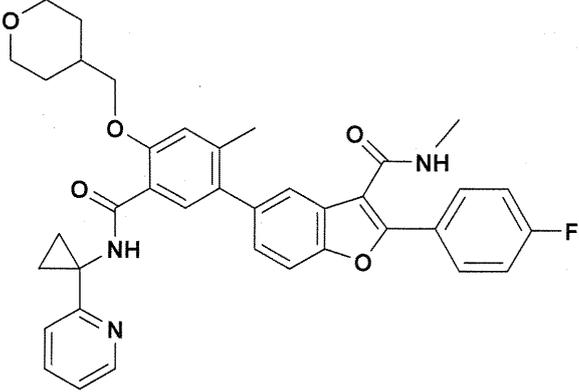
10

20

30

40

【表 1 1 7】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
	A	A
		A
		A
		A
		A

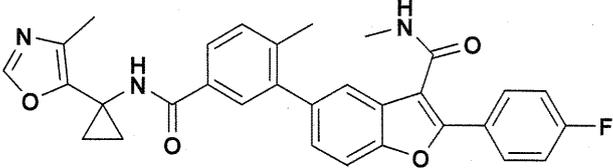
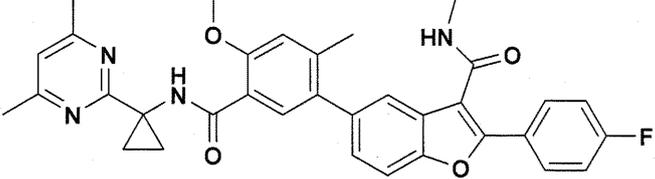
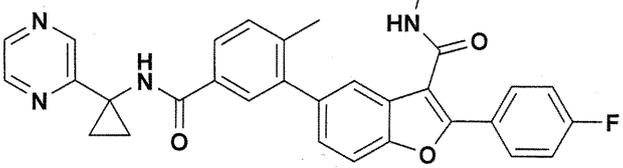
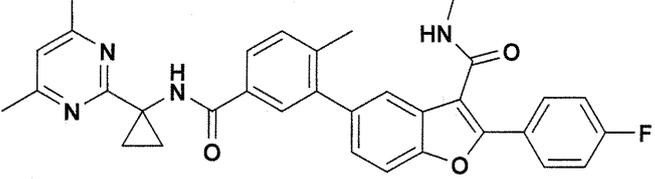
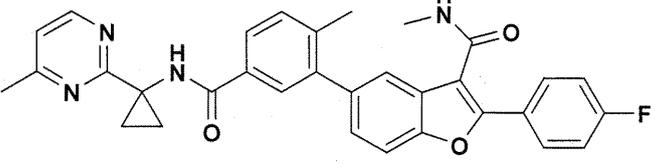
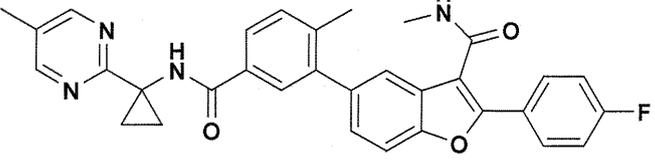
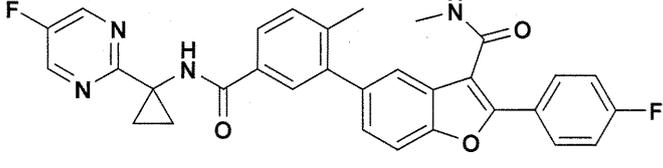
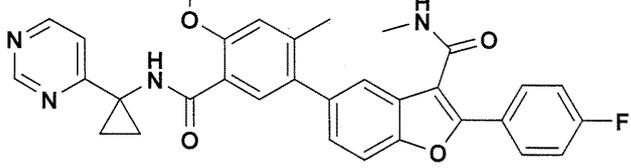
10

20

30

40

【表 118】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A

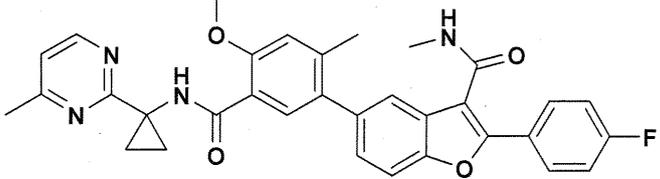
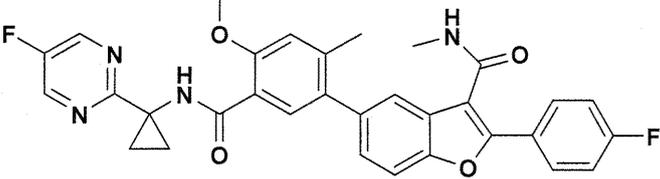
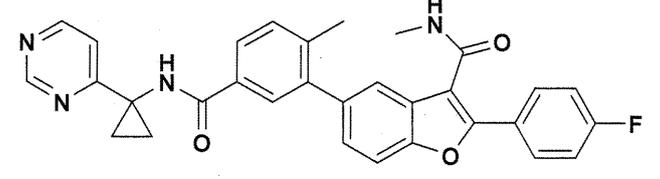
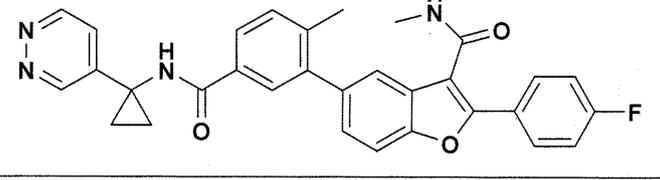
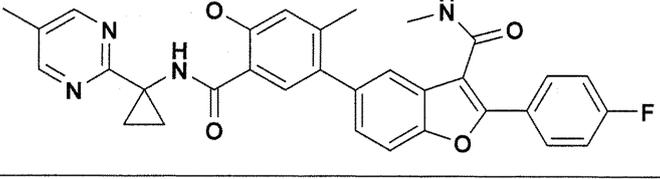
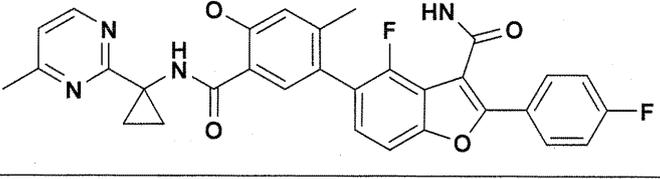
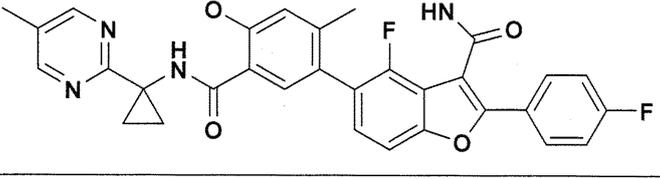
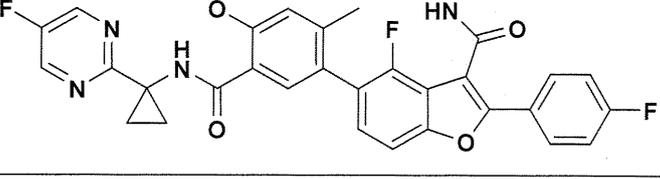
10

20

30

40

【表 1 1 9】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A

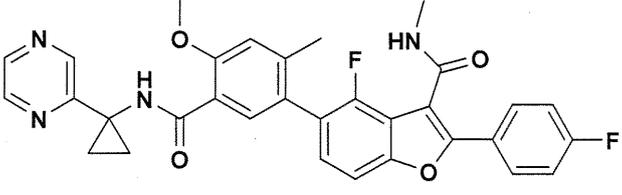
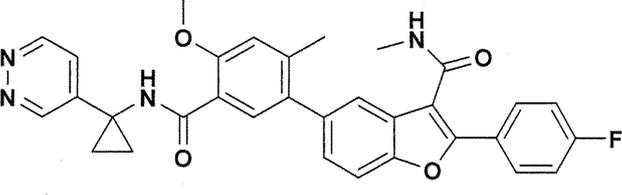
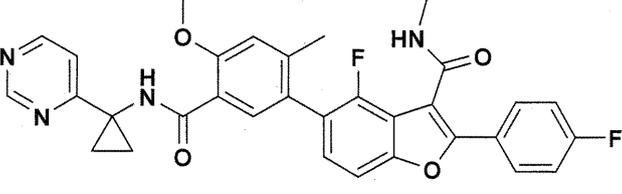
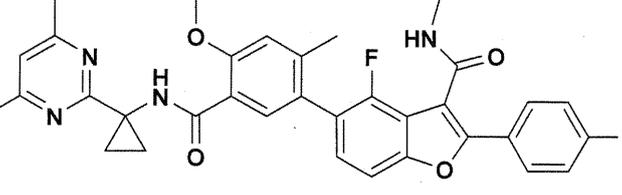
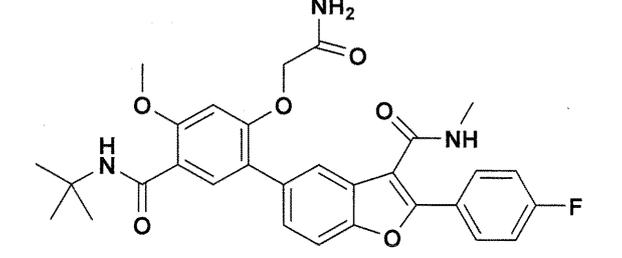
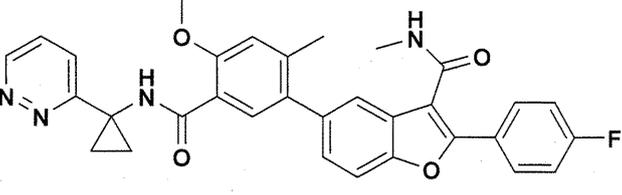
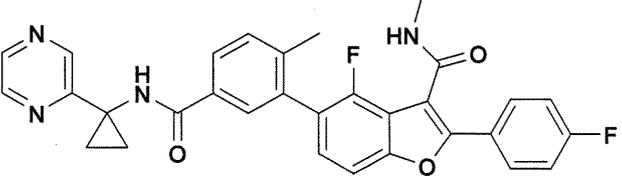
10

20

30

40

【表 120】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A

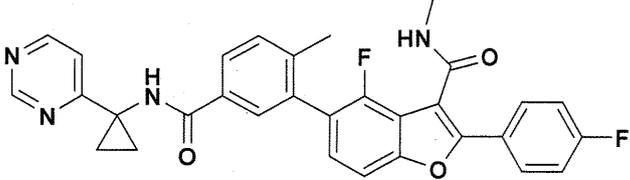
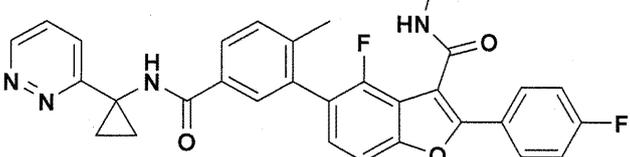
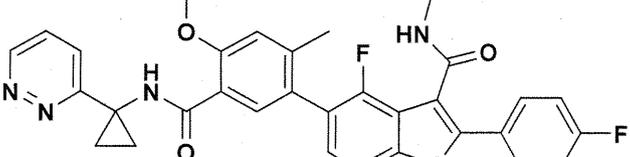
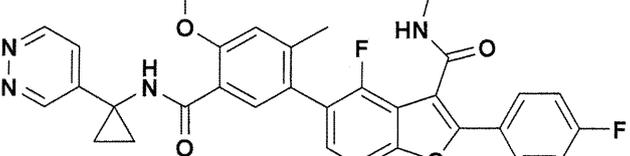
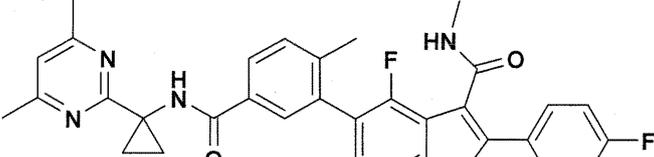
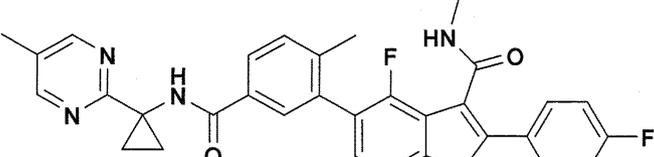
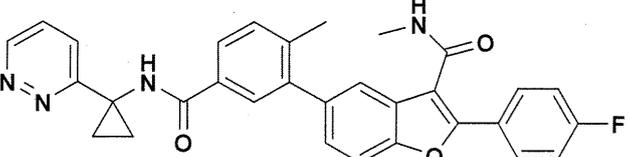
10

20

30

40

【表 1 2 1】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A
		A

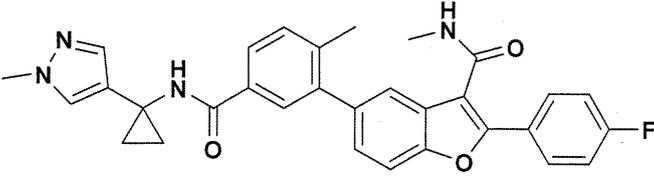
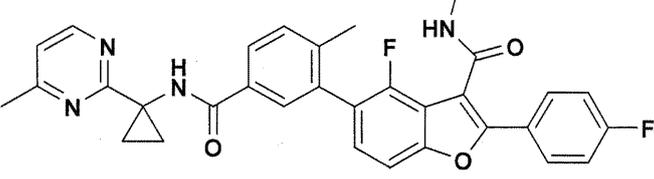
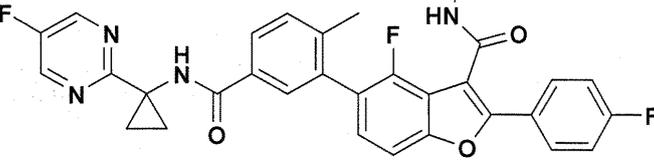
10

20

30

40

【表 1 2 2】

構造	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
		A
		A
		A

10

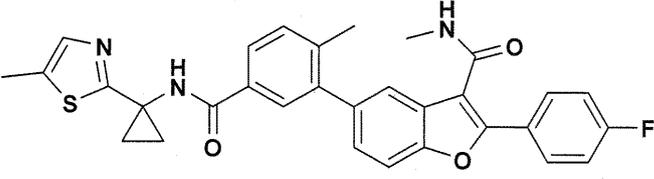
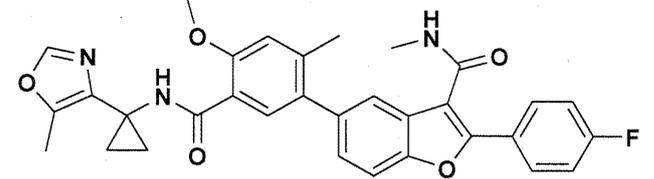
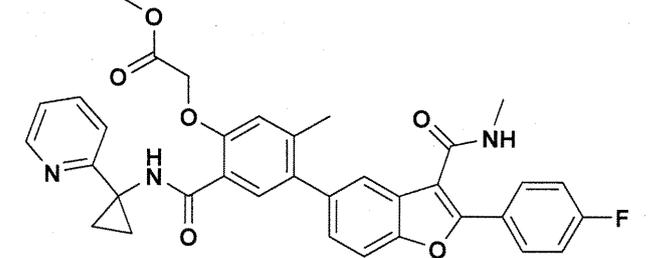
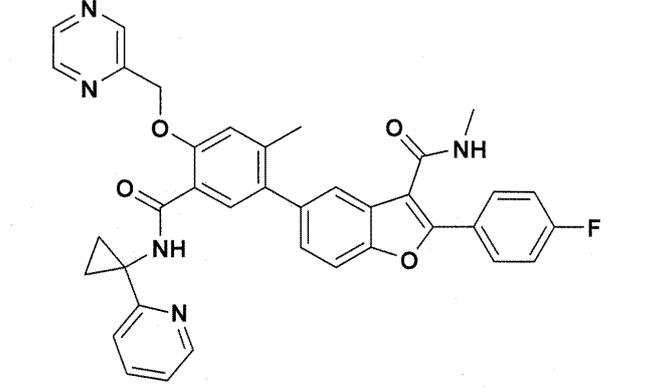
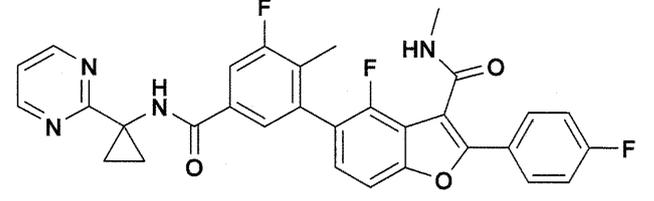
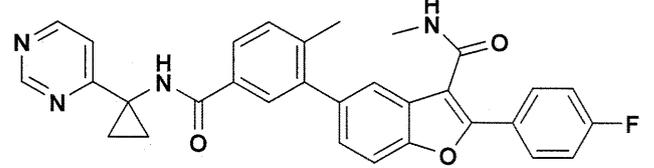
20

A 0.001から0.25  $\mu\text{M}$ ; B  $>0.25 \mu\text{M} - <1.0 \mu\text{M}$ ; C  $1.0 \mu\text{M} - 10.0 \mu\text{M}$ ; D  $>0.67 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); E  $>10.0 \mu\text{M}$ ; F  $>0.4 \mu\text{M}$ ; (しかし、正確な値は決定しなかった); G  $> 1.39 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); H  $>0.62 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); I  $>4 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); J  $>3.7 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); K  $>1.23 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); L  $< 0.02 \mu\text{M}$  (しかし、正確な値は決定しなかった); M  $>0.50$  (しかし、正確な値は決定しなかった); N  $<0.02$  (しかし、正確な値は決定しなかった)。

30

表 1d

【表 1 2 3】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	<0.017	0.0019
		0.002
		0.21
	0.0021	0.001
	0.0081	0.0024
		0.002

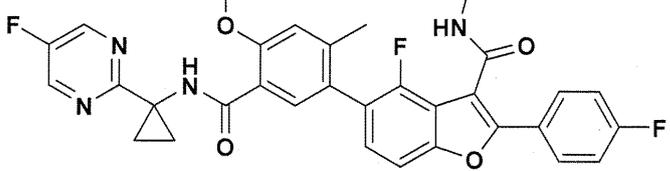
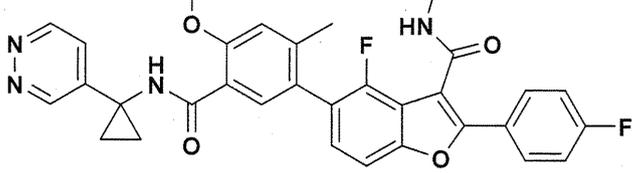
10

20

30

40

【表 1 2 4】

構造	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
		0.010
		0.056

10

## 【 0 0 5 4 】

( 医薬組成物および治療方法 )

該化合物は、HCV NS5Bに対する活性を示し、HCVおよびHCV感染症の処置に有用であり得る。従って、本発明の別の態様は、化合物もしくはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物である。

20

## 【 0 0 5 5 】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する化合物をさらに含む組成物である。

## 【 0 0 5 6 】

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

## 【 0 0 5 7 】

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

30

## 【 0 0 5 8 】

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

## 【 0 0 5 9 】

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

40

## 【 0 0 6 0 】

本発明の別の態様は、化合物もしくはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、インターフェロンおよびリバビリンを含む組成物である。

## 【 0 0 6 1 】

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

## 【 0 0 6 2 】

50

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

【0063】

本発明の別の態様は、患者に治療上有効な量の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、患者においてHCV感染症を処置する方法である。本発明の別の態様は、HCVレプリコンの機能を阻害する方法である。本発明の別の態様は、HCV NS5Bタンパク質の機能を阻害する方法である。

【0064】

本発明の別の態様は、患者に治療上有効な量の化合物またはその医薬的に許容される塩を、抗HCV活性を有する別の化合物とともに(前、後、もしくは同時に)投与することを含む、患者においてHCV感染症を処置する方法である。

10

【0065】

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

【0066】

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

【0067】

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

20

【0068】

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

【0069】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リパビリン、イノシン5'-ウリジン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択される、該方法である。

【0070】

本発明の別の態様は、抗HCV活性を有する他の化合物が、HCV感染症の処置のために、HCV NS5Bタンパク質、HCV NS4Bタンパク質、HCVエンター、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、IMPDPH、およびヌクレオシドアナログからなる群から選択される標的の機能を阻害するのに有効である、該方法である。

30

【0071】

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

【0072】

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

40

【0073】

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

【0074】

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

【0075】

本発明の化合物は、通常、治療上有効な量の化合物もしくはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物として提供され、通常、賦形剤を含んでもよい。医薬的に許容される担体は、許容される安全性プロファイルを有する通常の公知

50

の担体である。組成物は、例えば、カプセル剤、錠剤、トローチ剤 (lozenge)、および散剤、ならびに液体懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤 (elixir)、および液剤を含む、全ての一般的な固形および液状形態を包含する。組成物は一般的な製剤技術を用いて製造され、通常の賦形剤 (例えば結合剤および湿潤剤) およびベヒクル (例えば水およびアルコール) が組成物に一般的に用いられる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17th edition, 1985を参照。

【0076】

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

10

【0077】

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

【0078】

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

20

【0079】

本発明はまた、該化合物を組み合わせた療法で投与する方法も包含する。すなわち、該化合物を、肝炎およびHCV感染症の処置において有用な他の薬剤と同時だが別個に用いることができる。これらの組み合わせ方法において、該化合物は通常、体重1kg当たり1~100 mg/日の1日用量で、他の薬剤とともに投与され得る。他の薬剤は通常、治療に用いられる量で投与され得る。しかしながら、具体的な投与レジメンは正確な医学的判断を用いて医師により決定されるであろう。

【0080】

表2に、組成物および方法に適切な化合物のいくつかの例を記載する。

30

表2

【表 1 2 5】

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

10

20

30

40

【表 1 2 6】

商品名	阻害剤または標的のタイプ	供給会社	
Heptazyme	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO	
Intron A	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ	
PEG-Intron	ペグIFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ	10
Rebetron	IFN- $\alpha$ 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ	
Ribavirin	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ	
PEG-Intron / Ribavirin	ペグIFN- $\alpha$ 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ	
Zadazim	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA	20
Rebif	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland	
IFN- $\beta$ およびEMZ701	IFN- $\beta$ およびEMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada	
Batabulin (T67)	$\beta$ -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA	
Merimepodib (VX-497)	IMPDH阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA	
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN	30
Omniferon	天然IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL	
XTL-6865 (XTL-002)	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal	
HCV-796	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Wyeth / Viropharma	
NM-283	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Idenix / Novartis	
GL-59728	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis	
GL-60667	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis	40
2'C MeA	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gilead	
PSI 6130	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche	
R1626	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche	
SCH 503034	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough	

【表 1 2 7】

商品名	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
NIM811	シクロフィリン阻害剤	Novartis
Suvus	メチレンブルー	Bioenvision
Multiferon	持続性IFN	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	TLR9アゴニスト	Coley
Interferon- $\beta$	インターフェロン- $\beta$ -1a	Serono
Zadaxin	免疫調節剤	Sciclone
WO-2005047288からの ピラゾロピリミジン化 合物および塩	HCV阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
2' C メチルアデノシン	NS5Bレプリカーゼ 阻害剤	Merck
GS-9132 (ACH-806)	HCV阻害剤	Achillion / Gilead

10

## 【実施例】

## 【0081】

(具体的実施態様の説明)

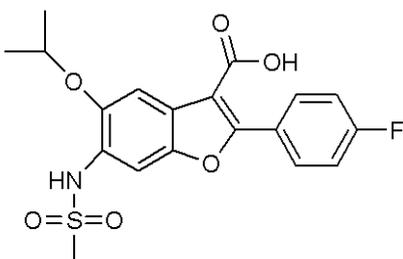
20

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

30

## 【0082】

## 【化23】



40

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

過剰量のNaOH(10 mL, 1N 水溶液)を、EtOH(34 mL)およびTHF(34 mL)中のメチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(3.0 g, 6.89 mmol)の攪拌中の溶液に加えた。それを60 °Cで終夜攪拌した。次いで、該混合液を67 °Cまで加熱し、さらに4時間攪拌した。該混合液を濃縮した後、EtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、

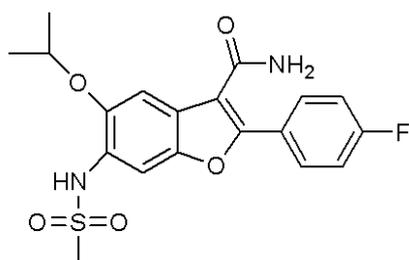
50

濃縮して、表題の化合物を得た(2.7 g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.31 - 1.38 (m, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 8.00 - 8.08 (m, 2 H) 8.88 (s, 2 H) 13.05 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.03分; m/z (MH<sup>-</sup>): 406. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM 酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

【0083】

【化24】



20

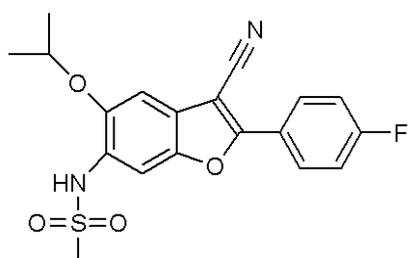
2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

30

【0084】

【化25】



40

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

トリフルオロ酢酸無水物(375 μL, 2.66 mmol)を、0 にて1時間、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)および

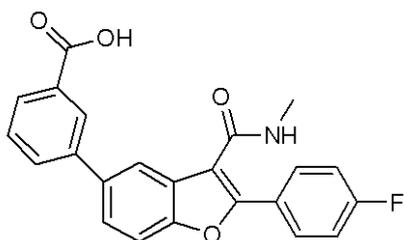
50

THF(4 mL)中のDIEA(928  $\mu$ L, 5.31 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(300 mg, 0.738 mmol)の攪拌中の溶液に、加えた。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗残渣を、シリカゲル(Biotage, グラジエント EtOAc/ヘキサン,  $\lambda$  = 254 nmにて画分収集)により精製して、表題の化合物を得た(143 mg, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.28 - 1.41 (m, 6 H) 3.01 (s, 3 H) 4.77 - 4.95 (m, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 8.04 - 8.20 (m, 2 H) 9.01 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.65分; m/z (MH<sup>-</sup>): 387. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

【0085】

【化26】



20

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

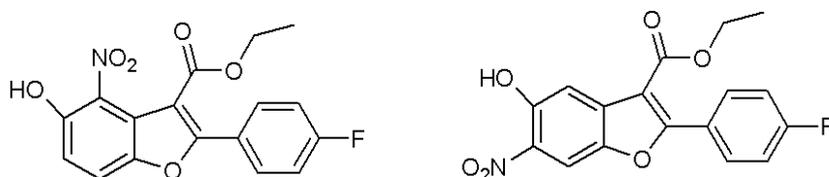
炭酸セシウム(3.5 g, 10.7 mmol)を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(108 mg, 0.093 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.0 g, 7.19 mmol)、3-ボロノ安息香酸(1.97 g, 11.86 mmol)に加えた。ジオキサン(60 ml)および水(12 ml)を室温にて加えた。該反応液を、3回脱気した後、95 °Cまで加熱し、終夜攪拌した。それを室温まで冷却した。該混合液を、EtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。生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

30

40

【0086】

【化27】



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

50

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

硝酸 (21  $\mu$ L, 0.33 mmol) を、攪拌中のエチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート (100 mg, 0.33 mmol) / クロロホルム (3.3 mL) 溶液に、-20  $^{\circ}$ C にて加えた。それを10分間攪拌した。エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート:エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート、9:2の比率、が認められた。該粗反応液をシリカゲル (Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント,  $\lambda = 254$  nmにて画分収集) で精製して、表題の化合物を得た:

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 10.92 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 8.03 - 8.11 (2 H, m), 7.69 (1 H, s), 7.43 (2 H, t,  $J=8.85$  Hz), 4.34 (2 H, q,  $J=7.22$  Hz), 1.33 (3 H, t,  $J=7.17$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.79分;  $m/z$  (MH $^-$ ): 344. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた (ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

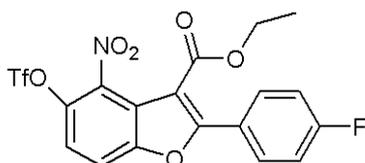
20

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.03 (1 H, s), 7.92 - 8.01 (2 H, m), 7.86 (1 H, d,  $J=9.16$  Hz), 7.42 (2 H, t,  $J=8.85$  Hz), 7.17 (1 H, d,  $J=8.85$  Hz), 4.20 (2 H, q,  $J=7.12$  Hz), 1.21 (3 H, t,  $J=7.17$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.56分;  $m/z$  (MH $^-$ ): 344. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた (ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

30

【0087】

【化28】



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

40

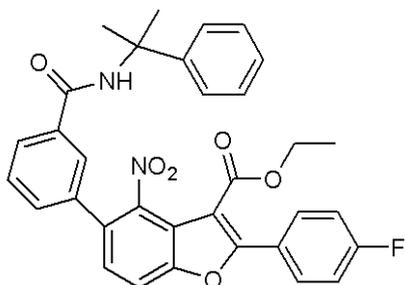
トリエチルアミン (91  $\mu$ L, 0.652 mmol) を、DCM (2.2 mL) 中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (116 mg, 0.326 mmol) およびエチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート (75 mg, 0.217 mmol) の攪拌中の溶液に加えた。該粗反応液を、シリカゲル (Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント,  $\lambda = 254$  nmにて画分収集) で精製して、表題の化合物を得た (78 mg,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

50

-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

【0088】

【化29】



10

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

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

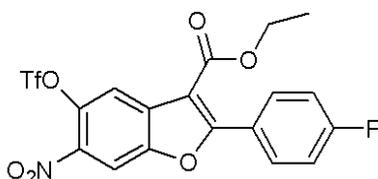
20

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

30

【0089】

【化30】



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

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

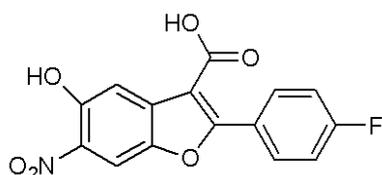
50

エニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(155 mg, 0.434 mmol) およびエチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.290 mmol)の攪拌中の溶液に加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、シリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ にて画分収集)で精製して、表題の化合物を得た(140 mg, 100%)。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 8.91 (1 H, s), 8.10 - 8.19 (3 H, m), 7.48 (2 H, t,  $J=8.97 \text{ Hz}$ ), 4.37 (2 H, q,  $J=7.07 \text{ Hz}$ ), 1.34 (3 H, t,  $J=6.95 \text{ Hz}$ )。LC-MS 保持時間: 1.91分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): イオンは検出されず。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

【0090】

【化31】



20

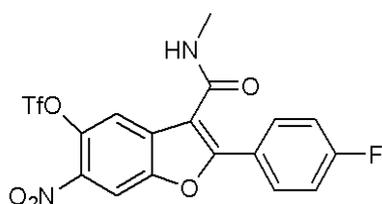
#### 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸

過剰量のNaOH(11 ml, 11.00 mmol, 1M 当量)を、EtOH(55 ml)およびTHF(55 ml)中のエチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート(1.9 g, 5.50 mmol)の攪拌中の溶液に加え、64 で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、EtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(1.7 g, 定量的)。 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ) ppm 7.31 - 7.48 (m, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 8.00 - 8.14 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H) 13.35 (s, 1 H)。LC-MS 保持時間: 0.99分;  $m/z$  ( $\text{MH}^-$ ): 416。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

30

【0091】

【化32】



40

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

工程1:メタンアミン(4.4 ml, 8.83 mmol)を、DMF(44 ml)中のDIEA(3 ml, 17.65 mmol)、BOP(2.9 g, 6.62 mmol)、および2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸(1.4 g, 4.41 mmol)の攪拌中の溶液に、0 にて加えた。それを室温まで昇温させ、1時間攪拌した。該混合液を濃縮し、EtOAcで希釈し、1M HCl、および飽

50

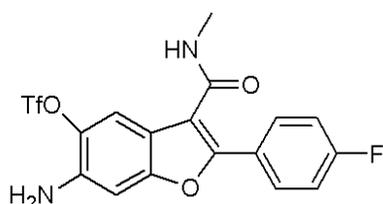
和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、それをMeOHでトリチュレートし、メチルアミドである、ニトロフェノール-hmpa付加物を得た(1.7 g, 78%)。

工程2: 該hmpa-付加物(100 mg, 0.203 mmol)をEtOH中に溶解させ、1M NaOH(609  $\mu\text{L}$ , 0.609 mmol)で70  $^{\circ}\text{C}$ にて処理した。それを終夜撹拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ニトロフェノール(50 mg, 75%)を茶色の固形物として得た。LC-MS 保持時間: 1.34分; m/z (MH<sup>+</sup>): 331. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

工程3: トリエチルアミン(422  $\mu\text{L}$ , 3.03 mmol)を、DCM(24 mL)中のN-フェニルビス(トリフルオロメタン)スルホンイミド(649 mg, 1.817 mmol)および2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド(400 mg, 1.211 mmol)の撹拌中の溶液に室温で加えた。該スラリーを終夜撹拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残渣を得て、それをシリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント, Rf ~ 0.2 (30% EtOAc/ヘキサンにおいて),  $\lambda = 254 \text{ nm}$ にて画分収集)で精製し、表題の化合物を得た(375 mg, 67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.83 (1 H, s), 8.55 - 8.65 (1 H, m), 7.98 - 8.05 (2 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.47 (2 H, t, J=8.85 Hz), 2.84 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 1.96分; m/z (MH<sup>-</sup>): 461. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

【0092】

【化33】



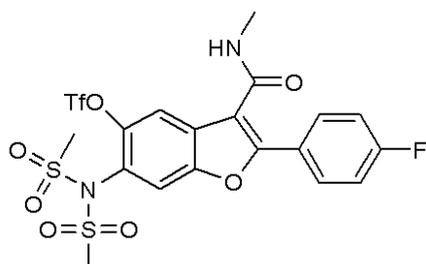
6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート

鉄(211 mg, 3.79 mmol)を、EtOH(8.4 mL)およびAcOH(8.4 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(350 mg, 0.757 mmol)の撹拌中の溶液に、室温にて加えた後、100  $^{\circ}\text{C}$ まで10分間加熱した。該混合液をEtOAcで希釈し、1MHCl、および飽和NaCl、次いで1M NaOHおよび食塩水で洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固形物を得た(それは1:1 出発物質:生成物であった)。それを、該反応条件で15分間再度処理し、再度ワークアップして、表題の化合物を得た(275 mg, 84%)。LC-MS 保持時間: 1.47分; m/z (MH<sup>+</sup>): 433. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、

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

【0093】

【化34】



10

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

メタンスルホニルクロリド(146  $\mu$ L, 1.873 mmol)を、DCM(6.3 mL)中の6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(270 mg, 0.624 mmol)およびDIEA(500  $\mu$ L, 2.86 mmol)の攪拌中の溶液に、25

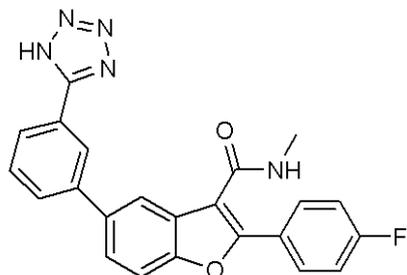
20

にて加えた。それを1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。それをシリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント,  $\lambda = 254$  nmにて画分収集)で精製して、表題の化合物を得た(300 mg, 82%)。LC-MS 保持時間: 1.49分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 589. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた（ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった）。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC

30

【0094】

【化35】



40

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

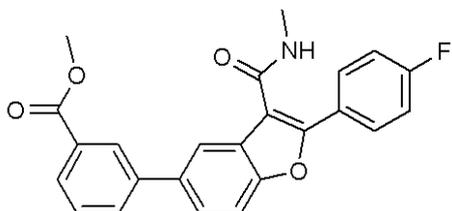
アジドトリメチルシラン(161  $\mu$ L, 1.215 mmol)を、トルエン(6 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(225 mg, 0.607 mmol)およびジブチルスタナン(dibutylstannane)(30 mg, 0.121 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを105  $^{\circ}C$ まで加熱し、終夜攪拌した。該反応(スラリーのままであった)により、~70%変換がもたらされた。さらなる当量の試薬および溶媒を加え、該混合液を105  $^{\circ}C$ で終夜攪拌した。該反応液を冷却し、濾過して、表題の化合物を得た(205 mg, 82%)。LC-MS 保持時間: 1.03分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 414. LCデータは、Waters

50

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

【0095】

【化36】



10

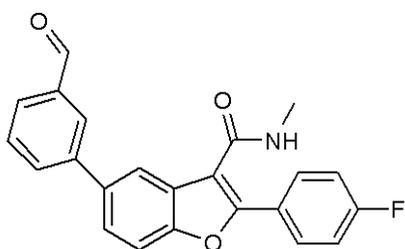
メチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

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

20

【0096】

【化37】



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

炭酸セシウム(176 mg, 0.539 mmol)を、 $Pd(Ph_3P)_4$ (20 mg, 0.018 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(150 mg, 0.359 mmol)、3-ホルミルフェニルボロン酸(59 mg, 0.395 mmol)に加えた。ジオキサン(3 mL)および水(600  $\mu$ L)を、室温にて加えた。該反応液を、90  $^{\circ}$ Cまで終夜加熱した。該混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、DCMでトリチュレートして、表題の化合物を得た(55 mg, 41%)。LC-MS 保持時間: 1.49分; m/z ( $MH^+$ ): 374. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間

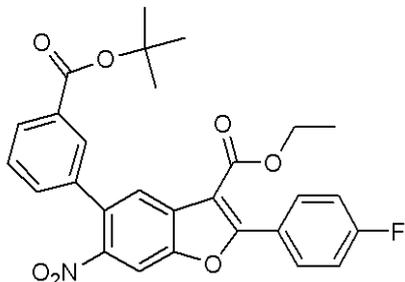
40

50

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

【0097】

【化38】



10

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

炭酸セシウム(1.54 g, 4.71 mmol)を、 $Pd(Ph_3P)_4$ (182 mg, 0.157 mmol)、エチル 2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(1500 mg, 3.14 mmol)、3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル硼酸(768 mg, 3.46 mmol)に加えた。ジオキサン(26 mL)および水(5 mL)を、室温にて加えた。該反応液を、90 °Cまで終夜加熱した。該反応液を冷却し、EtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント,  $\lambda = 254$  nmにて画分収集)で精製して、表題の化合物を得た(1.10 g, 69%)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 8.60 (1 H, s), 8.08 - 8.18 (2 H, m), 8.02 (1 H, s), 7.95 - 8.01 (1 H, m), 7.88 (1 H, s), 7.58 - 7.70 (2 H, m), 7.46 (2 H, t,  $J=8.78$  Hz), 4.34 (2 H, q,  $J=7.20$  Hz), 1.56 (9 H, s), 1.27 (3 H, t,  $J=7.14$  Hz). LC-MS 保持時間: 2.13分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 親はイオン化せず。

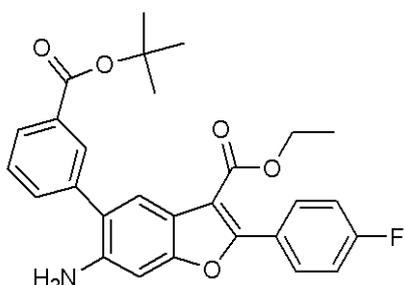
20

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

30

【0098】

【化39】



40

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

鉄(28 mg, 0.495 mmol)を、EtOH(495  $\mu$ L)およびAcOH(495  $\mu$ L)中のエチル 5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート(50 mg, 0.099 mmol)の攪拌中の溶液に、100 °Cにて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を、 $Na_2$

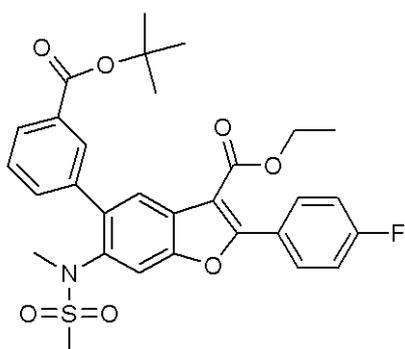
50

SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(45 mg, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.99 - 8.06 (2 H, m), 7.89 - 7.96 (2 H, m), 7.65 - 7.72 (1 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.65 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.31 - 7.40 (2 H, m), 7.00 (1 H, s), 5.10 (2 H, br. s.), 4.29 (2 H, q, J=7.03 Hz), 1.56 (9 H, s), 1.26 (3 H, t, J=7.15 Hz). LC-MS 保持時間: 2.03分; m/z (MH<sup>+</sup>): 親はイオン化せず. 420 (-tBu)が観察された。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

【0099】

【化40】



20

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

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

30

工程2:該粗残渣をDMF(2mL)で希釈し、DIEA(99 μL, 0.568 mmol)およびヨードメタン(18 μL, 0.284 mmol)、その後Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20 mg)で処理した。該反応液を3日間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(100 mg, 93%)。LC-MS 保持時間: 1.96分; m/z (MH<sup>+</sup>): 親はイオン化せず. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用い

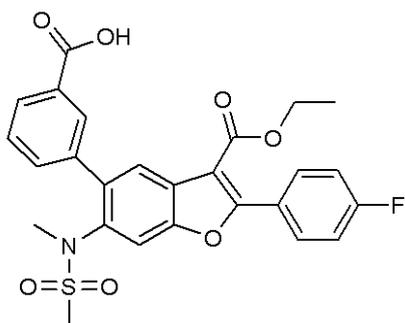
40

50

て決定した。

【0100】

【化41】



10

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

TFA(2 mL, 26.0 mmol)を、攪拌中のエチル 5-(3-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.176 mmol) / DCE(9 mL)溶液に、25 °Cにて加えた。それを数時間攪拌した後、濃縮して、表題の化合物を得た(92 mg, 定量的)。

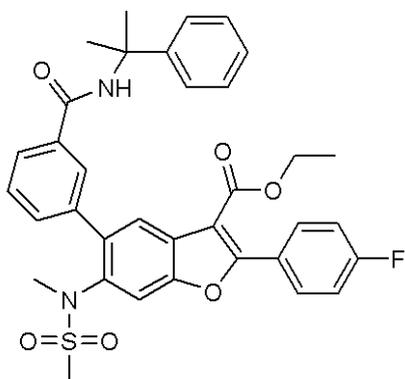
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.05 - 8.12 (3 H, m), 7.92 - 8.03 (3 H, m), 7.65 - 7.75 (1 H, m), 7.53 - 7.64 (1 H, m), 7.44 (2 H, t, J=8.91 Hz), 4.33 (2 H, q, J=7.03 Hz), 3.12 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 1.26 (3 H, t, J=7.15 Hz).

20

LC-MS 保持時間: 1.17分; m/z (MH<sup>-</sup>): 510. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

【0101】

【化42】



30

40

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

DIEA(51 μL, 0.293 mmol)を、DMF(1 mL)中の3-(3-(エトキシカルボニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.098 mmol)、2-フェニルプロパン-2-アミン(26 mg, 0.195 mmol)、HATU(56 mg, 0.147 mmol)の攪拌中の溶液に、25 °Cにて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(50 mg, 81%)。LC-MS 保持時間: 1.82分; m/z (MH<sup>+</sup>): 629.

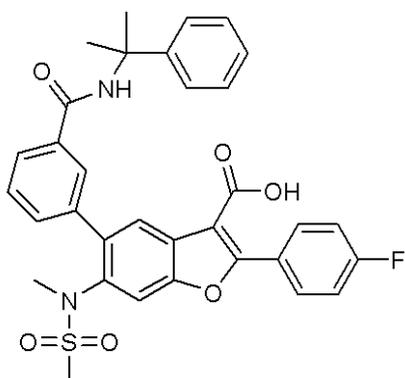
LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマ

50

トグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

【0102】

【化43】



10

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

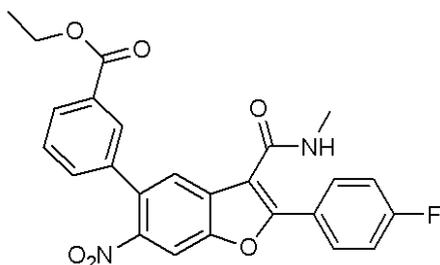
20

NaOH(500  $\mu$ L, 0.500 mmol, 1M 水溶液)を、攪拌中のエチル 2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(50 mg, 0.080 mmol)/エタノール(795  $\mu$ L)溶液に、60 にて加えた。該スラリーを終夜攪拌した。DMF(2 mL)を、さらなる部のNaOHとともに加え、該混合液を70 まで加温し、終夜攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(49 mg, 定量的)。LC-MS 保持時間: 2.36分; m/z ( $MH^+$ ): 601. LCデータは、Waters SunFire 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分を用いた(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

30

【0103】

【化44】



40

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

炭酸セシウム(1.69 g, 5.19 mmol)を、 $Pd(Ph_3P)_4$ (250 mg, 0.216 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.00 g, 4.33 mmol)、3-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸(1.01 g,

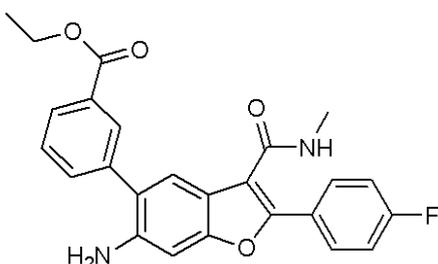
50

5.19 mmol)に加えた。ジオキササン(36 mL)および水(7 mL)を室温にて加え、該混合液を3回脱気した。該反応液を90 °Cまで終夜加熱した。それを冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗固形物をDCMでトリチュレートして、表題の化合物を得た(1.70 g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.55 - 8.61 (1 H, m), 8.54 (1 H, s), 8.00 - 8.09 (3 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.73 (1 H, s), 7.61 - 7.70 (2 H, m), 7.45 (2 H, t, J=8.91 Hz), 4.35 (2 H, q, J=7.19 Hz), 2.83 (3 H, d, J=4.52 Hz), 1.34 (3 H, t, J=7.03 Hz)。LC-MS 保持時間: 1.62分; m/z (MH<sup>+</sup>): 463。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

【 0 1 0 4 】

【 化 4 5 】



20

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

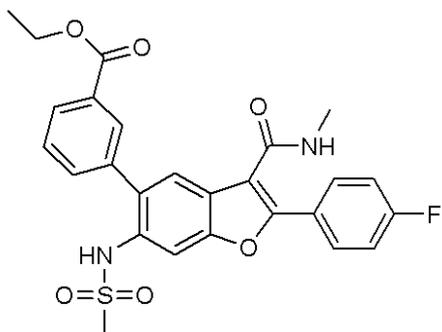
鉄(1.03 g, 18.4 mmol)を、EtOH(37 mL)およびAcOH(37 mL)中のエチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(1.70 g, 3.68 mmol)の攪拌中の溶液に、90 °Cにて加えた。該スラリーを1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した後、1M NaOHおよび飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(1.40 g 88%)。<sup>1</sup>H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

30

40

【 0 1 0 5 】

## 【化 4 6】



10

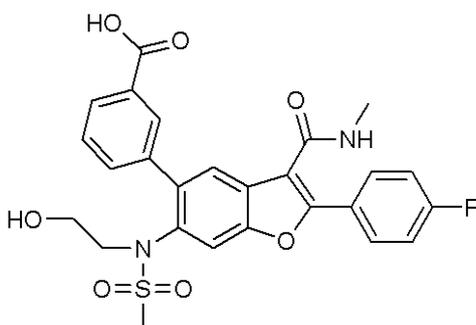
エチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

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

20

## 【 0 1 0 6】

## 【化 4 7】



30

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

工程1:(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(189  $\mu$ L, 0.881 mmol)を、DMF(6 mL)中の $Na_2CO_3$ (311 mg, 2.94 mmol)およびエチル 3-(6-(N-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)メチルスルホンアミド)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエートの攪拌中の懸濁液に、100  $^{\circ}$ Cにて加えた。それを5時間攪拌した後、室温まで冷却し、終夜攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

40

LC-MS 保持時間: 2.12分; m/z ( $MH^+$ ): 669。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6 x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、

50

を用いて決定した。

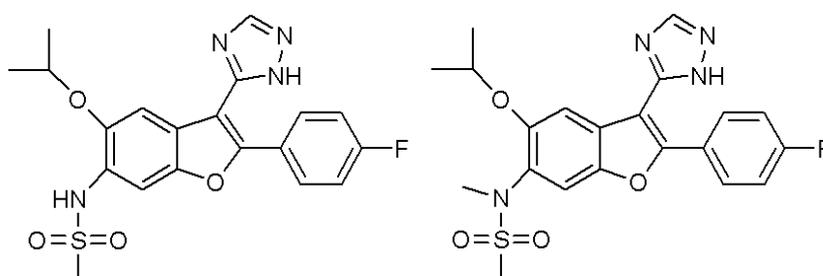
工程2: 該残渣をEtOH(10 mL)で希釈し、NaOH(2938  $\mu$ L, 2.94 mmol)で処理し、60 で4時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

工程3: 該粗残渣をTHFに溶解させ、1M HCl(THF中に30%にした)で処理した。該反応液を1時間攪拌した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題の化合物を得た(300 mg, 97%)。LC-MS 保持時間: 1.09分; m/z ( $\text{MH}^+$ ): 527. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10A V UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

10

【0107】

【化48】



20

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

N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(500  $\mu$ L, 3.76 mmol)および2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(100 mg, 0.246 mmol)を合わせて、85 まで加熱した。DMF(1 mL)を加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を濃縮して、ジオキサン(200  $\mu$ l)、酢酸(1 ml)で希釈し、ヒドラジン(154  $\mu$ L, 4.92 mmol)で処理し、85 で数時間加熱した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗残渣を、適切に緩衝化されたグラジエントを用いて、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド(25 mg, 0.058 mmol)およびN-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド(11 mg, 0.025 mmol)を得た。

30

40

N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1.30 - 1.42 (m, 6 H) 2.99 (s, 3 H) 4.57 - 4.73 (m, 1 H) 7.24 - 7.40 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.06 - 8.22 (m, 2 H) 8.68 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.30分; m/z ( $\text{MH}^+$ ): 431. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒B

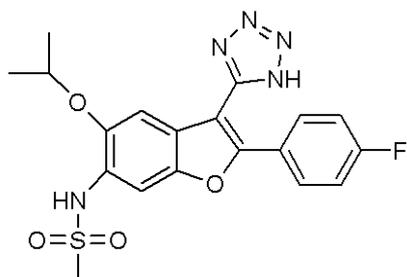
50

は5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCを、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いて、実施した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 10.71分, 純度 = 94%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 9.74分, 純度 = 97%.

N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ベンゾフラン-6-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 1.29 - 1.41 (m, 6 H) 3.04 (s, 3 H) 3.19 - 3.24 (m, 3 H) 4.61 - 4.80 (m, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.08 - 8.27 (m, 2 H) 8.78 (s, 1 H) 14.34 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.36分; m/z ( $MH^+$ ) 345. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 11.30分, 純度 = >95%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 10.21分, 純度 = >95%.

【0108】

【化49】



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

アジドトリメチルシラン(34.2  $\mu$ L, 0.257 mmol)を、ジオキサン(1.3 mL)中のジブチルスズオキシド(6.41 mg, 0.026 mmol)およびN-(3-シアノ-2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド(50 mg, 0.129 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを、150  $^{\circ}C$ にて15分間、マイクロ波照射で処理した。それをさらなる当量の試薬で処理し、30分間、次いで60分間、再度処理した。該混合液を濃縮し、適切に緩衝化されたグラジエントを用いて、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(12 mg, 22%)。  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 1.29 - 1.39 (m, 6 H) 3.01 (s, 3 H) 4.62 - 4.81 (m, 1 H) 7.28 - 7.45 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.84 - 7.98 (m, 2 H) 8.92 (s, 1 H). LC-MS 保持時間: 1.04分; m/z ( $MH^+$ ): 432. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって

、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド：溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 11.56分, 純度 = 94%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 10.55分, 純度 = 96%.

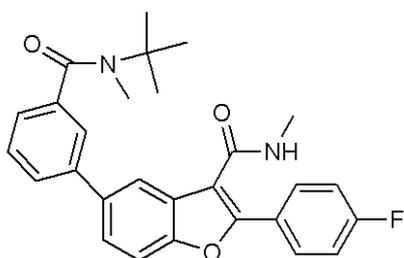
【0109】

一般的方法: m-アミドカップリング

DIEA(36  $\mu$ L, 0.205 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、適切なアミン(0.164 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された $H_2O/CH_3CN$ グラジエントを用いて精製し、濃縮して、目的の生成物を得た。この一般的方法を、実施例KP4~KP14に適用した。

【0110】

【化50】

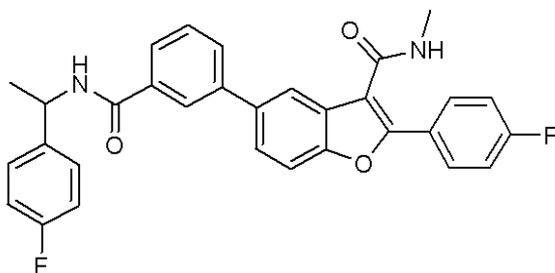


5-(3-(tert-ブチル(メチル)カルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 1.54 - 1.57 (m, 9 H) 2.94 - 2.99 (m, 6 H) 7.25 (t, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.53 (t, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 2 H) 7.67 - 7.68 (m, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.88 - 7.90 (m, 1 H) 7.92 - 7.97 (m, 2 H). LC-MS 保持時間: 1.71分; m/z ( $MH^+$ ): 459. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

【0111】

【化51】



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

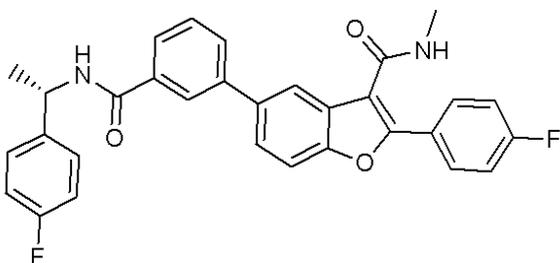
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.10 - 8.15 (1 H, m), 7.90 - 7.99 (3 H, m), 7.84 (2 H, t,  $J=9.61$  Hz), 7.63 - 7.72 (2 H, m), 7.56 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.40 - 7.47 (2 H, m), 7.22 - 7.29 (2 H, m), 7.03 - 7.10 (2 H, m), 5.24 - 5.30 (1 H, m), 2.97 (3 H, s), 1.59 (3 H, d,  $J=7.02$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.67分;  $m/z$  (MH $^-$ ): 509.

LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.64分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.63分, 純度 = 98%.

10

【 0 1 1 2 】

【 化 5 2 】



20

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

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.13 (1 H, s), 7.91 - 7.99 (3 H, m), 7.84 (2 H, t,  $J=9.31$  Hz), 7.64 - 7.72 (2 H, m), 7.56 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.41 - 7.48 (2 H, m), 7.26 (2 H, t,  $J=8.85$  Hz), 7.02 - 7.10 (2 H, m), 5.28 (1 H, q,  $J=7.22$  Hz), 2.97 (3 H, s), 1.59 (3 H, d,  $J=7.02$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.67分;  $m/z$  (MH $^-$ ): 509.

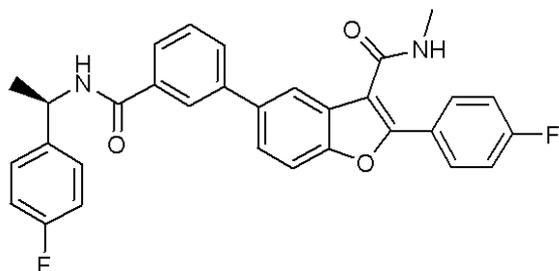
30

LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.55分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.34分, 純度 = 98%.

40

【 0 1 1 3 】

## 【化53】



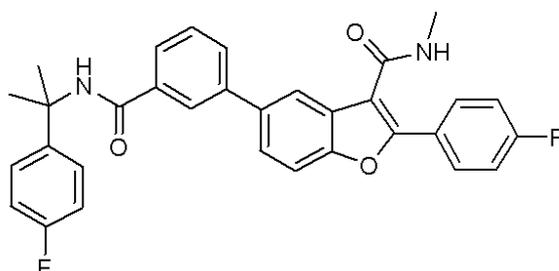
(R)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(1-(4-フルオロフェニル)エチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.14 (1 H, s), 7.92 - 7.99 (3 H, m), 7.81 - 7.87 (2 H, m), 7.65 - 7.72 (2 H, m), 7.57 (1 H, t,  $J=7.63$  Hz), 7.42 - 7.47 (2 H, m), 7.23 - 7.29 (2 H, m), 7.04 - 7.10 (2 H, m), 5.28 (1 H, q,  $J=7.02$  Hz), 2.97 (3 H, s), 1.59 (3 H, d,  $J=7.02$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.66分;  $m/z$  ( $\text{MH}^-$ ): 509. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.56分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.33分, 純度 = 97%.

20

## 【0114】

## 【化54】



30

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

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.04 - 8.10 (1 H, m), 7.89 - 7.99 (3 H, m), 7.76 - 7.86 (2 H, m), 7.63 - 7.73 (2 H, m), 7.56 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.42 - 7.51 (2 H, m), 7.26 (2 H, t,  $J=8.70$  Hz), 6.98 - 7.06 (2 H, m), 2.98 (3 H, s), 1.78 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.72分;  $m/z$  ( $\text{MH}^-$ ): 523. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM 炭

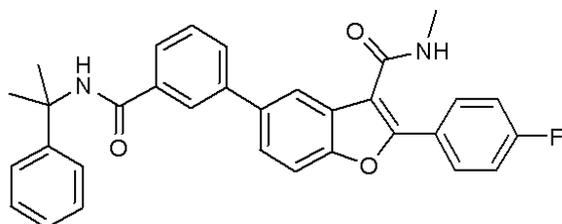
40

50

酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5%H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm, 保持時間 = 15.73分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.53分, 純度 = 99%.

【 0 1 1 5 】

【 化 5 5 】



10

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

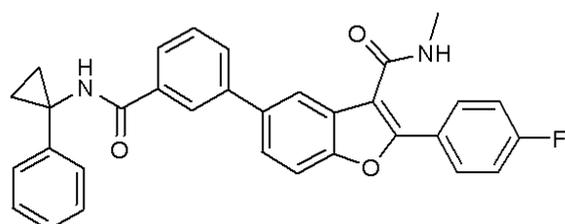
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.09 (1 H, s), 7.90 - 7.99 (3 H, m), 7.74 - 7.89 (1 H, m), 7.63 - 7.72 (2 H, m), 7.55 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.47 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.31 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.22 - 7.28 (2 H, m), 7.19 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.97 (3 H, s), 1.79 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.71分; m/z (MH<sup>-</sup>): 505. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95%H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5%H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm, 保持時間 = 15.79分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.53分, 純度 = 98%.

20

30

【 0 1 1 6 】

【 化 5 6 】



40

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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.35 (1 H, s), 8.48 - 8.56 (1 H, m), 8.24 (1 H, s), 7.96 - 8.04 (2 H, m), 7.87 - 7.96 (3 H, m), 7.75 - 7.82 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.40 (2 H, t, J=8.70 Hz), 7.21 - 7.29 (4 H, m), 7.16 (1 H, t, J=7.17 Hz), 2.86 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.25 - 1.35 (4 H, m). LC-MS 保持時間: 1.63分; m/z (MH<sup>-</sup>): 503. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/10

50

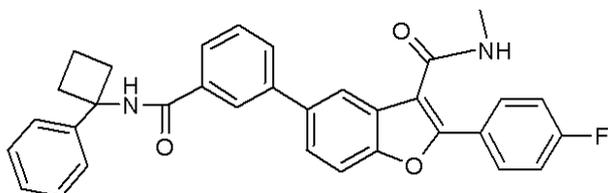
0% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% $H_2O$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% $H_2O$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C1 C-18, 4.6 x 150 mm, 3  $\mu$ m, 保持時間 = 15.91分, 純度 = 96%; カラム: Waters X bridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 15.79分, 純度 = 95%.

【0117】

【化57】

10



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

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 9.18 (1 H, s), 8.53 (1 H, q,  $J=4.48$  Hz), 8.20 (1 H, s), 8.01 (2 H, dd,  $J=8.85, 5.49$  Hz), 7.92 (1 H, d,  $J=1.22$  Hz), 7.87 (2 H, dd,  $J=7.63, 1.53$  Hz), 7.73 - 7.83 (2 H, m), 7.57 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.52 (2 H, d,  $J=7.32$  Hz), 7.40 (2 H, t,  $J=9.00$  Hz), 7.33 (2 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.20 (1 H, t,  $J=7.32$  Hz), 2.87 (3 H, d), 2.61 - 2.71 (2 H, m), 2.54 - 2.58 (2 H, m), 2.01 - 2.11 (1 H, m), 1.82 - 1.92 (1 H, m). LC-MS 保持時間 2.42分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 519. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分を用いた(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 14.66分, 純度 = 97%; カラム: Waters X bridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 13.13分, 純度 = 97%.

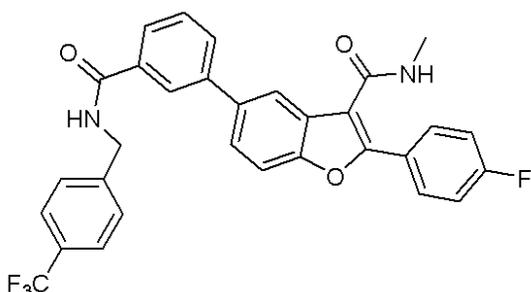
20

30

【0118】

【化58】

40



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

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.03 (1 H, s), 7.92 - 8.01 (2 H, m), 7.86 (1 H, d,  $J=9.16$  Hz), 7.42 (2 H, t,  $J=8.85$  Hz), 7.17 (1 H, d,  $J=8.85$  Hz), 4.20 (2 H

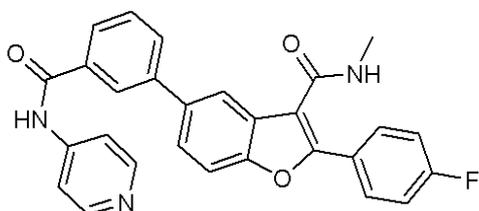
50

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

10

【0119】

【化59】



20

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

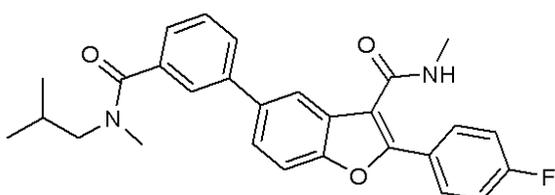
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.15 (1 H, s), 8.64 (2 H, d, J=6.41 Hz), 8.48 - 8.55 (1 H, m), 8.30 (1 H, s), 8.05 - 8.08 (2 H, m), 7.97 - 8.03 (6 H, m), 7.76 - 7.85 (2 H, m), 7.71 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.41 (2 H, t, J=8.70 Hz), 2.83 - 2.92 (3 H, m). LC-MS 保持時間: 1.45分; m/z (MH<sup>+</sup>): 466. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH/95% $H_2O$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95%MeOH/5% $H_2O$ /10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3  $\mu$ m, 保持時間 = 15.11分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 14.81分, 純度 = 96%.

30

40

【0120】

【化60】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチル(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-メチルベ

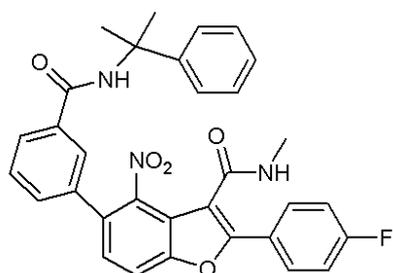
50

## ンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 7.93 - 7.98 (2 H, m), 7.88 - 7.91 (1 H, m), 7.74 - 7.81 (1 H, m), 7.63 - 7.70 (3 H, m), 7.51 - 7.60 (1 H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m), 7.25 (2 H, t), 3.43 (1 H, d), 3.21 (1 H, d), 3.10 (2 H, s), 3.03 (2 H, s), 2.96 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (1 H, m), 1.92 - 2.07 (1 H, m), 1.01 (3 H, d), 0.78 (3 H, d). LC-MS 保持時間: 1.65分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 459. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$  /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。

【 0 1 2 1 】

【 化 6 1 】



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

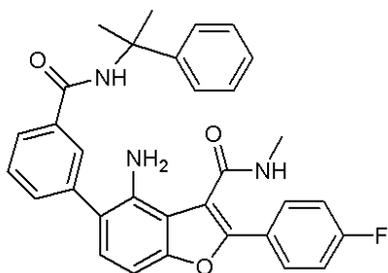
工程1:エチル 2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(300 mg, 0.529 mmol)をEtOH(10 mL)で希釈し、NaOH(2.1 mL, 2.12 mmol, 1N 水溶液)で処理し、スラリーになった該混合液を60 で終夜撹拌した。該反応液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

工程2:EDC(128 mg, 0.668 mmol)を、DCM(5.5 mL)中の該クルードな2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボン酸(300 mg, 0.557 mmol)、メタンアミン(306  $\mu\text{L}$ , 0.613 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(83 mg, 0.613 mmol)、DIEA(204  $\mu\text{L}$ , 1.170 mmol)の撹拌中の溶液に、室温にて加えた。それを3日間撹拌した。該スラリーはその間に溶液になった。該混合液を濃縮して、シリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント, = 25 4 nmにて画分収集)で精製して、表題の化合物を得た(220 mg, 95%)。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 7.90 - 7.99 (3 H, m), 7.85 - 7.90 (1 H, m), 7.82 - 7.84 (1 H, m), 7.49 - 7.56 (3 H, m), 7.45 (2 H, d,  $J=7.32$  Hz), 7.27 - 7.34 (4 H, m), 7.19 (1 H, t,  $J=7.32$  Hz), 2.87 (3 H, s), 1.76 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.62分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 552. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $\text{CH}_3\text{CN}$ /95% $\text{H}_2\text{O}$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $\text{CH}_3\text{CN}$ /5% $\text{H}_2\text{O}$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 13.60分, 純

度 = 94%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 12.66分, 純度 = 96%.

【 0 1 2 2 】

【 化 6 2 】



10

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

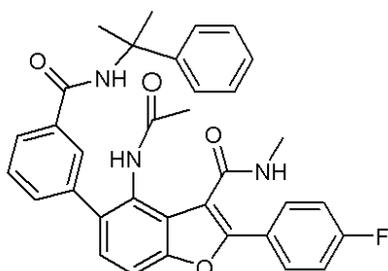
鉄(25 mg, 0.453 mmol)を、エタノール(1 mL)およびAcOH(1 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-4-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.091 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを100 に設定した反応ブロックにセットした。それを1時間攪拌した。該混合液を冷却し、EtOAcで希釈し、1M HCl、次いで1N NaOHおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Et<sub>2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

20

30

【 0 1 2 3 】

【 化 6 3 】



40

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

4-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(20 mg, 0.038 mmol)をピリジン(1 mL)中に希釈し、過剰量の塩化アセチル(10  $\mu$ L)で処理した。該反応液を2時間攪拌した。該

50

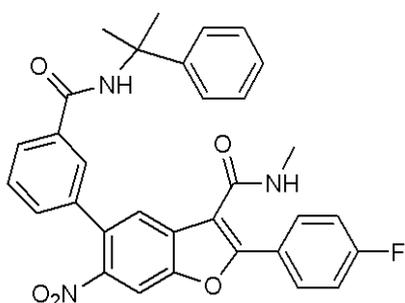
混合液を濃縮して、MeOH(1mL)で希釈した。該生成物が崩壊し始め、それを超音波処理し、濾過し、MeOHで洗浄して、表題の化合物を得た(8 mg, 34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.41 (1 H, s), 8.43 (1 H, s), 8.31 - 8.38 (1 H, m), 7.88 - 7.92 (1 H, m), 7.82 - 7.87 (2 H, m), 7.80 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.71 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.54 - 7.60 (1 H, m), 7.43 - 7.49 (2 H, m), 7.36 - 7.43 (5 H, m), 7.28 (2 H, t, J=7.78 Hz), 7.17 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.76 (3 H, d), 1.79 (3 H, s), 1.69 (6 H, s)。LC-MS 保持時間 1.42分; m/z 564 (MH<sup>+</sup>)。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B~0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分。カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.00分, 純度 = 96%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 11.26分, 純度 = 95%。

10

【 0 1 2 4 】

【 化 6 4 】

20



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

30

工程1: 炭酸セシウム(143 mg, 0.440 mmol)を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(17 mg, 0.015 mmol)、エチル 2-(4-フルオロフェニル)-6-ニトロ-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾフラン-3-カルボキシレート(140 mg, 0.293 mmol)、3-ボロノ安息香酸(73 mg, 0.440 mmol)に加えた。ジオキサン(2.5 mL)および水(500 μL)を、室温にて加えた。該反応液を3回脱気し、終夜、90 °Cまで加熱した。それを冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

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

40

50

s Platformを用いて決定した。)

工程3:この物質を、60 にて2時間、NaOH(1 mL, 1.000 mmol)/エタノール(2.93 mL)で処理した後、室温まで冷却させながら終夜撹拌した。該反応液を60 まで3時間加熱した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

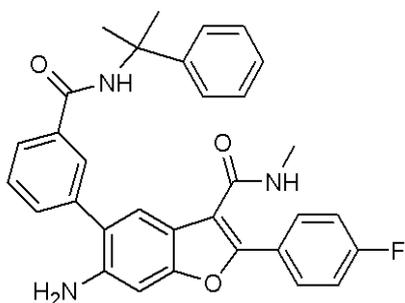
工程4:EDC(58 mg, 0.301 mmol)、メタンアミン(1 mL, 2.000 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(38 mg, 0.276 mmol)、DIEA(92 μL, 0.526 mmol)を、DCE(2.5 mL)中の該残渣に、室温にて加えた。それを3日間撹拌した。その間に該スラリーは溶液になった。該粗反応液をシリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント, = 254 nmにて画分収集)で精製して、表題の化合物を得た(112 mg, 81%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)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

10

20

【 0 1 2 5 】

【 化 6 5 】



30

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

鉄(68 mg, 1.22 mmol)を、エタノール(2.3 mL)およびAcOH(2.3 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(112 mg, 0.203 mmol)の撹拌中の溶液に、室温にて加えた。それを100 に設定した反応ブロックにセットし、1時間撹拌した。該混合液を冷却し、EtOAcで希釈し、1M HCl、次いで1N NaOHおよび飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Et<sub>2</sub>Oでトリチュレートして、表題の化合物を得た(52 mg, 47%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 6.58 - 6.65 (3 H, m), 6.52 (1 H, d, J=7.63 Hz), 6.37 (1 H, d, J=7.93 Hz), 6.30 (1 H, t, J=7.63 Hz), 6.18 (2 H, d, J=7.32 Hz), 6.08 (1 H, s), 6.03 (2 H, t, J=7.78 Hz), 5.88 - 5.97 (3 H, m), 5.73 (1 H, s), 1.65 (3 H, s), 0.50 (6 H, s). LC-MS 保持時間 1.54分; m/z (MH<sup>-</sup>): 520. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件

40

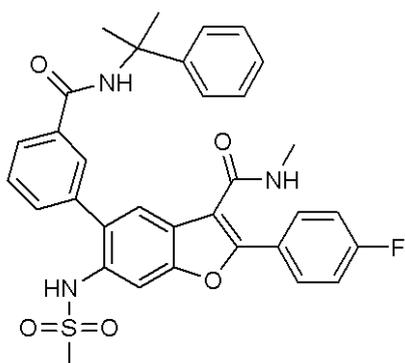
50

は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた（ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM 酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウムであった）。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド：溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.11分, 純度 = 95%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 11.11分, 純度 = 94% .

10

【 0 1 2 6 】

【 化 6 6 】



20

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

工程1: DIEA (134 μL, 0.765 mmol) を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (30 mg, 0.025 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート (150 mg, 0.255 mmol)、3-(エトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (74 mg, 0.382 mmol) に加えた。ジオキサン (5 mL) および水 (1 mL) を室温にて加えた。該反応液を3回脱気し、90 °C まで終夜加熱した。それを冷却し、室温にて3日間撹拌した。

30

工程2: 該混合液を濃縮して、EtOH (5 mL) で希釈し、過剰量の1N NaOH (~1 mL) で処理し、室温で終夜撹拌して、メタ-酸を得た。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および1M HClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

工程3: 該粗残渣をDMF (5 mL) で希釈し、HATU (145 mg, 0.382 mmol)、2-フェニルプロパン-2-アミン (52 mg, 0.382 mmol) およびDIEA (134 μL, 0.765 mmol) で処理し、室温で終夜撹拌した。該混合液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたグラジエントを用いて精製して、濃縮した。単離した表題の化合物を、シリカゲル (Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント, R<sub>f</sub> ~ .2 50% EtOAc/ヘキサン, R<sub>f</sub> = 25 4 nmにて画分収集) で再精製して、表題の化合物を得た (7 mg, 4%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 7.94 - 8.01 (2 H, m), 7.92 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.77 (1 H, s), 7.63 - 7.68 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.46 (2 H, d, J=7.32 Hz), 7.24 - 7.32 (4 H, m), 7.18 (1 H, t, J=7.32 Hz), 2.94 (3 H, s), 2.88 (3 H, s), 1.77 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 2.25分; m/z (MH<sup>+</sup>): 600. LCデータは、Waters SunFire 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220 nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 3分、ホールド時間 1分、および分析時間 4分を用いた（ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFAであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/0.1% TFAであった）。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド：溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 溶媒B = 95%

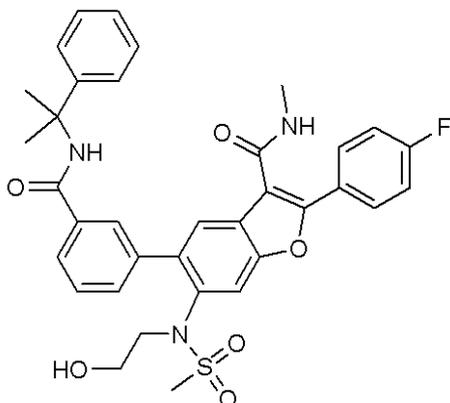
40

50

CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.87分, 純度 = 96%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 11.97分, 純度 = 98%.

【 0 1 2 7 】

【 化 6 7 】



10

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

20

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

工程2:該粗残渣をDMF(1 mL)に溶解させ、室温にて、(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(102 μL, 0.479 mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(31 mg, 0.288 mmol)で処理した。それを100 °Cまで4時間加熱した後、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

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

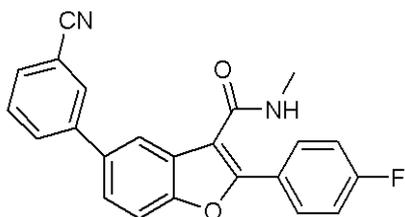
30

40

50

【 0 1 2 8 】

【 化 6 8 】



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

10

炭酸セシウム(187 mg, 0.575 mmol)を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(22 mg, 0.019 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(160 mg, 0.383 mmol)、3-シアノフェニルボロン酸(85 mg, 0.575 mmol)に加えた。

ジオキサン(3 mL)および水(600 μL)を、室温にて加えた。該反応液を3回脱気し、終夜90

まで加熱した。それを冷却した。該混合液をEtOAcで希釈し、1M HCl、および飽和NaCl

で洗浄した。有機相を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗残渣をDCMに溶解さ

せた。白色の沈殿物が生じ、それを濾過して、表題の化合物を得た。該濾液をシリカゲル

(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント, R<sub>f</sub> ~ .4: 50%EtOAc/ヘキサン, λ<sub>max</sub> = 254 nm

にて画分収集)で精製して表題の化合物を得て、それを前に集めた沈殿物と合わせた(85 m

g, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.46 - 8.53 (1 H, m), 8.24 (1 H, s),

8.09 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.99 - 8.05 (2 H, m), 7.96 (1 H, d, J=1.53 Hz), 7.85

(1 H, d, J=7.63 Hz), 7.74 - 7.82 (2 H, m), 7.70 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.40 (2 H,

t, J=8.85 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 2.17分; m/z (MH<sup>+</sup>): 371.

LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体ク

ロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した

。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエ

ント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで

、溶媒Aは10%MeOH/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%MeOH

/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、

LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>C

N/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 1

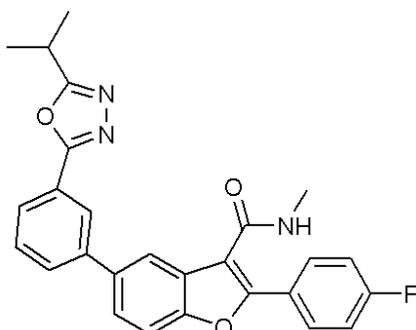
00, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Su

nfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 13.59分, 純度 = 99%; カラム: Wate

rs Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.29分, 純度 = 99%.

【 0 1 2 9 】

【 化 6 9 】



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

40

塩化イソブチリル(90 mg, 0.847 mmol)を、攪拌中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.08

50

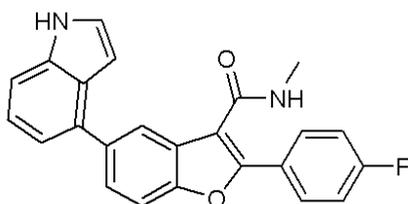
5 mmol) / ピリジン (1 mL) 溶液に、100 °C にて加えた。それを終夜攪拌した。該反応液を濃縮し、EtOH (3 mL) で希釈し、過剰量の 1N NaOH (500  $\mu$ L) で処理し、60 °C で 2 時間攪拌して、該アシル化アミドを加水分解した。該混合液を濾過し、該濾液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、および飽和 NaCl で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント,  $\lambda$  = 254 nm にて画分収集) で精製して、表題の化合物を得た (8 mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.31 - 8.35 (1 H, m), 8.03 (1 H, d, J=7.94 Hz), 7.95 - 8.00 (3 H, m), 7.93 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.67 - 7.74 (3 H, m), 7.25 - 7.30 (2 H, m), 3.37 - 3.40 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 1.49 (6 H, d, J=7.02 Hz)。LC-MS 保持時間: 2.28 分; m/z (MH<sup>+</sup>): 456。LC データは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津 LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nm の検出波長にて SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B ~ 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B のグラジエント、グラジエント時間 2 分、ホールド時間 1 分、および分析時間 3 分を用いた (ここで、溶媒 A は 10% MeOH / 90% H<sub>2</sub>O / 0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒 B は 10% H<sub>2</sub>O / 90% MeOH / 0.1% トリフルオロ酢酸であった)。MS データは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC 用の Micromass Platform を用いて決定した。さらなる HPLC メソッド: 溶媒 A = 5% CH<sub>3</sub>CN / 95% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA, 溶媒 B = 95% CH<sub>3</sub>CN / 5% H<sub>2</sub>O / 0.1% TFA, 開始 %B = 10, 最終 %B = 100, グラジエント時間 = 15 分, 停止時間 = 18 分, 流速 = 1 ml/分。カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 14.30 分, 純度 = 94%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 12.50 分, 純度 = 93%。

10

20

【 0 1 3 0 】

【 化 7 0 】



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

30

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

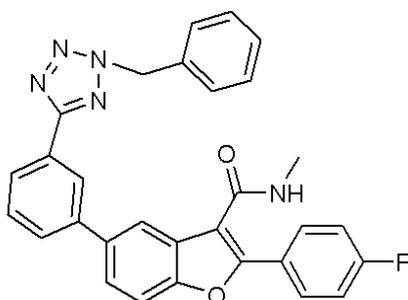
40

50

分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 13.46分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 12.27分, 純度 = 97%.

【 0 1 3 1 】

【化 7 1】



10

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

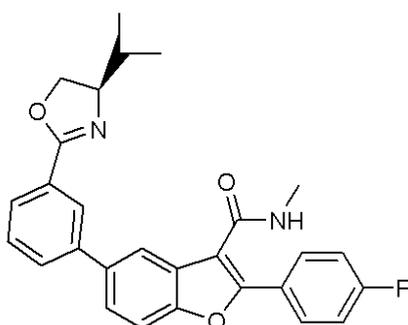
ベンジルブロミド(29  $\mu$ L, 0.242 mmol)を、DMF(1.2 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.121 mmol)および $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (26 mg, 0.242 mmol)の攪拌中の溶液に、100 にて加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮して、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(12 mg, 19%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.48 - 8.56 (1 H, m), 8.30 - 8.35 (1 H, m), 8.06 (1 H, d,  $J=7.63$  Hz), 7.98 - 8.03 (2 H, m), 7.90 - 7.93 (2 H, m), 7.78 - 7.83 (1 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.69 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.36 - 7.46 (7 H, m), 6.04 (2 H, s), 2.86 (3 H, d,  $J=4.58$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.78分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 504. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $\text{H}_2\text{O}$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $\text{CH}_3\text{CN}/95\%\text{H}_2\text{O}/0.1\%\text{TFA}$ , 溶媒B = 95% $\text{CH}_3\text{CN}/5\%\text{H}_2\text{O}/0.1\%\text{TFA}$ , 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 15.69分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 13.95分, 純度 = 98%.

20

30

【 0 1 3 2 】

【化 7 2】



40

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

50

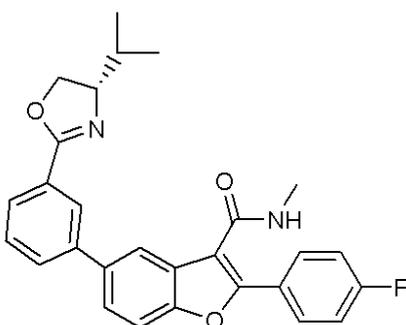
塩化亜鉛(8 mg, 0.054 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40 mg, 0.108 mmol)および(R)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(111 mg, 1.08 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを、200 で1時間のマイクロ波照射で、2回繰り返して処理した。該混合液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(13 mg, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.24 (1 H, s), 7.93 - 7.99 (2 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.55 Hz), 4.52 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.30 (1 H, t, J=8.09 Hz), 4.14 - 4.22 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 1.87 - 1.97 (1 H, m), 1.04 (3 H, d, J=7.02 Hz), 0.97 (3 H, d, J=6.71 Hz). LC-MS 保持時間 1.64分; m/z (MH<sup>+</sup>): 457. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 10.13分, 純度 = 95%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 10.58分, 純度 = 94%.

10

20

【 0 1 3 3 】

【 化 7 3 】



30

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

塩化亜鉛(8 mg, 0.054 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40 mg, 0.108 mmol)および(S)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(111 mg, 1.080 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを、200 でのマイクロ波照射で、1時間を2回繰り返して、処理した。該反応液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(9 mg, 17%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.24 (1 H, s), 7.93 - 7.99 (2 H, m), 7.89 - 7.93 (2 H, m), 7.86 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.63 - 7.69 (2 H, m), 7.56 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.70 Hz), 4.52 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.30 (1 H, t, J=8.09 Hz), 4.15 - 4.22 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 1.86 - 1.96 (1 H, m), 1.04 (3 H, d, J=6.71 Hz), 0.97 (3 H, d, J=6.71 Hz). LC-MS 保持時間: 1.63分; m/z (MH<sup>+</sup>): 457. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10% MeOH/9

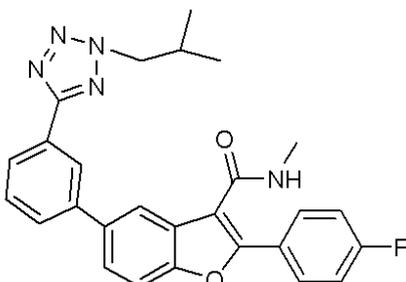
40

50

0% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド：溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 10.06分, 純度 = 95%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 10.53分, 純度 = 95%.

【 0 1 3 4 】

【 化 7 4 】



10

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

1-ブロモ-2-メチルプロパン(23 mg, 0.169 mmol)を、DMF(1 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(35 mg, 0.085 mmol)および $Na_2CO_3$ (18 mg, 0.169 mmol)の攪拌中の溶液に、100 にて加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮して、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された $H_2O/CH_3CN$ グラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(15 mg, 38%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.34 (1 H, s), 8.08 (1 H, d,  $J=7.63$  Hz), 7.99 - 8.04 (2 H, m), 7.87 - 7.94 (2 H, m), 7.79 - 7.84 (1 H, m), 7.73 - 7.78 (1 H, m), 7.70 (1 H, t,  $J=7.63$  Hz), 7.41 (2 H, t,  $J=8.70$  Hz), 4.62 (2 H, d,  $J=7.32$  Hz), 2.87 (3 H, d,  $J=4.27$  Hz), 2.31 - 2.39 (1 H, m), 0.95 (6 H, d,  $J=6.71$  Hz). LC-MS 保持時間: 2.09分;  $m/z$  ( $MH^+$ ): 470. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B ~ 0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド：溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 16.08分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 13.89分, 純度 = 99%.

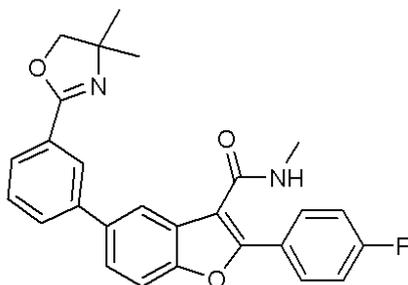
20

30

40

【 0 1 3 5 】

## 【化75】

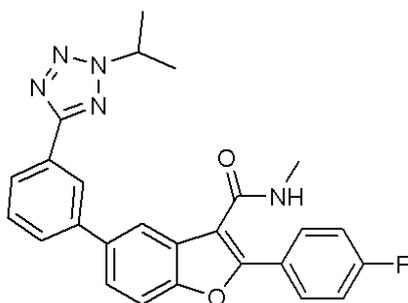


5-(3-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

塩化亜鉛(1 mg)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40 mg, 0.108 mmol)および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(10 mg, 0.108 mmol)の攪拌中の溶液に、130 °Cにて加えた。それを7日間攪拌した。~20%変換が認められた。さらなる量のZnCl(8 mg)および2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール(50 mg)を加え、該反応液を、マイクロ波において、200 °Cで1時間加熱した。該反応は、~50%進行した。該混合液を濃縮して、シリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキサン グラジエント, Rf ~.2 (50%EtOAc/ヘキサンにおいて)); λ<sub>max</sub> = 254 nmにて画分収集)で精製し、その後、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(7 mg, 14 %)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.97 (2 H, dd, J=8.09, 5.65 Hz), 7.93 (1 H, s), 7.88 (2 H, dd, J=11.44, 8.39 Hz), 7.68 (2 H, s), 7.57 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.27 (2 H, t, J=8.55 Hz), 4.25 (2 H, s), 2.99 (3 H, s), 1.42 (6 H, s)。 LC-MS 保持時間 1.60分; m/z (MH<sup>+</sup>): 443。 LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分。 カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 12.24分, 純度 = 95%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 10.02分, 純度 = 95%。 20 30

## 【0136】

## 【化76】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(2-イソプロピル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

2-ヨードプロパン(29 mg, 0.169 mmol)を、DMF(1 mL)中の5-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(35 mg, 50

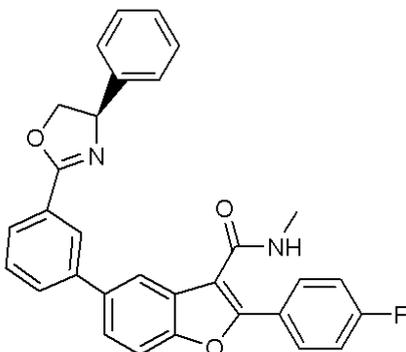
0.085 mmol) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (18 mg, 0.169 mmol) の攪拌中の溶液に、100 にて加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  グラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た (12 mg, 30%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 8.49 - 8.57 (1 H, m), 8.34 (1 H, s), 8.08 (1 H, d,  $J=7.32$  Hz), 7.99 - 8.05 (2 H, m), 7.87 - 7.94 (2 H, m), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 7.72 - 7.78 (1 H, m), 7.70 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.41 (2 H, t,  $J=8.70$  Hz), 5.17 - 5.27 (1 H, m), 2.87 (3 H, d,  $J=4.58$  Hz), 1.66 (6 H, d,  $J=6.71$  Hz). LC-MS 保持時間: 2.02分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 456. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10% MeOH/90%  $\text{H}_2\text{O}$ /0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%  $\text{H}_2\text{O}$ /90% MeOH/0.1% トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /95%  $\text{H}_2\text{O}$ /0.1% TFA, 溶媒B = 95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /5%  $\text{H}_2\text{O}$ /0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 15.35分, 純度 = 96%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , 保持時間 = 13.39分, 純度 = 97%.

10

20

【 0 1 3 7 】

【 化 7 7 】



30

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

塩化亜鉛 (8 mg, 0.054 mmol) を、 $\text{PhCl}$  (3 mL) 中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (40 mg, 0.108 mmol) および(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (148 mg, 1.080 mmol) の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを、200 で1時間のマイクロ波照射で、2回繰り返して処理した。該物質を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$  グラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た (7 mg, 13%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 8.33 (1 H, s), 7.94 - 8.00 (4 H, m), 7.91 (1 H, d,  $J=7.94$  Hz), 7.64 - 7.73 (2 H, m), 7.61 (1 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.32 - 7.42 (6 H, m), 7.26 (2 H, t,  $J=8.55$  Hz), 5.45 (1 H, t,  $J=9.16$  Hz), 4.94 (1 H, t,  $J=9.31$  Hz), 4.36 (1 H, t,  $J=8.24$  Hz), 2.97 (3 H, s). LC-MS 保持時間 1.75分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 491. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH/9

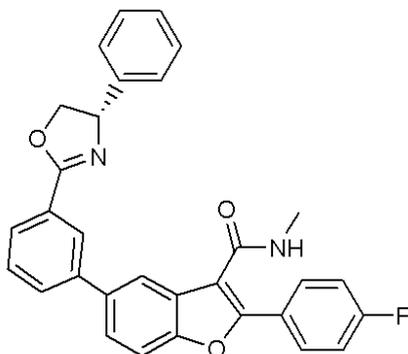
40

50

5% H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95% MeOH/5% H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm, 保持時間 = 18.32分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 18.11分, 純度 = 97%.

【0138】

【化78】



10

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

塩化亜鉛(9 mg, 0.067 mmol)を、PhCl(3 mL)中の5-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(50 mg, 0.135 mmol)および(S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(93 mg, 0.675 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを、200 で1時間のマイクロ波照射で、2回繰り返して処理した。該物質を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(16 mg, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.33 (1 H, s), 7.94 - 8.00 (4 H, m), 7.91 (1 H, d, J=7.94 Hz), 7.64 - 7.73 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.32 - 7.42 (6 H, m), 7.26 (2 H, t, J=8.55 Hz), 5.45 (1 H, t, J=9.16 Hz), 4.94 (1 H, t, J=9.31 Hz), 4.36 (1 H, t, J=8.24 Hz), 2.97 (3 H, s). LC-MS 保持時間 1.76分; m/z (MH<sup>+</sup>): 491. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、20nMの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH/95% H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 溶媒B = 95% MeOH/5% H<sub>2</sub>O/10 mM 炭酸水素アンモニウム, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C-18, 4.6 x 150 mm, 3 μm, 保持時間 = 18.32分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 18.10分, 純度 = 99%.

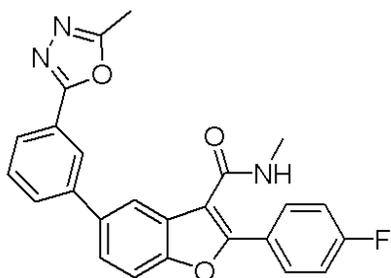
20

30

40

【0139】

## 【化79】

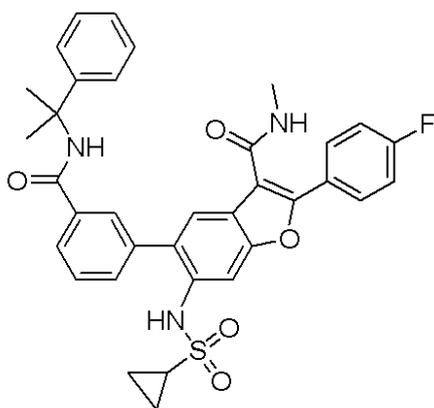


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

DIEA(50  $\mu$ L, 0.288 mmol)を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(6 mg, 4.79  $\mu$ mol)、-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(40 mg, 0.096 mmol)、3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル硼酸(29 mg, 0.144 mmol)に加えた。ジオキサン(1 mL)および水(200  $\mu$ L)を室温にて加えた。該反応液を90 まで終夜加熱した。該混合液を冷却し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(16 mg, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.24 (1 H, s), 7.98 - 8.05 (4 H, m), 7.93 (1 H, s), 7.79 - 7.83 (1 H, m), 7.68 - 7.76 (2 H, m), 7.41 (2 H, t, J=8.70 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz), 2.62 (3 H, s). LC-MS 保持時間: 1.41分; m/z (MH<sup>-</sup>): 426. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.96分, 純度 = 95%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.53分, 純度 = 94%. 20 30

## 【0140】

## 【化80】



6-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

シクロプロパンスルホニルクロリド(8  $\mu$ L, 0.058 mmol)を、攪拌中の6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(20 mg, 0.038 mmol) / ピリジン(.5 mL)溶液に、室温に 50

て加えた。それを2時間攪拌した。該混合液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(17 mg, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.41 (1 H, br. s.), 7.91 - 8.01 (3 H, m), 7.78 - 7.86 (2 H, m), 7.61 - 7.71 (2 H, m), 7.58 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.41 - 7.49 (2 H, m), 7.24 - 7.33 (4 H, m), 7.18 (1 H, t, J=6.87 Hz), 2.94 (3 H, s), 2.34 - 2.43 (1 H, m), 1.77 (6 H, s), 0.80 - 1.03 (4 H, m).

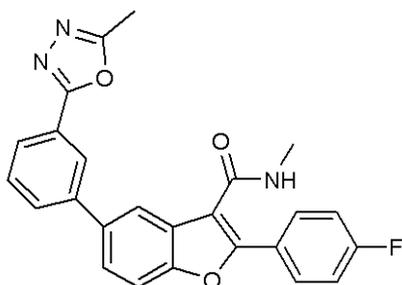
LC-MS 保持時間: 1.53分; m/z (MH<sup>+</sup>): 626. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 15.40分, 純度 = 99% ; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.65分, 純度 = 99%.

10

【 0 1 4 1 】

【 化 8 1 】

20



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

30

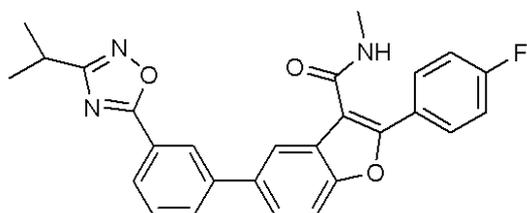
DIEA(50 μL, 0.288 mmol)を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(6 mg, 4.79 μmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(40 mg, 0.096 mmol)、3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニルボロン酸(29 mg, 0.144 mmol)に加えた。ジオキサン(799 μL)および水(160 μL)を室温にて加えた。該反応液を90 まで終夜加熱した。該混合液を冷却し、プレパラティブHPLCにより精製して、表題の化合物を得た(16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

40

50

【 0 1 4 2 】

【 化 8 2 】



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

10

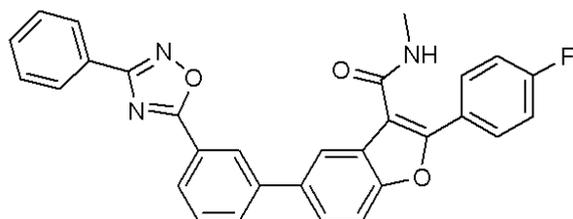
ナトリウムメトキシド(33 mg, 0.620 mmol)を、EtOH(2.5 mL)中のメチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(50 mg, 0.124 mmol)および(Z)-N'-ヒドロキシイソブチルイミドアミド(hydroxyisobutyrimidamide)(38 mg, 0.372 mmol)の攪拌中のスラリーに、室温にて加えた。該混合液を、160 °Cにて5分間、マイクロ波照射で処理した。該混合液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(11 mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.46 - 8.54 (1 H, m), 8.35 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, J=7.78 Hz), 7.97 - 8.08 (3 H, m), 7.92 - 7.97 (1 H, m), 7.73 - 7.84 (3 H, m), 7.40 (2 H, t, J=8.91 Hz), 3.12 - 3.23 (1 H, m), 2.87 (3 H, d, J=4.52 Hz), 1.36 (6 H, d, J=7.03 Hz)。LC-MS 保持時間: 1.80分; m/z (MH<sup>+</sup>): 456。LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B ~ 0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分。カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 16.33分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.72分, 純度 = 99%。

20

30

【 0 1 4 3 】

【 化 8 3 】



40

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

ナトリウムメトキシド(33 mg, 0.620 mmol)を、EtOH(2.5 mL)中のメチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(50 mg, 0.124 mmol)および(Z)-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(51 mg, 0.372 mmol)の攪拌中のスラリーに、室温にて加えた。該混合液を、160 °Cにて5分間、マイクロ波照射で処理した。該混合液を濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(8.7 mg, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.49 - 8.56 (1 H, m), 8.44 - 8.49 (1 H, m), 8

50

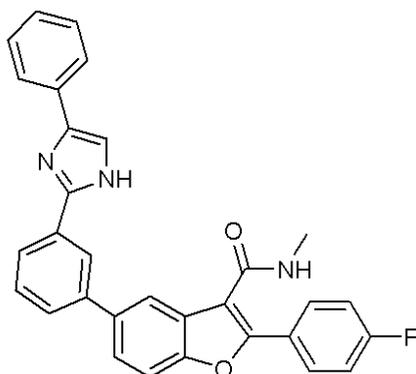
.19 - 8.25 (1 H, m), 8.13 - 8.18 (2 H, m), 8.07 - 8.12 (1 H, m), 8.00 - 8.07 (2 H, m), 7.98 (1 H, s), 7.76 - 7.86 (3 H, m), 7.59 - 7.68 (3 H, m), 7.41 (2 H, t, J=8.91 Hz), 2.88 (3 H, d, J=4.77 Hz). LC-MS 保持時間: 1.94分; m/z (MH<sup>+</sup>): 490.

LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95% H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% H<sub>2</sub>O/95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 17.39分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 14.58分, 純度 = 98%.

10

【0144】

【化84】



20

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

30

2-オキソ-2-フェニルアセトアルデヒド水和物(10 mg, 0.066 mmol) / MeOH(1 mL)を、MeOH(1 mL)中の2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-ホルミルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(20 mg, 0.054 mmol)および酢酸アンモニウム(25 mg, 0.324 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを終夜攪拌した。該反応液を、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(6.5 mg, 24%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.82 (1 H, br. s.), 8.51 - 8.58 (1 H, m), 8.35 (1 H, br. s.), 7.98 - 8.07 (3 H, m), 7.93 - 7.97 (1 H, m), 7.76 - 7.90 (4 H, m), 7.72 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.60 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.36 - 7.45 (4 H, m), 7.19 - 7.29 (1 H, m), 2.88 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH<sup>+</sup>): 488. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.54分, 純度 = 96%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6

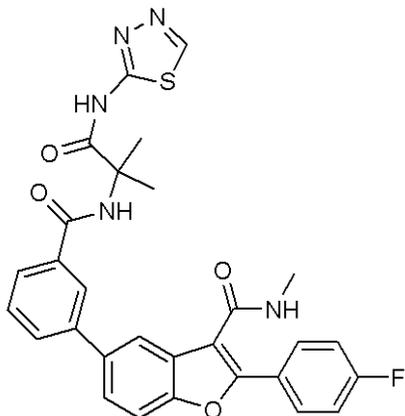
40

50

x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.41分, 純度 = 97% .

【 0 1 4 5 】

【 化 8 5 】



10

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

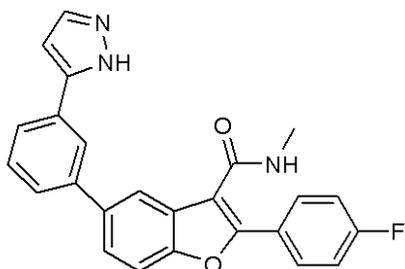
DIEA(44  $\mu$ L, 0.253 mmol)を、DMF(843  $\mu$ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(40 mg, 0.084 mmol)、1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(17.05 mg, 0.169 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。NaH(17 mg, 0.422 mmol)を加え、そして10分後に該スラリーは澄明な溶液になった。それを終夜攪拌した。該反応液を、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(22 mg, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.44 (1 H, br. s.), 9.14 (1 H, br. s.), 8.78 (1 H, br. s.), 8.47 - 8.57 (1 H, m), 8.30 (1 H, s), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.88 - 7.95 (3 H, m), 7.75 - 7.84 (2 H, m), 7.61 (1 H, t, J = 7.78 Hz), 7.41 (2 H, t), 2.86 (3 H, d, J = 4.88 Hz), 1.57 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH<sup>+</sup>): 488. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.23分, 純度 = 97% ; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.56分, 純度 = 96% .

20

30

【 0 1 4 6 】

【 化 8 6 】



40

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

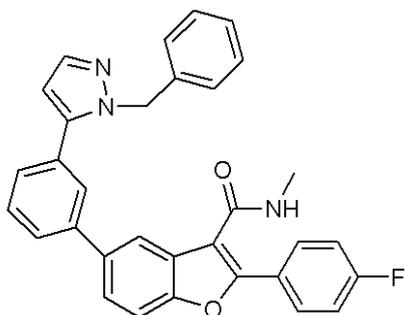
50

## -3-カルボキサミド

炭酸セシウム(234 mg, 0.719 mmol)を、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>(20.77 mg, 0.018 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(150 mg, 0.359 mmol)、5-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピラゾール(146 mg, 0.539 mmol)に加えた。ジオキサソ(3 mL)および水(599 μL)を室温にて加えた。該反応液を90 °Cまで終夜加熱した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、Et<sub>2</sub>Oを用いたトリチュレートにより精製して、表題の化合物を得た(140 mg, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.40 (1 H, br. s.), 12.91 (1 H, br. s.), 8.45 - 8.55 (1 H, m), 8.13 (1 H, s), 7.97 - 8.08 (2 H, m), 7.85 - 7.95 (1 H, m), 7.73 - 7.85 (4 H, m), 7.59 - 7.67 (1 H, m), 7.49 - 7.58 (1 H, m), 7.35 - 7.45 (2 H, m), 6.84 (1 H, br. s.), 2.87 (3 H, d, J=4.52 Hz). LC-MS 保持時間: 1.41分; m/z (MH<sup>+</sup>): 412. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.86分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.97分, 純度 = 99%.

【0147】

【化87】



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

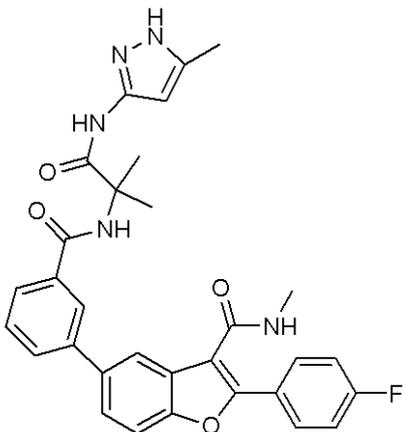
(プロモメチル)ベンゼン(17 mg, 0.097 mmol)を、DMF(486 μL)中のNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(11 mg, 0.097 mmol)および5-(3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(20 mg, 0.049 mmol)の攪拌中の溶液に、100 °Cにて加えた。それを終夜攪拌し、濾過し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(8.6 mg, 35%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.49 - 8.57 (1 H, m), 8.06 - 8.11 (1 H, m), 7.98 - 8.04 (2 H, m), 7.92 (1 H, d, J=2.44 Hz), 7.86 - 7.89 (1 H, m), 7.75 - 7.83 (2 H, m), 7.69 - 7.75 (1 H, m), 7.63 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.51 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.34 - 7.43 (4 H, m), 7.27 - 7.32 (3 H, m), 6.89 (1 H, d, J=2.44 Hz), 5.41 (2 H, s), 2.86 (3 H, d, J=4.58 Hz). LC-MS 保持時間: 2.00分; m/z (MH<sup>+</sup>): 502. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒B

のグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 15.47分, 純度 = 99% ; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.77分, 純度 = 100% .

【 0 1 4 8 】

10

【化 8 8】



20

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

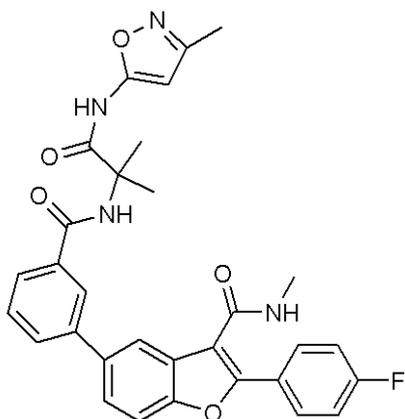
DIEA(28  $\mu$ L, 0.158 mmol)を、DMF(527  $\mu$ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該混合液をMeOHの滴下により処理し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2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

30

40

【 0 1 4 9 】

## 【化 8 9】



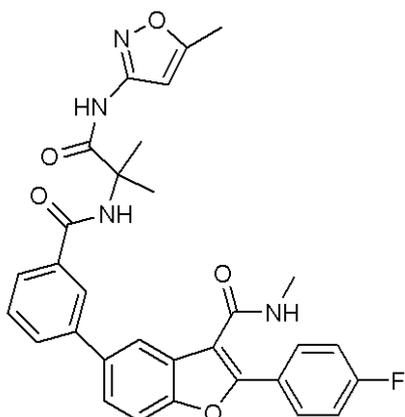
10

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

DIEA(28  $\mu$ L, 0.158 mmol)を、DMF(527  $\mu$ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、3-メチルイソキサゾール-5-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を  
 20 夜攪拌した。該混合液をMeOHの滴下により処理し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(3.3 mg, 11%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.18 - 8.24 (1 H, m), 7.93 - 8.00 (3 H, m), 7.84 - 7.91 (2 H, m), 7.65 - 7.74 (2 H, m), 7.58 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.23 - 7.31 (2 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.24 (3 H, s), 1.65 (6 H, s)。LC-MS 保持時間: 1.69分; m/z (MH<sup>+</sup>): 555。LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフル  
 30 フルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分。カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.09分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.18分, 純度 = 99%。

【 0 1 5 0】

## 【化 9 0】



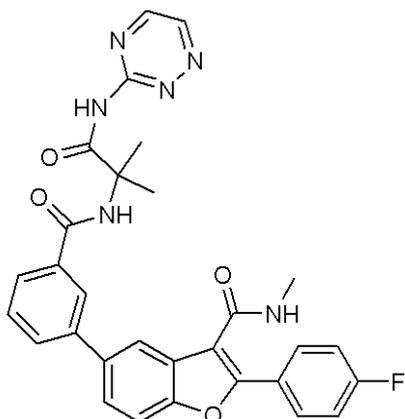
10

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

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

【 0 1 5 1】

## 【化 9 1】



10

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

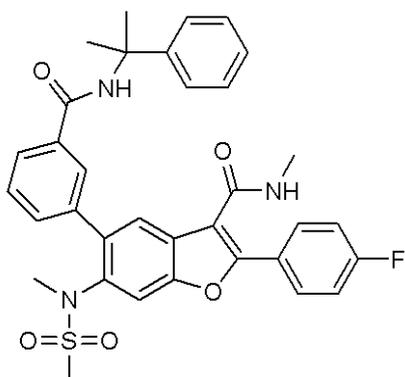
DIEA(28  $\mu$ L, 0.158 mmol)を、DMF(527  $\mu$ L)中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(25 mg, 0.053 mmol)、1,2,4-トリアジン-3-アミン(11 mg, 0.105 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを30分間攪拌した。NaH(11 mg, 0.263 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該混合液をMeOHの滴下により処理し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(7.4 mg, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.58 - 8.63 (1 H, m), 8.22 - 8.26 (1 H, m), 7.93 - 8.00 (3 H, m), 7.85 - 7.93 (2 H, m), 7.66 - 7.75 (2 H, m), 7.59 (1 H, t, J=7.63 Hz), 7.27 (2 H, t, J=8.85 Hz), 2.98 (3 H, s), 1.72 (6 H, s)。LC-MS 保持時間: 1.56分; m/z (MH<sup>+</sup>): 553。LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100%溶媒A/0%溶媒B~0%溶媒A/100%溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分。カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.65分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.58分, 純度 = 97%。

20

30

## 【 0 1 5 2 】

## 【化 9 2】



40

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

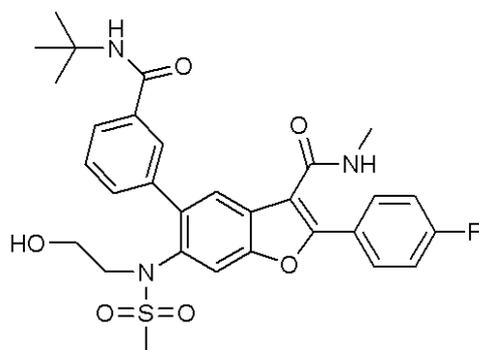
50

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

塩化オキサリル(22  $\mu\text{L}$ , 0.250 mmol)を、攪拌中の2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-メチルメチルスルホンアミド)-5-(3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボン酸(50 mg, 0.083 mmol) / DCE(832  $\mu\text{L}$ )溶液に、室温にて加えた。DMF(3  $\mu\text{L}$ , 0.042 mmol)を加えた。該混合液を30分間攪拌し、濃縮し、THFで希釈した。DIEA(59  $\mu\text{L}$ , 0.333 mmol)およびメタンアミン(208  $\mu\text{L}$ , 0.416 mmol, 2M / THF)を加えた。それを終夜攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、および飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(11 mg, 20%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) d ppm 8.46 - 8.56 (1 H, m), 8.36 (1 H, s), 7.97 - 8.05 (3 H, m), 7.94 (1 H, s), 7.86 (1 H, d,  $J=7.78$  Hz), 7.59 - 7.67 (2 H, m), 7.53 (1 H, t,  $J=7.65$  Hz), 7.35 - 7.42 (4 H, m), 7.29 (2 H, t,  $J=7.78$  Hz), 7.17 (1 H, t,  $J=7.28$  Hz), 3.06 (3 H, s), 3.01 (3 H, s), 2.82 (3 H, d,  $J=4.52$  Hz), 1.69 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.51分;  $m/z$  ( $\text{MH}^+$ ): 614. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル/95%  $\text{H}_2\text{O}$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%  $\text{H}_2\text{O}$ /95% アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /95%  $\text{H}_2\text{O}$ /0.1% TFA, 溶媒B = 95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /5%  $\text{H}_2\text{O}$ /0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.89分, 純度 = 92%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.11分, 純度 = 91%.

【 0 1 5 3 】

【 化 9 3 】



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

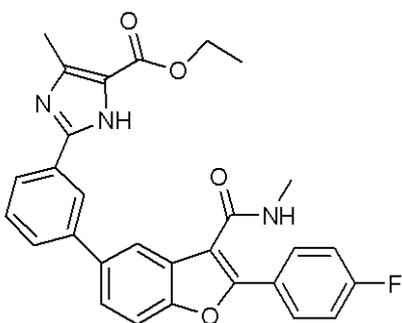
Tert-ブチルアミン(21  $\mu\text{L}$ , 0.195 mmol)を、DMF(780  $\mu\text{L}$ )中のHATU(45 mg, 0.117 mmol)、DIEA(41  $\mu\text{L}$ , 0.234 mmol)、および3-(6-(N-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)メチルスルホンアミド)-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.078 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、および飽和 $\text{NaCl}$ で洗浄した。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化された $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ グラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(11 mg, 23%)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) d ppm 8.04 (1 H, br. s.), 7.94 - 8.02 (2 H, m), 7.77 - 7.86 (2 H, m), 7.66 - 7.73 (2 H, m), 7.49 - 7.59 (2 H, m), 7.24 - 7.34 (2 H, m), 3.56 - 3.66 (1 H, m), 3.35 - 3.43 (2 H, m), 3.27 (

3 H, s), 2.94 (3 H, s), 2.78 - 2.87 (1 H, m), 1.47 (9 H, s). LC-MS 保持時間: 1.57分; m/z (MH<sup>+</sup>): 582. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.88分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 10.27分, 純度 = 96%.

10

【0154】

【化94】



20

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

炭酸セシウム(234 mg, 0.719 mmol)を、 $Pd(Ph_3P)_4$ (27.7 mg, 0.024 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(200 mg, 0.479 mmol)、エチル 4-メチル-2-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート(171 mg, 0.479 mmol)に加えた。ジオキササン(4 mL)および水(800  $\mu$ L)を室温にて加えた。該反応液を90

まで終夜加熱した。該混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 、および飽和 $NaCl$ で洗浄した。有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(Biotage, EtOAc/ヘキササン グラジエント, = 254 nmにて画分収集)で精製して、表題の化合物を得た(6.8 mg, 3%)。

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 13.16 (0.34 H, s), 12.96 (0.66 H, s), 8.54 (1 H, q,  $J=4.48$  Hz), 8.50 (0.32 H, s), 8.24 (0.68 H, s), 8.10 (0.31 H, d,  $J=7.93$  Hz), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.89 - 7.97 (2 H, m), 7.79 - 7.84 (1.35 H, m), 7.70 - 7.79 (2 H, m), 7.54 - 7.63 (1 H, m), 7.37 - 7.44 (2 H, m), 4.33 (0.65 H, q,  $J=7.22$  Hz), 4.25 (1.42 H, q,  $J=7.22$  Hz), 2.87 (3 H, d,  $J=4.88$  Hz), 2.55 (2 H, s), 2.45 (1 H, s), 1.34 (1 H, t,  $J=7.02$  Hz), 1.31 (2 H, t,  $J=7.17$  Hz). LC-MS 保持時間: 1.46分; m/z (MH<sup>+</sup>): 498. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。

MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150

30

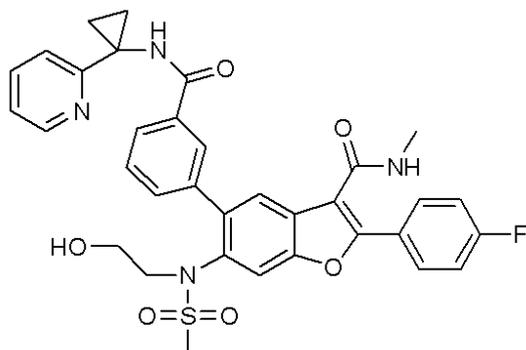
40

50

mm, 3.5 mm, 保持時間 = 9.90分, 純度 = 99% .

【 0 1 5 5 】

【 化 9 5 】



10

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

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

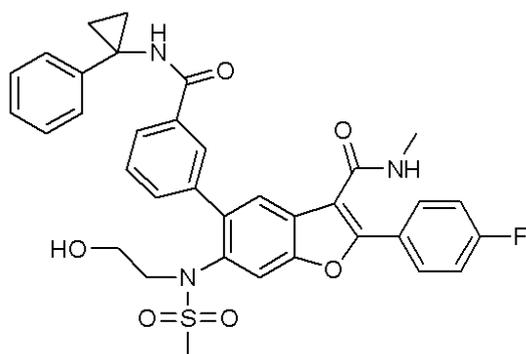
20

30

40

【 0 1 5 6 】

## 【化96】



10

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

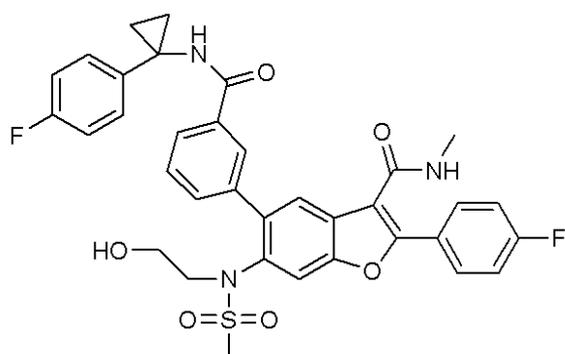
20

30

40

## 【0157】

## 【化97】



50

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

1-(4-フルオロフェニル)シクロプロパンアミン塩酸塩(22 mg, 0.114 mmol)を、DMF(950  $\mu$ L)中のHATU(54 mg, 0.142 mmol)、DIEA(50  $\mu$ L, 0.285 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.095 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、  
表題の化合物を得た(30 mg, 47%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 9.14 (1 H, s), 8.49 - 8.55 (1 H, m), 7.99 - 8.04 (2 H, m), 7.97 - 7.98 (1 H, m), 7.95 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.78 (1 H, d, J=7.93 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.53 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.39 - 7.45 (2 H, m), 7.22 - 7.32 (2 H, m), 7.05 - 7.13 (2 H, m), 4.90 (1 H, t, J=5.04 Hz), 3.50 - 3.58 (1 H, m), 3.24 - 3.28 (1 H, m), 3.20 (3 H, s), 2.93 (2 H, br. s.), 2.81 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.25 (4 H, d, J=9.77 Hz). LC-MS 保持時間: 1.60分; m/z (MH<sup>+</sup>): 660. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50 mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95%H<sub>2</sub>O/10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5%H<sub>2</sub>O/95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.49分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.04分, 純度 = 99%.

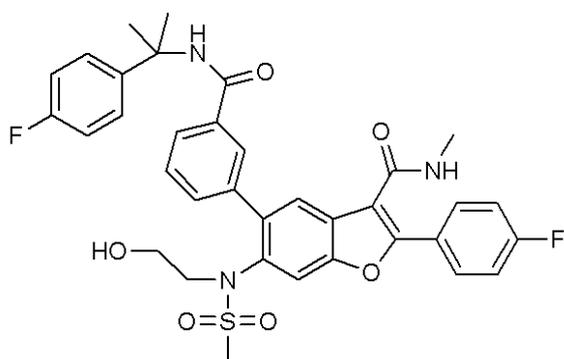
10

20

【 0 1 5 8 】

【 化 9 8 】

30



40

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

2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-アミン(18 mg, 0.114 mmol)を、DMF(950  $\mu$ L)中のHATU(54 mg, 0.142 mmol)、DIEA(50  $\mu$ L, 0.285 mmol)、および2-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-アミン(18 mg, 0.114 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(18 mg, 28%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 8.50 - 8.56 (1 H, m), 8.

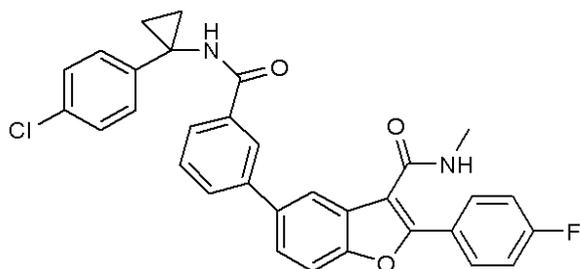
50

31 (1 H, s), 7.98 - 8.05 (3 H, m), 7.96 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.73 (1 H, d, J=7.63 Hz), 7.62 (1 H, s), 7.53 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.38 - 7.47 (4 H, m), 7.09 (2 H, t, J=8.85 Hz), 4.90 (1 H, t, J=5.19 Hz), 3.50 - 3.58 (1 H, m), 3.26 - 3.29 (1 H, m), 3.23 (3 H, s), 2.87 - 2.93 (2 H, m), 2.82 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.67 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.66分; m/z (MH<sup>+</sup>): 662. LCデータは、Waters XBridge 5u C18 4.6x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10 mM酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10 mM酢酸アンモニウムであった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% $CH_3CN$ /95% $H_2O$ /0.1%TFA, 溶媒B = 95% $CH_3CN$ /5% $H_2O$ /0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 12.11分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 11.48分, 純度 = 100%.

10

【 0 1 5 9 】

【 化 9 9 】



20

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

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

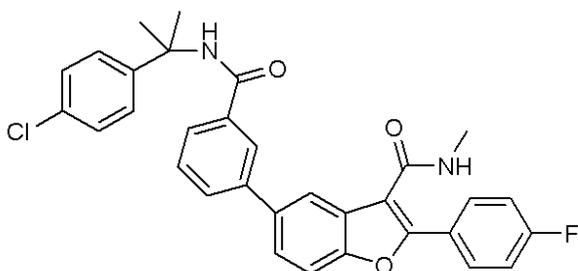
30

40

50

【 0 1 6 0 】

【 化 1 0 0 】



10

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

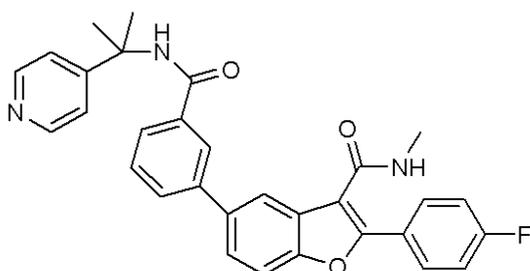
2-(4-クロロフェニル)プロパン-2-アミン(21 mg, 0.123 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、DIEA(54  $\mu$ L, 0.308 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該混合液を、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>、および飽和NaClで洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、C18 カラムでのプレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(32 mg, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 8.64 (1 H, s), 8.47 - 8.55 (1 H, m), 8.14 (1 H, s), 7.99 - 8.04 (2 H, m), 7.92 (1 H, s), 7.74 - 7.89 (4 H, m), 7.57 (1 H, t, J=7.78 Hz), 7.37 - 7.45 (4 H, m), 7.34 (2 H, d, J=8.85 Hz), 2.87 (3 H, d, J=4.58 Hz), 1.69 (6 H, s). LC-MS 保持時間: 1.95分; m/z (MH<sup>+</sup>): 541. LCデータは、Phenomenex-Luna 10u C18 3.0x50mm カラムを備えた島津LC-10AS 液体クロマトグラフにおいて、220nmの検出波長にてSPD-10AV UV-Vis検出器を用いて、記録した。該溶出条件は、流速 5 ml/分、100% 溶媒A/0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A/100% 溶媒Bのグラジエント、グラジエント時間 2分、ホールド時間 1分、および分析時間 3分を用いた(ここで、溶媒Aは10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% トリフルオロ酢酸であった)。MSデータは、エレクトロスプレーモードにおいて、LC用のMicromass Platformを用いて決定した。さらなるHPLCメソッド: 溶媒A = 5% CH<sub>3</sub>CN/95% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 溶媒B = 95% CH<sub>3</sub>CN/5% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 5.18分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 4.6 x 150 mm, 3.5 mm, 保持時間 = 13.66分, 純度 = 99%.

20

30

【 0 1 6 1 】

【 化 1 0 1 】



40

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

2-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-アミン 二塩酸塩(26 mg, 0.123 mmol)を、DMF(1 mL)中のHATU(59 mg, 0.154 mmol)、DIEA(54  $\mu$ L, 0.308 mmol)、および3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(40 mg, 0.103 mmol)の攪拌中の溶液に、室温にて加えた。それを1時間攪拌した。該反応液を、C18 カラムでの

50

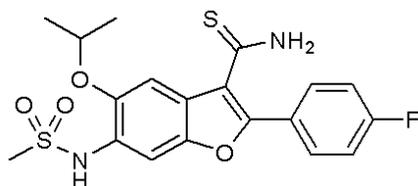
プレパラティブ逆相HPLCにより、適切に緩衝化されたH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CNグラジエントを用いて精製し、濃縮して、表題の化合物を得た(15 mg, 27%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.73 (1 H, s), 8.50 - 8.55 (1 H, m), 8.48 (2 H, dd, J=4.58, 1.53 Hz), 8.16 (1 H, s), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.91 - 7.94 (1 H, m), 7.88 (1 H, d, J=7.63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

10

【 0 1 6 2 】

【 化 1 0 2 】

20



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

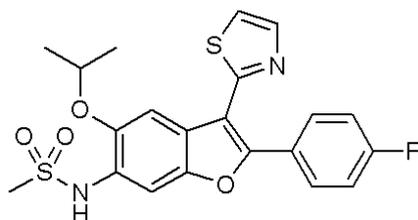
反応は2つのバッチで行い、合わせて、ワークアップした。第1バッチにおいては、ローソン試薬(27 mg, 0.067 mmol)を、2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(35 mg, 0.086 mmol) / THF(1.2 mL)溶液に加えた。該反応液を室温で2時間攪拌し、その後さらなるローソン試薬(8 mg, 0.020 mmol)を加えた。第2バッチにおいては、ローソン試薬(129 mg, 0.32 mmol)を2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキ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

30

40

【 0 1 6 3 】

## 【化103】

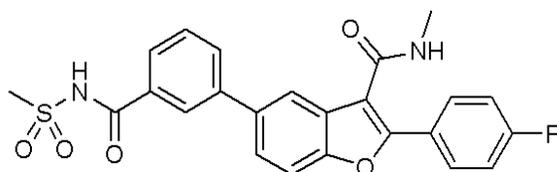


## N-(2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-3-(チアゾール-2-イル)ベンゾフラン-6-イル)メタンスルホンアミド

クロロアセトアルデヒド(50%水溶液, 100  $\mu$ L, 0.79 mmol)を、攪拌した、該中間体 2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロポキシ-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボチオアミド(48 mg, 0.11 mmol) / エタノール(1.5 mL)溶液に加え、該反応液を還流した(100  $^{\circ}$ C油浴温度)。4時間後、さらなるクロロアセトアルデヒド溶液(200  $\mu$ L, 1.6 mmol)を加え、終夜、加熱を続けた。該反応液を室温まで冷却し、EtOAc(75 mL)で希釈し、水(10 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2 x 5 mL)、および食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の油状物を得た。該残渣をシリカゲル(Biotage 12+M カラム, グラジエント溶出 20カラム容積にわたる10% ~ 40%EtOAc/ヘキサン,  $\lambda$  = 320 nmにて画分収集)で精製して、無色の油状物, 38 mg(75%収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 7.96 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 7.73 - 7.86 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.37 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 4.73 (spt, J = 6.04 Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 1.40 (d, J = 5.86 Hz, 7 H). Et<sub>2</sub>O/ヘキサンからの沈殿により分析的に純粋なサンプルを得て(黄色の沈殿物を得て)、それをEt<sub>2</sub>Oでトリチュレートし、風乾させた。LC/MSは、島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters Micromassを用いて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%NH<sub>4</sub>OAc, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%NH<sub>4</sub>OAc, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5  $\mu$ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.69分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 447. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmでのUV検出)を用いて、実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 14.74分, 純度 = 97%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5  $\mu$ m, 保持時間 = 12.86分, 純度 = 98%.

## 【0164】

## 【化104】



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

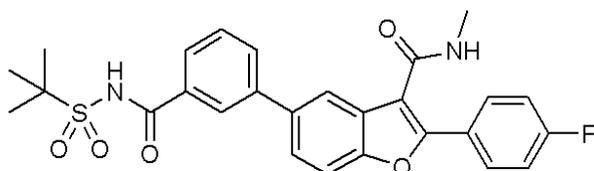
攪拌子を有する1ドラムのバイアルにおいて、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(35 mg, 0.090 mmol)、DMAP(33 mg, 0.27 mmol)、EDC塩酸塩(26 mg, 0.14 mmol)、およびメタンスルホンアミド(25 mg, 0.26 mmol)を合わせた。DMF(0.5 mL)を加え、該バイアルの蓋をして、該反応液を室温で終夜攪拌した。該反応液を濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して、30 mg(72%収率)の表題の化合物を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.36 (br. s., 1 H) 8.53 (d, J = 4.58 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.97 - 8.05 (m, 2 H) 7.84 - 7.96 (m, 3 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 1 H) 7.56 (t, J = 7.78 Hz, 1 H)

) 7.40 (t, J=8.85 Hz, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 2.86 (d, J = 4.58 Hz, 3 H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters Micromassを用いて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.56分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 467. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いて実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>OH/95%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>OH/5%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 11.93分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 13.97分, 純度 = 99%.

10

【 0 1 6 5 】

【 化 1 0 5 】



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

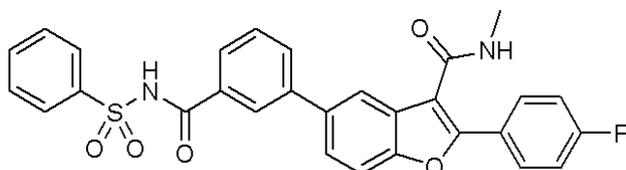
20

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

30

【 0 1 6 6 】

【 化 1 0 6 】



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

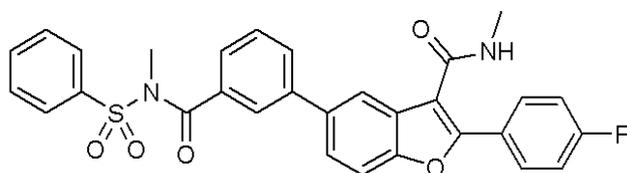
攪拌子を有する1ドラムのバイアルにおいて、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸 (35 mg, 0.090 mmol)、DMAP (33 mg, 0.27 mmol)

40

1)、EDC塩酸塩(26 mg, 0.14 mmol)、およびベンゼンスルホンアミド(43 mg, 0.27 mmol)を合わせた。1,2-ジクロロエタン(1 mL)およびDMF(0.3 mL)を加え、該バイアルの蓋をし、該懸濁液を室温で終夜撹拌した(その間に該固形物は溶解した)。該反応液を濃縮し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して、32 mg(67%収率)の表題の化合物を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 12.78 (br. s., 1 H) 8.52 (q, J = 4.48 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.97 - 8.06 (m, 4 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 7.85 (d, J = 7.94 Hz, 1 H) 7.74 - 7.81 (m, 2 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.63 (t, J = 7.63 Hz, 2 H) 7.58 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmでUV検出)およびWaters Micromassを用いて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.77分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 529. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いて実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>OH/95%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>OH/5%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 15.70分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 14.90分, 純度 = 99%.

10

【0167】



20

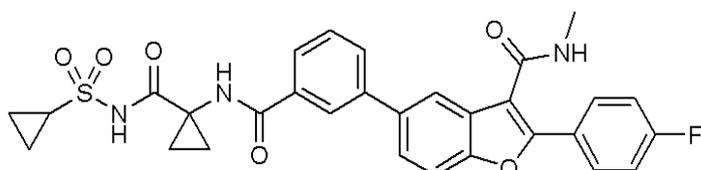
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(メチル(フェニルスルホニル)カルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

30

40

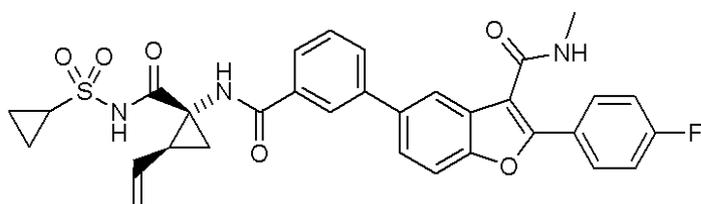
【0168】



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

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

【0169】



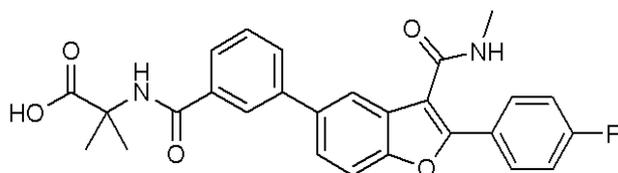
5-(3-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

7 mL シンチレーションバイアルにおいて、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(30 mg, 0.077 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホネート(30 mg, 0.075 mmol)、およびHATU(40 mg, 0.10 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(0.1 mL, 0.57 mmol)を加え、該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で45分間攪拌した。該反応液をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、画分を集めてspeedvacにおいて濃縮して、表題の化合物(25 mg, 54%収率)を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.01 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.88 (dd, J = 8.85, 5.19 Hz, 2 H) 7.80 (d, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.74 (d, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.52 (s, 2 H) 7.48 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, J = 8.55 Hz, 2 H) 6.00 (d, J = 3.97 Hz, 1 H) 5.61 - 5.73 (m, 1 H) 5.39 (d, J = 17.09 Hz, 1 H) 5.20 (d, J = 10.99 Hz, 1 H) 3.02 (d, J = 4.88 Hz, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.34 (q

, J = 8.44 Hz, 1 H) 2.05 - 2.09 (m, 1 H) 1.49 (dd, J = 9.31, 5.95 Hz, 1 H) 1.41 (dd, J = 5.80, 4.58 Hz, 1 H) 1.30 - 1.35 (m, 1 H) 1.22 - 1.30 (m, 1 H) 1.04 - 1.12 (m, 1 H) 0.96 - 1.04 (m, 1 H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters Micromassを用いて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.73分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 602. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いて実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>OH/95%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>OH/5%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Phenomenex Gemini C18, 4.6 mm, 3 μm, 保持時間 = 16.26分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 保持時間 = 15.28分, 純度 = 100%.

10

【 0 1 7 0 】



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

20

HATU(450 mg, 1.18 mmol)を、DCE(10 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(400 mg, 1.03 mmol)、メチル 2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩(180 mg, 1.17 mmol)、およびDIPEA(0.6 mL, 3.4 mmol)の懸濁液に加えた。5分後、該固形物は溶解していなかった。DMF(0.5 mL)を加え、該懸濁液を室温で終夜攪拌し続けた。その後、該反応液を濃縮して、濃い懸濁液を得た(濃縮後にDMFが残存していた)。水およびEt<sub>2</sub>Oを加え、微細な灰色の懸濁液になるまで該フラスコを回転させた。該沈殿物を濾過により集め、1 N HCl、水およびエーテルですすぎ、風乾させて50 mg(110%収率)の表題の化合物を灰色の固形物として得た。LC/MSを、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassにおいて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.49分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 489.

30

攪拌子を有する20 mL シンチレーションバイアルにおいて、MeOH(7 mL)/H<sub>2</sub>O(2.1 mL)中の上記からのクルードなエステル(~0.1 mmol)の懸濁液に、10 N NaOH溶液(0.4 mL, 4.00 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、室温で終夜攪拌した後、8 mLの1 N HClに注ぎ入れることによりクエンチした。白色の沈殿物が形成された。該懸濁液をEtOAcで抽出し、不溶性の灰色の固形物を濾過により集め、風乾させた(61 mg)。有機相を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の粉末を得た。これをEt<sub>2</sub>Oでトリチュレートし、濾過により集めて、360 mgの白色の粉末を得た。LC/MSによると両方のクロップの沈殿物は同一であり、合わせて、421 mg(86% 2工程で)の表題の化合物をオフホワイト色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 8.59 (s, 1 H) 8.50 (d, J = 3.29 Hz, 1 H) 8.10 - 8.16 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 3 H) 7.83 (dd, J = 12.99, 7.87 Hz, 2 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H) 7.56 (t, J = 7.68 Hz, 1 H) 7.27 (t, J = 8.78 Hz, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 3 H) 1.62 (s, 6 H). LC/MSを、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassにおいて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.06分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 475. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いて実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10

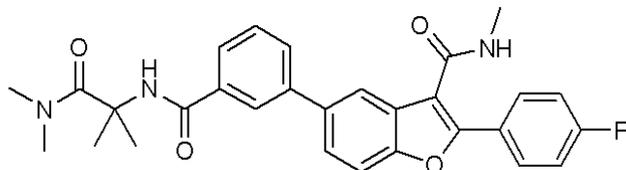
40

50

、最終%B = 100、グラジエント時間 = 15分、停止時間 = 18分、流速 = 1 ml/分。カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.91分, 純度 = 98%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.21分, 純度 = 98%。

【0171】

【化107】



10

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

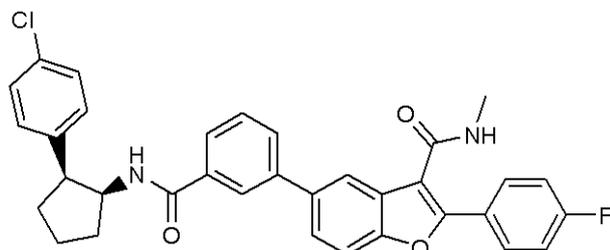
ジメチルアミン/THF(2 mol, 0.10 mL, 0.20 mmol)溶液を、1ドラムのバイアル中の2-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンズアミド)-2-メチルプロパン酸(17 mg, 0.036 mmol)およびHATU(15 mg, 0.039 mmol)に加えた。DMF(0.3 mL)を加え、該バイアルの蓋をし、該均一な溶液を室温で1時間攪拌し、その後DIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)を加えた。攪拌を3時間続けた後、該反応液を濾過し、そのままプレパラティブHPLCにより精製した。画分を集めて濃縮して、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

20

30

【0172】

【化108】



40

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

1ドラムのバイアルにおいて、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)、シス-2-(4-クロロフェニル)シクロペンタンアミン(14 mg, 0.072 mmol)、およびHATU(31 mg, 0.082 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)加え、該バイアルの蓋をし、室温で2時間攪拌した後、MeOHで希釈し、濾過し、そのままプレパラティブHPLCにより精製した。濃縮して、表題の化合物(15 mg, 52%収率)を綿毛状の白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.47 - 8.59 (m, 1 H) 8.06 (d, J = 8.85 Hz, 1 H) 7.97 - 8.03 (m, 2

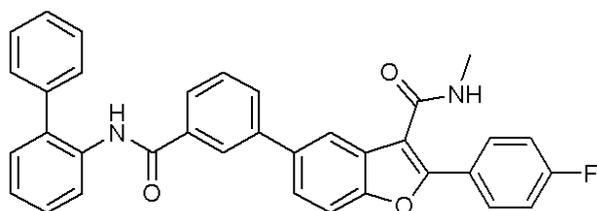
50

H) 7.86 (d, J = 1.83 Hz, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 2 H) 7.68 (s, 1 H) 7.65 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H) 7.27 (s, 4 H) 4.60 - 4.71 (m, J = 7.67, 7.67, 7.55, 7.32 Hz, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 1 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H) 1.99 - 2.15 (m, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 1.72 - 1.82 (m, 1 H) 1.57 - 1.71 (m, 1 H). LC/MSを、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassにおいて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 2.02分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 567. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 15.42分, 純度 = 98%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.74分, 純度 = 97%.

10

【 0 1 7 3 】

【 化 1 0 9 】



20

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

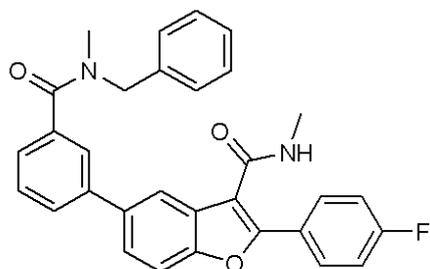
1ドラムのパリアルにおいて、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(30 mg, 0.077 mmol)、2-(2-(2-biphenyl-2-ylcarbamoyl)phenyl)acetamide(17 mg, 0.10 mmol)、およびHATU(40 mg, 0.105 mmol)を合わせた。DMF(0.4 mL)およびDIPEA(50 μL, 0.29 mmol)を加え、該パリアルの蓋をし、室温で終夜撹拌した後、MeOHで希釈し、濾過し、そのままプレパラティブHPLCにより精製した。濃縮して、表題の化合物(17 mg, 41%収率)を綿毛状の白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 9.96 (s, 1 H) 8.53 (q, J = 4.58 Hz, 1 H) 7.96 - 8.06 (m, 3 H) 7.85 - 7.91 (m, 2 H) 7.80 (d, J = 8.55 Hz, 1 H) 7.77 (d, J = 7.32 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.57 - 7.61 (m, 1 H) 7.56 (d, J = 6.10 Hz, 1 H) 7.48 (d, J = 7.32 Hz, 2 H) 7.36 - 7.46 (m, 7 H) 7.31 (t, J = 7.48 Hz, 1 H) 2.87 (d, J = 4.88 Hz, 3 H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters Micromassを用いて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 2.02分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 541. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 15.37分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.75分, 純度 = 100%.

30

40

【 0 1 7 4 】

## 【化 1 1 0】



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

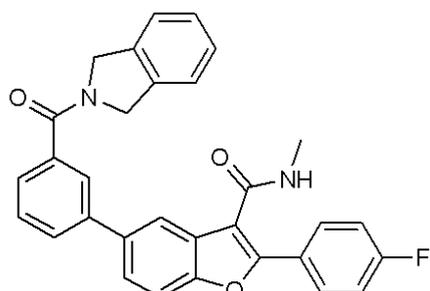
DIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)およびN-メチルベンジルアミン(20  $\mu$ L, 0.16 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)およびHATU(25 mg, 0.066 mmol)の攪拌した懸濁液に加え、該反応液を室温で終夜攪拌した。その後、該反応液をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して、表題の化合物を黄褐色の粉末として得た(12 mg, 47%収率)。 $^1\text{H NMR}$  (500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

20

## 【 0 1 7 5】

30

## 【化 1 1 1】



## 2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソインドリン-2-カルボニル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

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

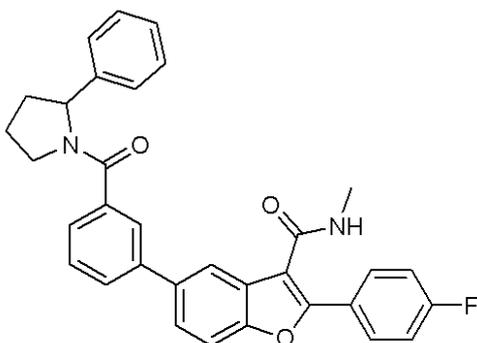
50

,  $J = 4.88$  Hz, 3 H). LC/MSを、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassにおいて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 3分, 停止時間 = 4分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 2.48分, (ES+)  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) = 491. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.81分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.81分, 純度 = 100%.

【 0 1 7 6 】

10

【 化 1 1 2 】



20

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

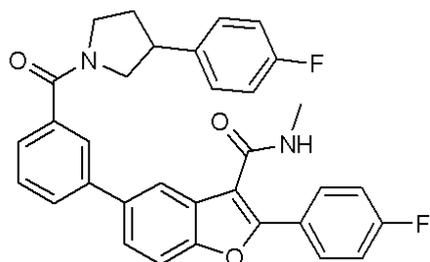
2-フェニルピロリジン (20 mg, 0.14 mmol) を、DMF (0.5 mL) 中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸 (20 mg, 0.051 mmol)、HATU (25 mg, 0.066 mmol)、およびDIPEA (50 μL, 0.29 mmol) の攪拌した懸濁液に加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。次いで、該反応液をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。濃縮して、表題の化合物 (21 mg, 78% 収率) を薄ピンク色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (~3:2比のアミド回転異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.44 - 8.56 (m, 1 H) 7.96 - 8.07 (m, 2 H) 7.74 - 7.89 (m, 3 H) 7.56 - 7.67 (m, 2 H) 7.30 - 7.45 (m, 5.4 H) 7.16 - 7.29 (m, 2.6 H) 7.09 (d,  $J = 7.02$  Hz, 1 H) 5.19 (t,  $J = 6.71$  Hz, 0.6 H) 4.98 (d,  $J = 6.41$  Hz, 0.4 H) 3.75 - 3.92 (m, 1.4 H) 3.53 - 3.64 (m, 0.6 H) 2.87 (m, 3 H) 2.40 (dd,  $J = 12.36, 6.56$  Hz, 0.6 H) 2.30 - 2.38 (m, 0.4 H) 1.73 - 1.92 (m, 3 H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmでUV検出) およびWaters Micromassを用いて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 3分, 停止時間 = 4分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5 μm 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.86分, (ES+)  $m/z$  (MH<sup>+</sup>) = 519. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.38分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 3.5 μm 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.01分, 純度 = 99%.

30

40

【 0 1 7 7 】

## 【化 1 1 3】

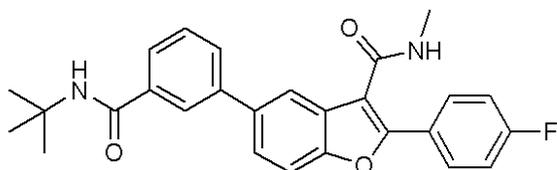


## 2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン塩酸塩(25 mg, 0.12 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(20 mg, 0.051 mmol)、HATU(25 mg, 0.066 mmol)、およびDIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)の攪拌した懸濁液に加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した後、MeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。濃縮して、表題の化合物(22 mg, 79%収率)をピンク色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (~1:1比のアミド回転異性体, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.44 - 8.54 (m, 1 H) 7.98 - 8.06 (m, 2 H) 7.66 - 7.91 (m, 5 H) 7.52 - 7.61 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 3 H) 7.33 (dd, J = 8.55, 5.49 Hz, 1 H) 7.18 (t, J = 8.85 Hz, 1 H) 7.12 (t, J = 8.85 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J = 11.14, 7.17 Hz, 0.5 H) 3.72 - 3.82 (m, 1.5 H) 3.56 - 3.69 (m, 1.5 H) 3.36 - 3.55 (m, 1.5 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 1.5 H) 2.84 (d, J = 4.58 Hz, 1.5 H) 2.27 - 2.34 (m, 0.5 H) 2.24 (dd, J = 6.56, 3.51 Hz, 0.5 H) 2.04 - 2.12 (m, 0.5 H) 2.00 (dd, J = 19.84, 10.38 Hz, 0.5 H). LC/MSを、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassにおいて実施した。LC/MSメソッド: 溶媒A = 10%CH<sub>3</sub>CN/90%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 90%CH<sub>3</sub>CN/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 3分, 停止時間 = 4分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Sunfire C18 5  $\mu$ m 4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.89分, (ES+) m/z (MH<sup>+</sup>) = 537. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.43分, 純度 = 99%; カラム: Waters Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.18分, 純度 = 99%.

## 【0 1 7 8】

## 【化 1 1 4】



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

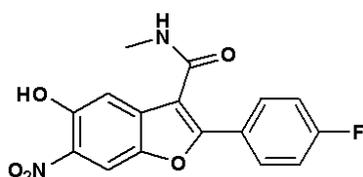
DIPEA(50  $\mu$ L, 0.29 mmol)を、DMF(0.5 mL)中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(50 mg, 0.13 mmol)およびHATU(60 mg, 0.16 mmol)の懸濁液に加えた。該固形物を5分かけて溶解させた後、tert-ブチルアミン(20  $\mu$ L, 0.19 mmol)を加えた。該溶液を室温で1時間攪拌し、その後、CH<sub>3</sub>CN(1 mL)で希釈し、濾過し、プレパラティブHPLCにより精製し、濃縮し、週末にかけて40  $^{\circ}$ Cにて真空オーブンで乾燥させて、表題の化合物(39 mg, 69%収率)を白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.53 (q, J = 4.37 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.01 (dd, J = 8.24, 5.80 Hz, 2 H) 7.92 (d, J = 7.93 Hz, 2 H) 7.84 (d, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H) 7.55 (t, J = 7.63 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J = 11.14, 7.17 Hz, 0.5 H) 3.72 - 3.82 (m, 1.5 H) 3.56 - 3.69 (m, 1.5 H) 3.36 - 3.55 (m, 1.5 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 1.5 H) 2.84 (d, J = 4.58 Hz, 1.5 H) 2.27 - 2.34 (m, 0.5 H) 2.24 (dd, J = 6.56, 3.51 Hz, 0.5 H) 2.04 - 2.12 (m, 0.5 H) 2.00 (dd, J = 19.84, 10.38 Hz, 0.5 H).

z, 2 H) 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H) 1.42 (s, 9 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 166.20 (s) 163.22 (s) 162.66 (d, J = 246 Hz) 152.56 (s) 152.52 (s) 140.06 (s) 136.53 (s) 135.76 (s) 129.38 (d, J = 12 Hz) 129.36 (s) 128.70 (s) 127.86 (s) 126.27 (s) 125.86 (s) 125.70 (d, J = 2.5 Hz) 124.83 (s) 118.90 (s) 115.93 (d, J = 20 Hz) 113.88 (s) 111.60 (s) 50.85 (s) 28.60 (s) 26.19 (s). LC/MSメソッド: 溶媒 A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 溶媒 B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/10 mM NH<sub>4</sub>OAc, 開始 %B = 0, 最終 %B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: XBridge C18 5  $\mu\text{m}$  4.6 x 50 mm; HPLC 保持時間 = 1.57, (ES-) m/z (M-) = 443. 分析HPLCメソッド: 溶媒 A = 5%CH<sub>3</sub>CN/95%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 溶媒 B = 95%CH<sub>3</sub>CN/5%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA, 開始 %B = 10, 最終 %B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分. カラム: Waters Sunfire C-18, 3.5  $\mu\text{m}$  4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.71分, 純度 = 100%; カラム: Waters Xbridge Phenyl column 3.5  $\mu\text{m}$  4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.53分, 純度 = 100%.

10

【 0 1 7 9 】

【 化 1 1 5 】



20

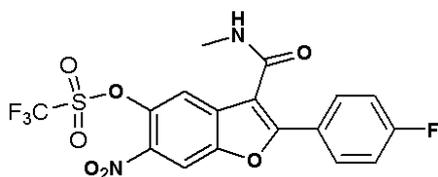
2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

30

【 0 1 8 0 】

【 化 1 1 6 】



40

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

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

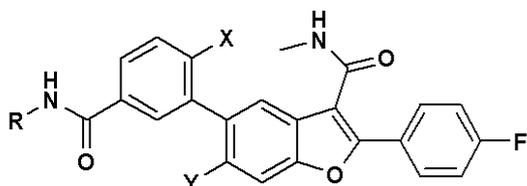
50

。該混合液をエバポレートした。該灰色がかった緑色の残渣に3 mlのH<sub>2</sub>Oを加え、該固形生成物を濾過し、3 x 3 mlのH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させた(130.8 mg, 89%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.84 (s, 1H), 8.62 (ブロードのs, 1H), 8.02 (td, J = 5.65, 2.44, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (td, J = 8.77, 2.59, 2H), 2.85 (見かけ上のd, J = 3.97, 3H)。 LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 463.25, HPLC 保持時間 = 1.700分。

【0181】

【化117】

10



#### 一般的方法

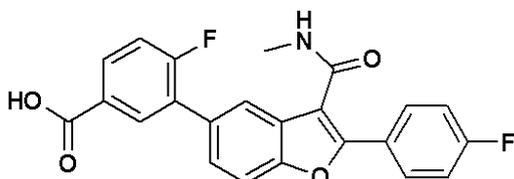
H<sub>2</sub>O(0.6 mL)/1,4-ジオキサン(3.00 mL)混合液中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(もしくは6-ニトロアナログ)(0.3 mmol, 1当量)、3-ボロノ安息香酸(1.5当量)、炭酸セシウム(1.7当量)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)の混合液を、N<sub>2</sub>下において、90 °Cにて約1.5~5時間撹拌した。該混合液を室温まで冷却し、3 mlの1,4-ジオキサンで希釈した。該混合液を、Whatman PTFE 4.5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

20

30

【0182】

【化118】



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

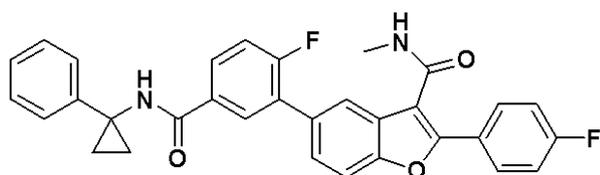
40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.17 (s, 1H), 8.51 (q, J = 4.27, 1H), 8.13 (dd, J = 7.78, 1.98, 1H), 8.01 (見かけ上のdd, J = 8.70, 5.34, 3H), 7.81 (d, J = 8.54, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.54, 1H), 7.49 (dd, J = 10.07, 8.85, 1H), 7.41 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 2.85 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H)。 LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 408.29, HPLC 保持時間 = 1.693分。

50

【 0 1 8 3 】

【 化 1 1 9 】



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

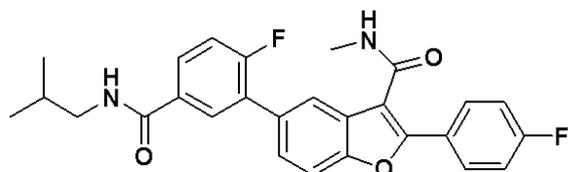
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.79 - 9.35分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 9.33 (s, 1H), 8.51 (q, J = 4.58, 1H), 8.15 (dd, J = 7.48, 2.29, 1H), 8.00 (dd, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.60, 1H), 7.64 (d, J = 8.55, 1H), 7.46 (dd, J = 10.22, 8.70, 1H), 7.41 (t, J = 9.00, 2H), 7.29 (t, J = 7.63, 1H), 7.28 (d, J = 7.32, 1H), 7.23 (見かけ上のd, J = 7.10, 2H), 7.17 (t, J = 7.17, 1H), 2.85 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.30 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu m$ , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 523.44, HPLC 保持時間 = 1.803分.

10

20

【 0 1 8 4 】

【 化 1 2 0 】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.47 - 9.09分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ , 見かけ上の2つの異性体の混合) 8.06 - 8.04 (m, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.90 - 7.87 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.50, 主要) および 7.69 (d, J = 8.50, 少量) (1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (重なりのm, 3H), 3.23 (d, J = 7.02, 主要) および 3.23 - 3.22 (d, 少量) (2H), 2.98 (s, 主要) および 2.97 (s, 少量) (3H), 1.97 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.71, 主要) および 0.99 (d, J = 6.71, 少量) (6H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu m$ , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 463.38, HPLC 保持時間 = 1.772分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu m$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.85分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu m$ , 4.6 x 150 mm, 保

30

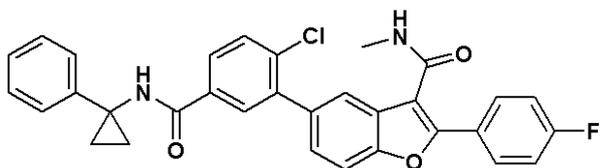
40

50

持時間 = 6.44分 .

【 0 1 8 5 】

【 化 1 2 1 】



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

10

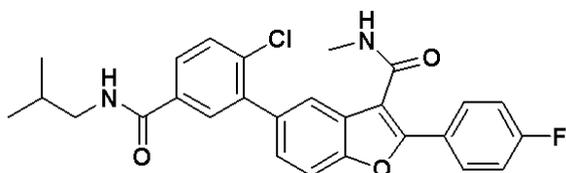
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.28 - 9.85分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ , 見かけ上の2つの異性体の混合) 9.36 (ブロードのs, 1H), 7.98 - 7.94 (重なりのm, 3H), 7.85 (dd, J = 8.39, 2.29, 主要) および 7.86 - 7.83 (dd, 少量) (1H), 7.75 (d, J = 1.83, 主要) および 7.75 - 7.74 (d, 少量) (1H), 7.66 (d, J = 8.55, 主要) および 7.66 - 7.64 (d, 少量) (1H), 7.633 (d, J = 8.00, 主要) および 7.626 (d, J = 8.50, 少量) (1H), 7.48 (dd, J = 8.55, 1.83, 主要) および 7.49 - 7.47 (dd, 少量) (1H), 7.29 - 7.25 (重なりのm, 6H), 7.17 (m, 1H), 2.95 (s, 主要) および 2.94 (s, 少量) (3H), 1.36 - 1.34 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 539.37, 541.38, HPLC 保持時間 = 1.868分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.84分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.37分.

20

30

【 0 1 8 6 】

【 化 1 2 2 】



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

40

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.01 - 9.47分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ , 見かけ上の2つの異性体の混合) 7.98 (主要) および 7.97 (少量) (dd, 2H), 7.91 (d, J = 2.14, 主要) および 7.91 - 7.90 (d, 少量) (1H), 7.82 (dd, J = 8.24, 2.14, 主要) および 7.82 - 7.80 (dd, 少量) (1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 16, 8.39, 主要) および 7.64 (dd, J = 16.5, 8.55, 少量) (2H), 7.49 (dd, J = 8.24, 1.83, 主要) および 7.49 - 7.47 (dd, 少量) (1H), 7.27 (t, J = 8.85, 主要) および 7.29 - 7.25 (見かけ上のm, 少量) (2H), 3.22 (d, J = 7.02, 主要) および 3.21 (d, J = 7.02, 主要) (2H), 2.96 (s, 主要) および 2.95 (s, 少量) (3H), 1.95 (m, 1H),

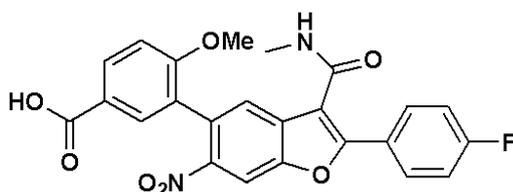
50

0.98 (d, J = 6.71, 主要) および 0.97 (d, J = 6.71, 少量) (6H). LC/MSは、島津-V P装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始% B = 0, 最終% B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 479.33, 481.36, HPLC 保持時間 = 1.830分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始% B = 50, 最終% B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.66分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.19分.

10

【 0 1 8 7 】

【 化 1 2 3 】



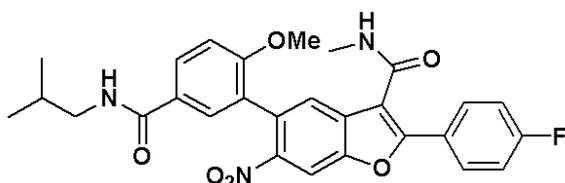
3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)-6-ニトロベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸

20

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始% B = 0, 最終% B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 465.31, HPLC 保持時間 = 1.568分.

【 0 1 8 8 】

【 化 1 2 4 】



30

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

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

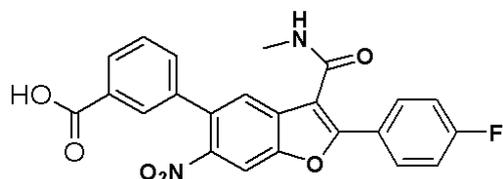
40

50

ント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.93分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.30分.

【 0 1 8 9 】

【 化 1 2 5 】



10

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

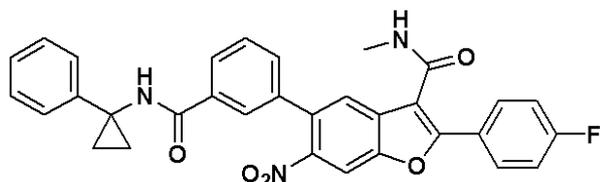
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.98 - 7.51分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.17 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (重なり of m, 2H), 8.02 (d, J = 7.63, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (重なり of m, 2H), 7.46 (見かけ上の t, J = 8.85, 2H), 2.84 (見かけ上の d, J = 4.58, 3H).

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 435.27, HPLC 保持時間 = 1.588分.

20

【 0 1 9 0 】

【 化 1 2 6 】



30

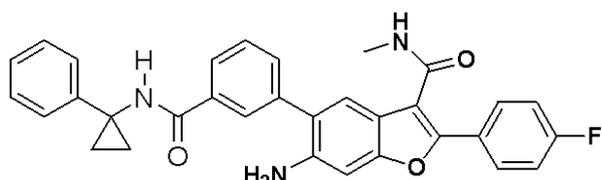
### 2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

一般的方法に記載される通り、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを製造した。該反応混合液を濃縮した後、過剰量の水を加えた。オフホワイト色の沈殿物である生成物を濾過し、水で3回洗浄し、乾燥させた。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.31 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.99 - 7.97 (重なり of m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (重なり of m, 2H), 7.46 (t, J = 8.70, 2H), 7.29 (t, J = 7.02, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.02, 1H), 7.17 (t, J = 6.71, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.29 (見かけ上の d, 4H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 550.45, HPLC 保持時間 = 1.738分.

40

【 0 1 9 1 】

## 【化 1 2 7】

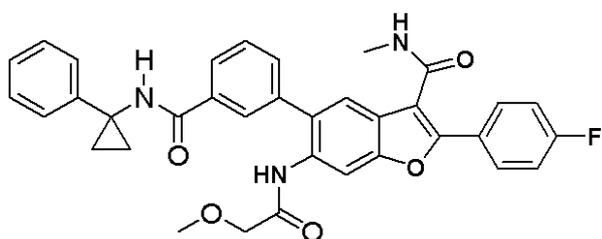


## 6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$N_2$ 下において室温で、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロ-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド (83.3 mg, 0.152 mmol) を DMF (2 ml) に溶解させ、次いで酢酸エチル (10 mL) を加えた。該混合液は澄明な薄茶色の溶液のままであった。該混合液に、パラジウム (97 mg, 0.045 mmol, 5% / C) を加え、バルーンを用いて  $H_2$  でフラッシュし、該混合液を  $H_2$  下において約 8 時間攪拌した。該混合液を EtOAc で希釈し、Whatman PTFE 45  $\mu$ m ディスクを通して濾過した。該濾液をエバポレートした。該残渣を、3 x 1 ml の  $Et_2O$  でトリチュレートし (該  $Et_2O$  溶液はピペットを用いて除去した)、該薄オレンジ色の固形生成物を乾燥させた (64.4 mg, 82%)。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 9.26 (s, 1H), 8.32 (q,  $J = 4.17$ , 1H), 7.94 - 7.89 (重なりの m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 6.8$ , 1H), 7.58 (q, 1H), 7.34 (t,  $J = 8.70$ , 2H), 7.29 (t, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.50$ , 1H), 7.23 (s, 2H), 7.227 (d,  $J = 8.00$ , 1H), 7.17 (t,  $J = 7.17$ , 1H), 6.99 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.79 (見かけ上の d,  $J = 3.97$ , 3H), 1.29 (見かけ上の d, 4H)。LC/MS は、島津-VP 装置 (220 nm にて UV 検出) および Waters Micromass を用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒 A = 10% MeOH-90%  $H_2O$ -0.1% TFA, 溶媒 B = 90% MeOH-10%  $H_2O$ -0.1% TFA, 開始 %B = 0, 最終 %B = 100, グラジエント時間 = 2 分, 停止時間 = 3 分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 520.39, HPLC 保持時間 = 1.497 分。

## 【0 1 9 2】

## 【化 1 2 8】



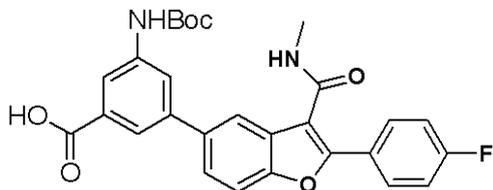
## 2-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メトキシアセトアミド)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-メトキシ酢酸 (10.40 mg, 0.115 mmol) / THF (3 mL) 混合液に、 $N_2$  下において室温にて、1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) (28.1 mg, 0.173 mmol) を加えた。該混合液を、55  $^{\circ}C$  で 1 時間攪拌した。その後、該混合液を、6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド (30 mg, 0.058 mmol) を含むフラスコに、 $N_2$  下において室温にて移した。次いで、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (DBU) (0.035 mL, 0.231 mmol) を加え、該混合液を 55  $^{\circ}C$  で 2 時間 35 分攪拌した。その後、該混合液を室温で終夜、静置した。該混合液を、55  $^{\circ}C$  で 3 時間、再攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、MeOH で希釈し、島津-VP プレパラティブ 逆相 HPLC により、分離メソッド: 溶媒 A = 10% MeOH-90%  $H_2O$ -0.1% TFA, 溶媒 B = 90% MeOH-10%  $H_2O$ -0.1% TFA, 開始 %B = 50, 最終 %B = 100, グラジエント時間 = 10 分, 停止時間 = 12 分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.28 - 7.84 分 (220 nm にて UV 検出) を用いて、精製した。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 9.29 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (q,  $J = 4.58$ , 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (重なりの m, 3H), 7.98 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.625 (d,  $J = 2$

44, 1H), 7.40 (t, J = 9.00, 2H), 7.28 (見かけ上のt, J = 7.63, 2H, ), 7.23 (見かけ上のd, 2H, ), 7.17 (t, J = 7.17, 1H, ), 3.90 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.83 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.28 (s, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 592.49, HPLC 保持時間 = 1.652分.

【0193】

【化129】



10

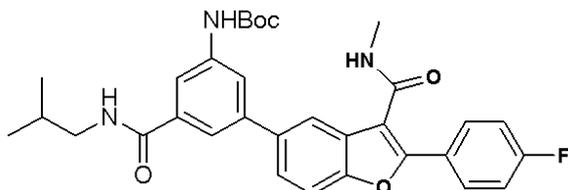
3-(tert-ブチルカルボニルアミノ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M - Me<sub>2</sub>CC H<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup> = 449.35, HPLC 保持時間 = 1.808分.

20

【0194】

【化130】



30

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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.13 - 7.93分 (220 nmにてUV検出) を用いて精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.57 (s, 1H), 8.55 (dt, J = 10.38, 5.19, 1H), 8.50 (ブロードのs, 1H), 8.01 - 7.98 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.86 - 7.85 (m, 1H), 7.81 (見かけ上のd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.41 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 3.11 (t, J = 6.41, 2H), 2.87 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.88 (ddd, J = 13.50, 6.64, 6.41, 1H), 1.55 (s) および 1.51 (s) (9H), 0.92 (d, J = 6.50, 主要) および 0.91 (d, J = 6.50, 少量) (6H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 560.40, HPLC 保持時間 = 1.898分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.77分; カラム:

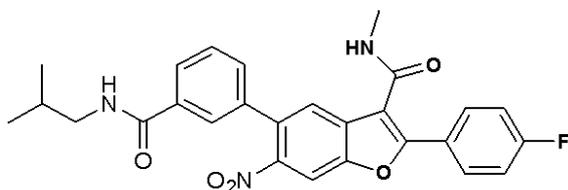
40

50

Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.70分.

【0195】

【化131】



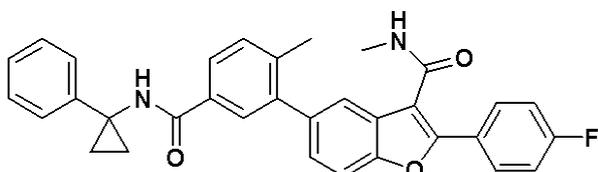
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.89 - 8.57分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ) 8.59 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.63, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (見かけ上のt, J = 7.63, 1H), 7.54 (見かけ上のt, 1H), 7.46 (見かけ上のt, J = 8.85, 2H), 3.11 (t, J = 6.41, 2H), 2.84 (見かけ上のd, J = 4.58, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.71, 6H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 490.41, HPLC 保持時間 = 1.693分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.09分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.38分.

20

【0196】

【化132】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.92 - 9.62分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.97 (dd, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.65 - 7.64 (sと重なっているd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.29 - 7.26 (重なりのみ, 6H), 7.16 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.36 - 1.33 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 519.40, HPLC 保持時間 = 1.832分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A =

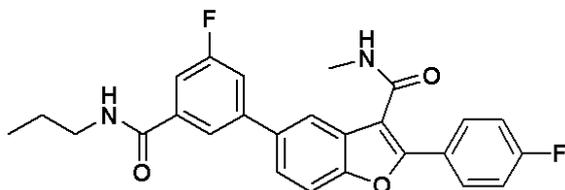
40

50

5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.93分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.64分.

【0197】

【化133】



10

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

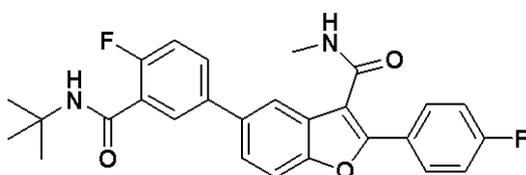
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.32 - 8.96分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.00 - 7.97 (重なりのm, 4H), 7.74 - 7.69 (重なりのm, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 3.39 (t, J = 7.00, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.48, 3H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 449.40, HPLC 保持時間 = 1.752分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.08分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.87分.

20

30

【0198】

【化134】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.48 - 9.02分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 - 7.94 (重なりのm, 2H), 7.90 (dd, J = 6.87, 2.59, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.47, 4.65, 2.44, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (重なりのm, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.50 (2, 9H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 463.36, HPLC 保持時間 = 1.788分. 分析HPLC

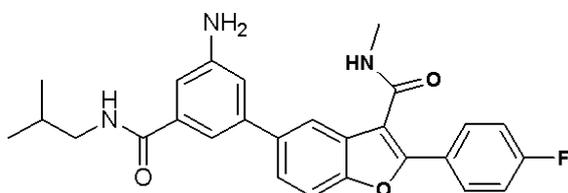
40

50

は、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.97分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.81分.

【 0 1 9 9 】

【 化 1 3 5 】



10

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

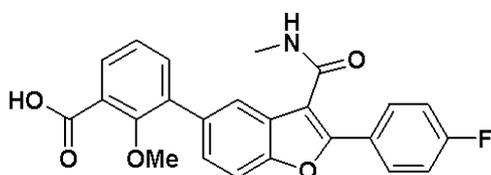
4 M HCl / 1,4-ジオキサソを用いてtert-ブチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニルカルバメートを脱保護することにより、塩酸塩として得た(室温)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 7.63, 5.49, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.39, 2H), 3.28 (d, J = 7.02,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

20

30

【 0 2 0 0 】

【 化 1 3 6 】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.02 - 7.76分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.00 - 7.97 (重なり of m, 2H), 7.84 (d, J = 1.53, 1H), 7.81 (dd, J = 7.63, 1.83, 1H), 7.67 (d, J = 8.50, 1H), 7.63 - 7.60 (重なり of m, 2H), 7.32 - 7.26 (重なり of m, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 420.27, HPLC 保持時間 = 1.623分.

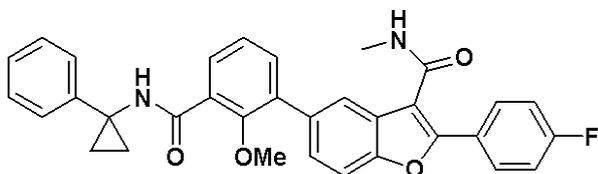
40

50

分析HPLCは、島津-VP装置（220 nmおよび254 nmにてUV検出）を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.08分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.83分。

【0201】

【化137】



10

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

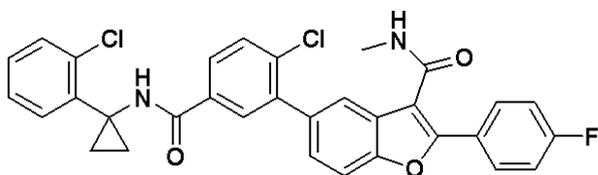
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.65 - 9.45分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.99 - 7.96 (重なり of m, 2H), 7.87 (d, J = 1.83, 1H), 7.69 - 7.63 (重なり of m, 3H), 7.57 (dd, J = 7.48, 1.68, 1H), 7.40 (d, J = 7.63, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (重なり of m, 5H), 7.20 (t, J = 7.17, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.40 - 1.37 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置（220 nmにてUV検出）およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 535.45, HPLC 保持時間 = 1.833分。分析HPLCは、島津-VP装置（220 nmおよび254 nmにてUV検出）を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.93分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.75分。

20

30

【0202】

【化138】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 80, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.53 - 6.33分(220 nmにてUV検出)を用いて精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.99 - 7.96 (重なり of m, 2H), 7.84 (d, J = 2.14, 1H), 7.79 (dd, J = 7.17, 1.98, 1H), 7.74 (dd, J = 8.39, 2.29, 1H), 7.72 (d, J = 1.53, 1H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.58 (d, J = 8.54, 1H), 7.45 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.37 (dd, J = 7.25, 1.75, 1H), 7.30 - 7.23 (重なり of m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.34 - 1.24 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置（220 nmにてUV検出）およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B

40

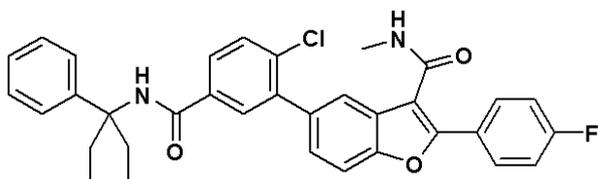
50

= 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 573.38, HPLC 保持時間 = 1.945分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nm および254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.00分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.98分.

【0203】

【化139】

10



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 80, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.08 - 6.89分 (220 nmにてUV検出) を用いて精製. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.00 - 7.97 (重なりのm, 2H), 7.87 (d, J = 2.14, 1H), 7.80 (dd, J = 8.24, 2.14, 1H), 7.76 (d, J = 1.53, 1H), 7.68 (d, J = 8.54, 1H), 7.64 (d, J = 8.00, 1H), 7.50 (dd, J = 8.55, 1.53, 1H), 7.42 (d, J = 7.32, 2H), 7.34 - 7.27 (重なりのm, 4H), 7.20 (d, J = 7.32, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.32, 6H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した. HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 569.47, HPLC 保持時間 = 1.972分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.37分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.24分.

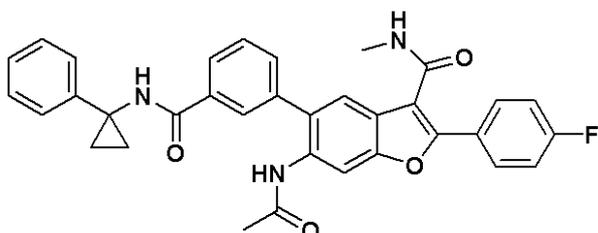
20

30

【0204】

【化140】

40



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

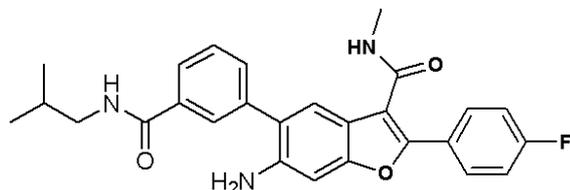
記載されたものと同様の方法で、6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドから製造した. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.34 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.03 - 8.00 (重なりのm, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (重なりのm,

50

3H), 7.40 (t, J = 8.85, 2H), 7.30 - 7.27 (重なり of m, 2H), 7.23 - 7.21 (重なり of m, 2H), 7.17 (t, J = 7.32, 1H), 2.83 (見かけ上の d, J = 4.58, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.29 (見かけ上の s, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromass を用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 562.42, HPLC 保持時間 = 1.547分.

【0205】

【化141】



10

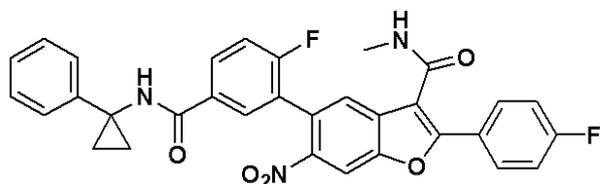
6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

触媒としての5%Pd/C(1:6 DMF/EtOAc, 室温)とともに、H<sub>2</sub>を用いて、記載されたものと同様の方法で、2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドの還元から得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.54 (t, J = 5.95, 1H), 8.33 (q, J = 4.58, 1H), 7.94 - 7.91 (重なり of m, 3H), 7.85 (d, J = 7.32, 1H), 7.61 - 7.55 (重なり of m, 2H), 7.34 (t, J = 8.70, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.11 (d, J = 7.02, 2H), 2.80 - 2.79 (見かけ上の d, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.71, 6H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromass を用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 460.38, HPLC 保持時間 = 1.407分.

20

【0206】

【化142】



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

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.12 (dd, J = 7.32, 2.14, 1H), 8.08 - 8.05 (重なり of m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.85, 2H), 7.42 (t, J = 9.30, 1H), 7.31 - 7.28 (重なり of m, 2H), 7.25 - 7.23 (重なり of m, 2H), 7.17 (t, J = 7.17, 1H), 2.84 (見かけ上の d, J = 4.58, 3H), 1.31 - 1.28 (見かけ上の d, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromass を用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 568.39, HPLC 保持時間 = 1.768分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3

30

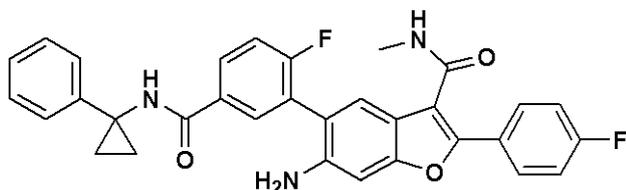
40

50

.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.28分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.82分.

【 0 2 0 7 】

【 化 1 4 3 】



10

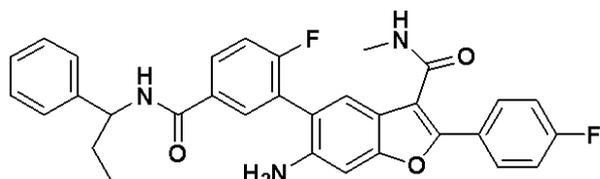
6-アミノ-5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

触媒としての5%Pd/C(1:5 DMF/EtOAc, 室温)とともにH<sub>2</sub>を用いて、記載されたものと同様の方法で、5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドの還元から得た。LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu\text{m}$ , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 538.41, HPLC 保持時間 = 1.510分.

20

【 0 2 0 8 】

【 化 1 4 4 】



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

触媒としての5%Pd/C(1:5 DMF/EtOAc, 室温)とともにH<sub>2</sub>を用いる条件下において、5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドを過還元することによって、副生成物として得た。島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.52 - 7.08分.(220 nmにてUV検出)を用いて精製した後、該生成物をTFA塩として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, 1H), 7.93 - 7.91 (重なりのm, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (重なりのm, 2H), 7.34 (d, J = 7.60, 1H), 7.33 (t, J = 7.78, 2H), 7.27 - 7.23 (重なりのm, 4H), 4.99 (t, J = 7.48, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.32, 3H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu\text{m}$ , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 540.45, HPLC 保持時間 = 1.587分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.56分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.42分.

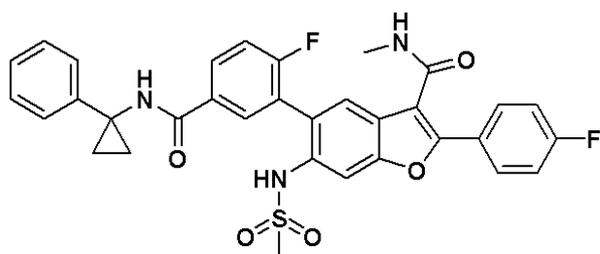
30

40

【 0 2 0 9 】

50

## 【化 1 4 5】

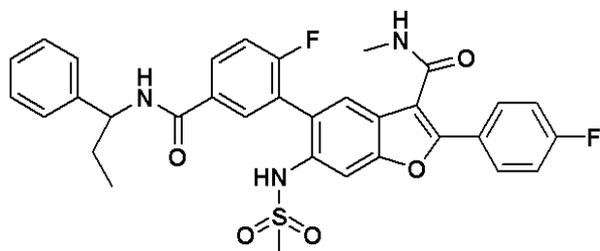


5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

6-アミノ-5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドおよびメタンスルホニルクロリド(N,N-ジイソプロピルエチルアミン,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , 室温)間のカップリング、次いで該中間体 N-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 1:5  $\text{H}_2\text{O}$ /1,4-ジオキサン, 90 )の加水分解から製造した。島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.70 - 7.25分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.00 - 7.95 (重なりのm, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (t, J = 9.00, 1H), 7.30 - 7.27 (重なりのm, 6H), 7.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.37 - 1.35 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu\text{m}$ , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 616.48, HPLC 保持時間 = 1.563分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.57分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.80分.

## 【 0 2 1 0 】

## 【化 1 4 6】



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

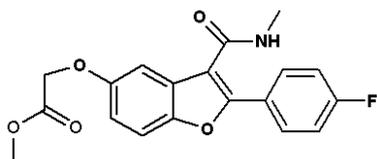
5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミドと同様の方法で、製造した。島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.35 - 7.81分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.00 - 7.93 (重なりのm, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41 (sと重なっているd, J = 8.00, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (重なり

のm, 3H), 7.29 (t, J = 8.10, 2H), 7.25 (t, J = 7.93, 1H), 4.99 (t, J = 7.48, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.17, 3H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 618.48, HPLC 保持時間 = 1.637分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.76分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.37分.

10

【0211】

【化147】



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

20

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

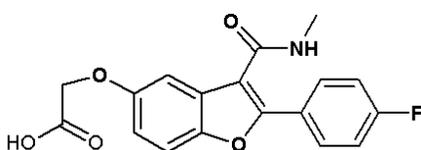
LC/MSデータは、島津 分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて、得た: Phenomenex 10 μm C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに、5 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および1分のホールド。NMRスペクトルは、室温にて、Bruker DRX300 スペクトロメ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

30

40

【0212】

【化148】



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

50mLの丸底フラスコに、テトラヒドロフラン/ジクロロメタンの1:1溶液(10 ml)とともに、メチル 2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルオ

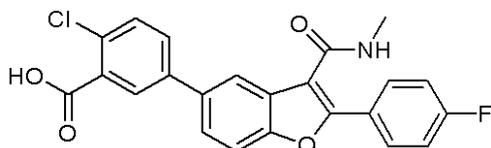
50

キシ)アセテート(132.3 mg, 0.370 mmol)および2当量のカリウムトリメチルシラノレート(95 mg, 0.740 mmol)を加えて、黄色の不均一な混合液を得た。該混合液を室温で終夜攪拌した。その後、該粗生成物を0℃まで冷却し、さらにジクロロメタンで希釈し、1 N HClを用いて酸性化した。該生成物を抽出し、水、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒をエバポレートした後、該生成物をヘキサンでトリチュレートし、減圧下で乾燥させた後、91%収率(115 mg)の白色でアモルファスの固形物を得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex 10 μm C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに5 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および1分のホールド。NMRスペクトルは、室温にて、Bruker DRX300 スペクトロメータを用いて、記録した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.82 (d, J = 4.39 Hz, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.78, 2.56 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.56 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8.97 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.78, 5.49 Hz, 2 H), 8.34 (m, 1 H). LCMS m/z 344.27 (M + H), 保持時間 1.450分, 96.0% 純度.

10

【0213】

【化149】



20

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

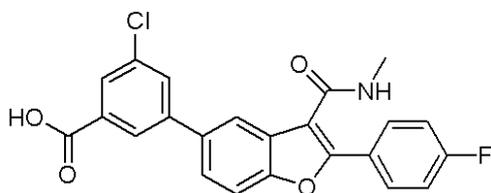
250mLの密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.55 g, 8.5 mmol)、ジオキサン(50 mL)、水(10 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.196 g, 0.170 mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸(2.55 g, 12.75 mmol)、および炭酸セシウム(4.15 g, 12.75 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴において、85℃で終夜加熱した。その後、該反応混合液を冷却し、300mLの冷たい0.5M HClで希釈し、30分間攪拌した。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

30

40

【0214】

【化150】



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

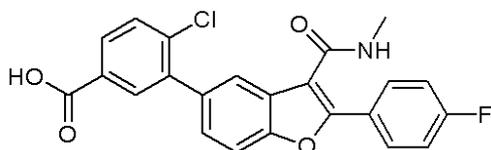
50

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

10

【 0 2 1 5 】

【 化 1 5 1 】



20

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

250mLの密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.55 g, 8.5 mmol)、ジオキサン(50 mL)、水(10 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.196 g, 0.170 mmol)、3-ボロノ-4-クロロ安息香酸(2.55 g, 12.75 mmol)、および炭酸セシウム(4.15 g, 12.75 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴において、85 で終夜加熱した。その後、該反応混合液を冷却し、300mLの冷たい0.5M HClで希釈し、30分間攪拌した。得られた固形物を0.5 N HClで洗浄し、次いで水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、定量的収量の4-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LC (Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムを使用)を用いて、水/メタノール/10 mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) p pm 2.95 (d, J = 4.58 Hz, 3 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 15.72, 8.39 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 1.83 Hz, 1 H), 8.04 - 8

30

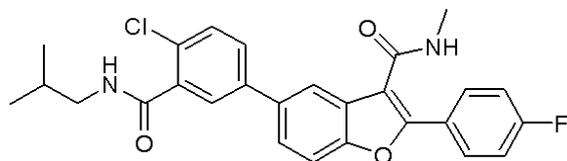
40

50

.14 (m, 4 H), 8.40 (d, J = 4.58 Hz, 1 H). LCMS m/z 424.90 (M + H), 保持時間 2.28 7分. HPLC 保持時間 9.749分 (Sunfire C18) および 10.518分 (XBridge Phenyl C18), 94% 純度.

【0216】

【化152】



10

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

250mLのRBFに、114mLのDMFとともに、2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(3.62 g, 8.55 mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン(1.274 mL, 12.83 mmol)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(2.98 mL, 17.10 mmol)、および3当量のHATU、(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V)(9.75 g, 25.7 mmol))を加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。該粗反応混合液を、分液漏斗に移し、300mLのジクロロメタンで希釈し、100mLの1 N HCl、水、および食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、該粗残渣をシリカゲルのプラグに押し通し、エバポレートして黄褐色の固形物を得た。該固形物を、ジエチルエーテル、次いで冷たいアセトニトリルでトリチュレートして、48%収率の5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを薄黄色の粉末として得た。NMRスペクトルは、室温にてBruker DRX500 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて) (Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラム使用)を用いて、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。該HPLC純度を、島津分析用LC (Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラム)を用いて、水/メタノール/0.1%炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) ppm 1.02 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 4.88 Hz, 3 H), 3.28 (t, J = 6.41 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 8.70 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.24 Hz, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.66 (br. s., 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.74 - 7.82 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.13 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2 H). LCMS m/z 479.06 (M + H), 保持時間 2.367分. HPLC 保持時間 10.263分 (Sunfire C18) および 11.753分 (XBridge Phenyl C18), 93% 純度.

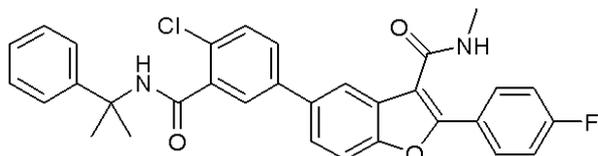
20

30

40

【0217】

## 【化 1 5 3】

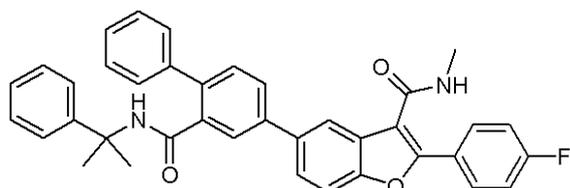


5-(4-クロロ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2ドラムのパイアルに、クミルアミン(0.029 mL, 0.200 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.035 mL, 0.200 mmol)およびHATU(114 mg, 0.300 mmol)とともに、2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(42.4 mg, 0.1 mmol) / DMF(2 mL)を加えて、黄色の溶液を得た。該パイアルを室温で終夜振盪させた。その後、該粗反応混合液を、ほぼ乾固するまでエバキュエートして、2 mLのメタノールに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用い、メタノール/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%MeOH/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%MeOH/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10 μm C18 30x100mm カラムで、10分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分、ならびに10分のホールドにて、精製した。精製された生成物を含むチューブを、Savant/Thermo Speedvacにおいて終夜エバポレートして、45%収率の5-(4-クロロ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の粉末として得た。NMRスペクトルは、室温にて、Bruker DRX300 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて) (Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラム使用)を用いて、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.87 (s, 6 H), 3.02 (d, J = 4.76 Hz, 3 H), 6.03 (d, J = 4.76 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 8.42 Hz, 1 H), 7.48 - 7.63 (m, 5 H), 7.83 - 8.00 (m, 4 H). LCMS m/z 542.90 (M + H), 保持時間 2.608分. HPLC 保持時間 11.069分 (Sunfire C18) および 12.111分 (XBridge Phenyl C18), 97.8% 純度.

## 【 0 2 1 8 】

## 【化 1 5 4】

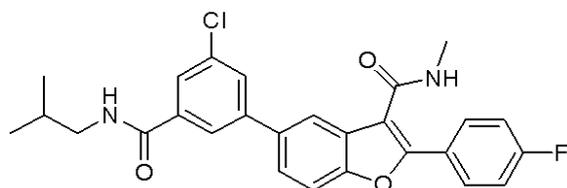


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)ピフェニル-4-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

【0219】

【化155】



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

250mLの丸底フラスコに、114mLのDMFとともに、3-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(3.62 g, 8.55 mmol)、2-メチル

プロパン-1-アミン(1.274 mL, 12.83 mmol)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(2.98 mL, 17.10 mmol)、および3当量のHATU (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロ-ホスフェート(V)(9.75 g, 25.7 mmol))を加えた。該混合液を室温で終夜撹拌した。該粗反応混合液を、分液漏斗に移し、300mLのジクロロメタンで希釈し、100mLの1 N HCl、水、および食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、該粗残渣を、シリカゲルのプラグに押し通し、エバポレートして、黄褐色の固形物を得た。該固形物を、ジエチルエーテル、次いで冷たいアセトニトリルでトリチュレートして、52%収率の5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを、薄黄色の粉末として得た。NMRスペクトルは、室温にてBruker DRX500 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水)、(A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて) (Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラム使用)を用いて、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.94 (d, J = 6.41 Hz, 6 H), 1.72 - 1.97 (m, 1 H), 2.87 (d, J = 4.58 Hz, 3 H), 3.10 (t, J = 6.26 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 8.85 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H), 7.76 - 7.82 (m, 2 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 2 H), 8.55 (br. s., 2 H). LCMS m/z 479.04 (M + H), 保持時間 2.658分. HPLC 保持時間 10.810分 (Sunfire C18) および 12.154分 (XBridge Phenyl C18), 92% 純度.

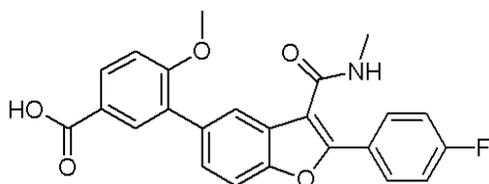
10

20

30

【0 2 2 0】

【化 1 5 6】



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

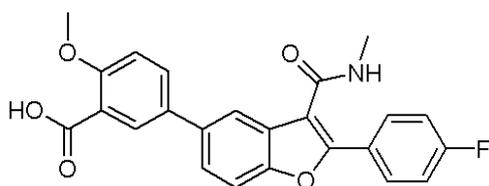
40

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

50

【 0 2 2 1 】

【 化 1 5 7 】

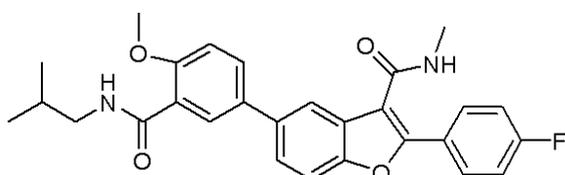


5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸

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

【 0 2 2 2 】

【 化 1 5 8 】



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

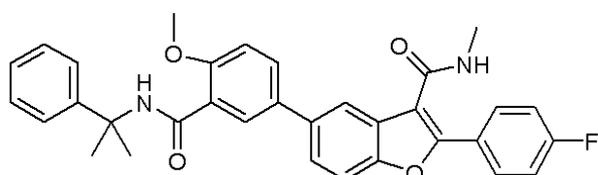
(5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(378.5 mg, 0.902 mmol))を含むバイアルに、DMF(5 mL)、N,-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(0.786 mL, 4.51 mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン(0.448 mL, 4.51 mmol)、およびHATU, (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V)(1029 mg, 2.71 mmol))を加えた。該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で終夜振盪させた。該粗生成物を酢酸エチルで希釈し、0.5M HClで洗浄し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗反応混合物をアセトニトリルに溶解させ、濾過し、島津プレパレティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10  $\mu$ m C18 30x100mmで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分、ならびに10分のホールドにて、精製した。該精製された生成物を減圧濃縮して、38%収率の2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。NMRスペクトルは、室温にてBruker DRX500 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて) (Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラム使用)を用いて、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1

mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) ppm 1.00 (d, J = 6.41 Hz, 6 H), 1.92 - 1.96 (m, 1 H), 3.01 (d, J = 4.27 Hz, 3 H), 3.30 (t, J = 6.26 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 7.23 - 7.39 (m, 3 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.84 (dd, J = 8.39, 1.98 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.13 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 3 H), 8.39 (d, J = 2.14 Hz, 1 H). LCMS m/z 475.15 (M + H), 保持時間 2.452分. HPLC 保持時間 10.648分 (Sunfire C18) および 12.301分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

10

【0 2 2 3】

【化 1 5 9】



20

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

(5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(61 mg, 0.145 mmol))を含むバイアルに、DMF(2 mL)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(0.050 mL, 0.29 mmol)、クミルアミン(39.3mg, 0.291 mmol)、そして最後にTBTU、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート(140 mg, 0.436 mmol))を加えた。該バイアルの蓋をし、該溶液を室温で終夜振盪させた。該粗生成物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗反応混合物をアセトニトリルに溶解させ、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% H<sub>2</sub>O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10  $\mu$ m C18 30x100mmで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分、ならびに10分のホールドにて、精製した。該精製された生成物を減圧濃縮して、42%収率の2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-3-(2-フェニルプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。NMRスペクトルは、室温にてBruker DRX500 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC/Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水)、(A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC(220nmおよび256nmにて)(Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラム使用)を用いて、水/アセトニトリル/0.1% TFA(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カ

30

40

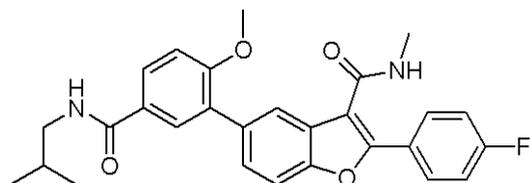
50

ラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100 %B(B = 95 %HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5 %HPLCグレードの水)、(A = 95 %HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5 %HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.69 - 1.88 (m, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 7.20 - 7.32 (m, 4 H), 7.36 (t, J = 7.63 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.79 - 7.89 (m, 2 H), 7.96 (t, J = 6.10 Hz, 2 H), 8.12 (br. s., 1 H). LCMS m/z 537.13 (M + H), 保持時間 2.705分. HPLC 保持時間 11.563分 (Sunfire C18) および 12.876分 (XBridge Phenyl C18), 93% 純度.

【 0 2 2 4 】

【 化 1 6 0 】

10



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

100mLの丸底フラスコに、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸(1258 mg, 3 mmol)、DMF(40mL)、2-メチルプロパン-1-アミン(447 μL, 4.50 mmol)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(1.1 mL, 6.00 mmol)、そして最後にHATU (2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V)(3422 mg, 9.00 mmol)を加えた。該混合液を室温で終夜撹拌した。該粗生成物を、酢酸エチルで希釈し、1M HClで洗浄し、抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗残渣を、40M Biotage カラムにロードし、Biotage Horizonを用いて、2200mLの0-6% メタノール/DCMで、精製した。該生成物を減圧濃縮した後、冷たいアセトニトリルでトリチュレートして、60%収率の2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを薄黄色の固形物として得た。NMRスペクトルは、室温にてBruker DRX500 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90 %HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10 %HPLCグレードの水)、(A = 90 %HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10 %HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95 %HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5 %HPLCグレードの水)、(A = 95 %HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5 %HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150 mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95 %HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5 %HPLCグレードの水)、(A = 95 %HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5 %HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 0.89 - 1.07 (m, 6 H), 1.96 (dt, J = 13.43, 6.71 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 3.22 (d, J = 6.10 Hz, 2 H), 3.80 - 3.98 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 2 H), 8.46 (br. s., 1 H). LCMS m/z 475.02 (M + H), 保持時間 2.290分. HPLC 保持時間 14.3

20

30

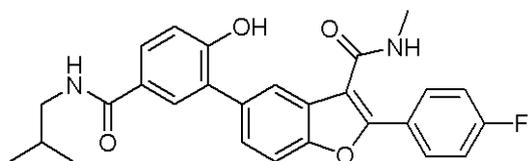
40

50

74分 (Sunfire C18) および 15.689分 (XBridge Phenyl C18), 95% 純度.

【0225】

【化161】



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

10

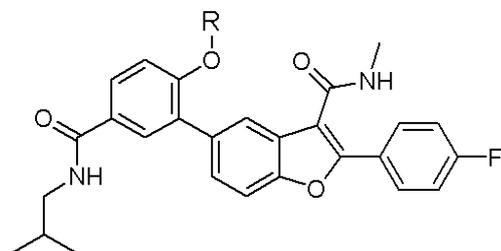
250mLの密閉チューブに、トルエン(150 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.187 g, 2.50 mmol)を加え、そして最後に、N<sub>2</sub>の気流下において、三臭化ホウ素-硫化メチル複合体(8.76 g, 28.0 mmol)を迅速に加えた。該チューブを密閉し、30時間、油浴において100℃まで加熱した。該粗反応混合液を室温まで冷却し、濾過し、湿ヘキサン、次いでジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で終夜乾燥させて、96%収率の黄褐色の固形物を得た。NMRスペクトルは、室温にてBruker DRX500 スペクトロメータを用いて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて) (Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラム使用)を用いて、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水)、(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) ppm 0.92 (d, J = 6.71 Hz, 6 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.94 - 2.98 (m, 3 H), 3.17 - 3.23 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 9.00 Hz, 2 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.88 (dd, J = 8.39, 2.29 Hz, 1 H), 8.06 - 8.14 (m, 3 H), 8.37 - 8.46 (m, 2 H). LCMS m/z 461.95 (M + H), 保持時間 2.03 3分. HPLC 保持時間 8.929分 (Sunfire C18) および 11.454分 (XBridge Phenyl C18), 96% 純度.

20

30

【0226】

【化162】



40

一般的方法

2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.0 mg, 0.1 mmol)、DMF

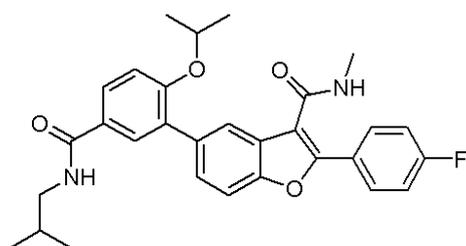
50

(2 mL)、ならびに1.5当量(0.15mmol)のトリエチルアミンもしくは炭酸カリウムのいずれか、および1.5当量(0.15mmol)のアルキルブロミドを加えた。該バイアルを密閉し、ドライバスにおいて、22-70 で浸透させた。反応の完了後、該粗生成物を濃縮し、2mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18 4.6 x 100mm カラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分、ならびに10分のホールドにて、精製した。該目的の生成物を、Savant Speedvacにおいて終夜、乾固するまでエバポレートして、25-60%収率の目的のエーテルを白色の粉末として得た。

10

【0227】

【化163】



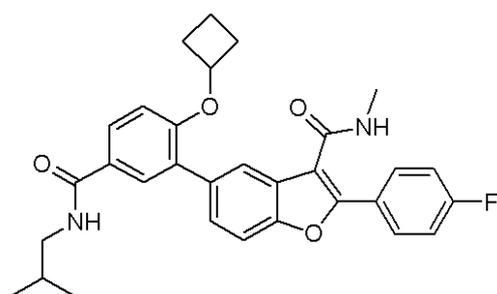
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-イソプロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

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

【0228】

【化164】



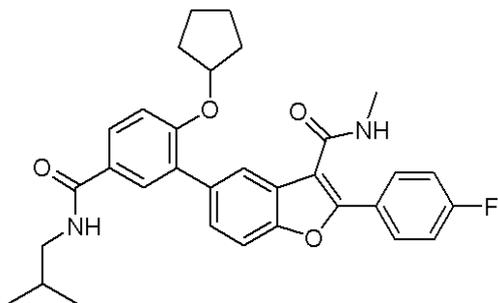
5-(2-(シクロプロピルオキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) ppm 0.99 (d,  $J = 6.41$  Hz, 6 H), 1.71 - 1.81 (m, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.92 - 2.00 (m, 1 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.45 - 2.56 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.22 (d,  $J = 6.71$  Hz, 2 H), 4.80 - 4.84 (m, 1 H), 7.01 (d,  $J = 8.55$  Hz, 1 H), 7.28 (t,  $J = 8.55$  Hz, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.83 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 2 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  515.21 (M + H), 保持時間 2.613分. HPLC 保持時間 11.161分 (Sunfire C18) および 12.693分 (XBridge Phenyl C18), 97% 純度.

【0229】

## 【化 1 6 5】



10

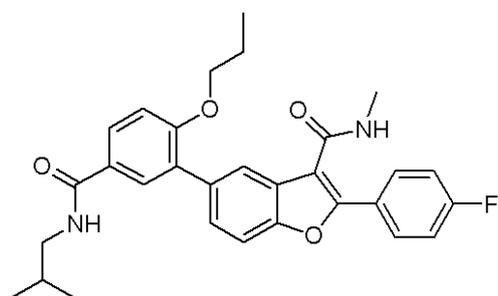
5-(2-(シクロペンチルオキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.04 (d,  $J = 6.78$  Hz, 6 H), 1.63 - 1.82 (m, 4 H), 1.83 - 2.08 (m, 5 H), 3.02 (s, 3 H), 3.27 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2 H), 5.02 (ddd,  $J = 5.21, 2.89, 2.70$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.88 (dd,  $J = 8.53, 2.51$  Hz, 1 H), 7.91 (d,  $J = 1.25$  Hz, 1 H), 7.95 (d,  $J = 2.26$  Hz, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  529.16 (M + H), 保持時間 2.685分. HPLC 保持時間 12.879分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

## 【 0 2 3 0】

## 【化 1 6 6】

20



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

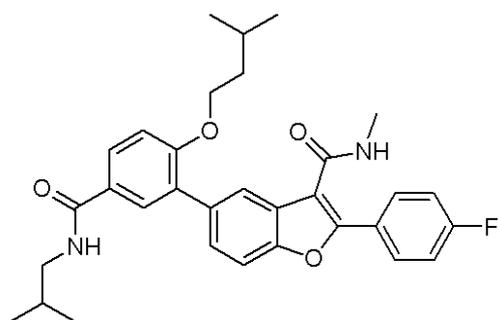
30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.04 (m, 9 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.93 - 2.10 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.27 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2 H), 4.11 (t,  $J = 6.15$  Hz, 2 H), 7.21 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J = 8.78$  Hz, 2 H), 7.59 - 7.72 (m, 2 H), 7.88 - 7.98 (m, 3 H), 7.98 - 8.08 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  503.14 (M + H), 保持時間 2.548分. HPLC 保持時間 12.554分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

## 【 0 2 3 1】

## 【化 1 6 7】

40



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

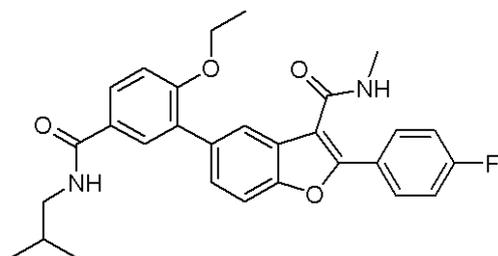
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.93 - 1.01 (m, 6 H), 1.04 (d,  $J = 6.78$  Hz, 6 H), 1.69 (q,  $J = 6.53$  Hz, 2 H), 1.83 (ddd,  $J = 13.61, 6.71, 6.53$  Hz, 1 H), 2.01 (

50

dt,  $J = 13.74, 6.81$  Hz, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.27 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2 H), 4.18 (t,  $J = 6.27$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 2 H), 7.56 - 7.72 (m, 2 H), 7.86 - 7.98 (m, 3 H), 7.99 - 8.09 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  531.16 (M + H), 保持時間 2.791分. HPLC 保持時間 13.122分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

【 0 2 3 2 】

【 化 1 6 8 】



10

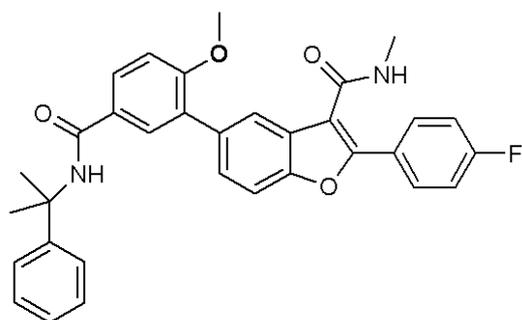
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-エトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.04 (d,  $J = 6.53$  Hz, 6 H), 1.42 (t,  $J = 6.78$  Hz, 3 H), 1.90 - 2.11 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.27 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2 H), 4.22 (q,  $J = 6.78$  Hz, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.64 - 7.67 (m, 2 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 7.93 - 7.96 (m, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  489.15 (M + H), 保持時間 2.432分. HPLC 保持時間 10.571分 (Sunfire C18) および 12.193分 (XBridge Phenyl C18), 93% 純度.

20

【 0 2 3 3 】

【 化 1 6 9 】



30

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

50mLのRBFに、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸(433.9 mg, 1.035 mmol)、DMF(15 mL)、2-フェニルプロパン-2-アミン(210 mg, 1.552 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.360 mL, 2.069 mmol)、そして最後に、HATU、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V)(1180 mg, 3.10 mmol)を加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。得られた混合液をジクロロメタンで希釈し、0.5M HCl、次いで食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。該溶液を濃縮して、黄褐色の油状物を得た。該粗生成物を10mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% $\text{H}_2\text{O}$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $\text{H}_2\text{O}$ /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10  $\mu\text{m}$  C18 30 x 100mm カラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分、ならびに12分のホールドにて、精製して、80%収率の生成物を白色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Microass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu\text{m}$  C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100

40

50

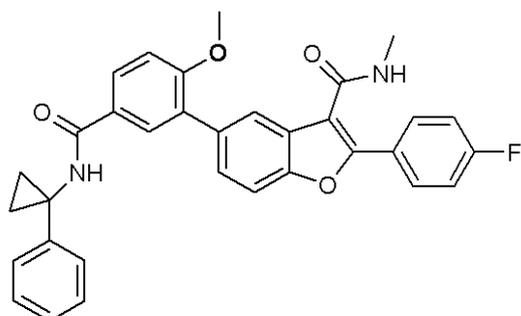
%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nmおよび256nmにて) (Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラム使用) を用いて、水/アセトニトリル/0.1% TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100% B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド) を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100% B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド) を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。全てのNMRスペクトルは、室温にて、Bruker DRX400 スペクトロメータを用いて記録した。LCMS m/z 537.18 (M+H), 保持時間 2.492分. HPLC 保持時間 10.694分 (Sunfire C18), 99.6% 純度および 12.230分 (XBridge Phenyl C18), 99.6% 純度.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.82 (s, 6 H), 3.01 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 4 H), 7.50 (d, J = 7.53 Hz, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 1.00 Hz, 1 H), 7.89 - 7.95 (m, 2 H), 7.98 - 8.09 (m, 2 H).

10

【 0 2 3 4 】

20

【 化 1 7 0 】



30

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

50mLのRBFに、3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸(433.9 mg, 1.035 mmol)、DMF(15 mL)、1-フェニルシクロプロパン-アミン、HCl(214 mg, 1.259 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.438 mL, 2.52 mmol)、そして最後にHATU, 2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V)(1180 mg, 3.10 mmol)を加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液をジクロロメタンで希釈し、0.5M HCl、次いで食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させた。該溶液を濃縮して、黄褐色の油状物を得た。該粗生成物を10mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1% TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%  $\text{H}_2\text{O}$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%  $\text{H}_2\text{O}$ /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10  $\mu$ m C18 30 x 100mm カラムで、8分にわたる40-100% Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分、ならびに12分のホールドにて、精製して、77%収率の生成物を白色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC/Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で10-100% B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (220nm

40

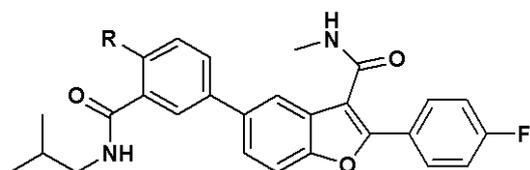
50

および256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いた、直交溶媒系およびカラムで確認した。全てのNMRスペクトルは、室温にて、Bruker DRX400 スペクトロメータを用いて記録した。LCMS m/z 535.16 (M+H), 保持時間 2.373分. HPLC 保持時間 10.314分 (Sunfire C18), 95.78%純度および12.230分 (XBridge Phenyl C18), 99.6% 純度.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.40 (dd, J = 7.03, 2.01 Hz, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 6 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 1.51 Hz, 1 H), 7.94 - 8.05 (m, 4 H).

10

【 0 2 3 5 】

【 化 1 7 1 】



20

#### 一般的方法

Biotage マイクロ波用バイアル(2-5 mL)に、所望のボロン酸(0.150 mmol, 2当量)とともに5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.075 mmol, 1当量) / 乾燥1,4-ジオキサン(1 mL)、リン酸三カリウム(0.300 mmol, 52.3 mg) / 水(0.2 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)ホスフィン(S-Phos)(6.16 mg, 0.015 mmol)、そして最後に、酢酸パラジウム(II)(3.37 mg, 0.015 mmol) / 1,4-ジオキサン(0.5 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュした後、蓋をし、150  $^{\circ}\text{C}$ にて10分間、Biotage マイクロ波の中に入れた。該溶媒を、Thermo/Savant SpeedVacにおいて除去し、該粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、プレパラティブHPLCにより、ELS(エバポレート光散乱)検出器を備えたDionex プレパラティブHPLCシステムを用いて、精製した。Phenomenex Gemini 5  $\mu$ m C18 21.2 x 250mm カラムを、アセトニトリル/HPLCグレードの水/20mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは20mM 酢酸アンモニウムを含むHPLCグレードの水であって、溶媒Bは100%アセトニトリルであった)(20mL/分にて、23.5分で30-95%Bのグラジエントおよび2.5分のホールド)とともに用いた。

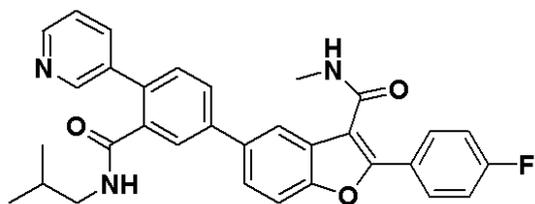
30

HPLC純度は、ESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置を用いて、Supelco Ascentis 2.7  $\mu$ m C18 4.6 x 50mm カラムで、アセトニトリル/HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは、5%アセトニトリル, 95%HPLCグレードの水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)であって、溶媒Bは、95%アセトニトリル, 5%HPLCグレードの水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)であった)を用いて、2mL/分にて8分で10-95%Bのグラジエントおよび1分のホールドにて、決定した。NMRスペクトルは、室温にて、Varian 400MHz フロースペクトロメータを用いて記録した。化学シフトは、用いたDMSO- $d_6$ /CDCl<sub>3</sub>溶媒に対するppmで報告した。

40

【 0 2 3 6 】

【化 1 7 2】



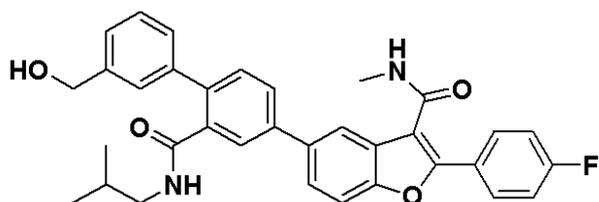
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

10

【 0 2 3 7】

【化 1 7 3】



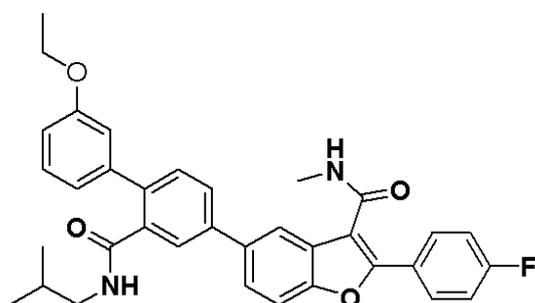
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3'-(ヒドロキシメチル)-2-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

20

【 0 2 3 8】

【化 1 7 4】



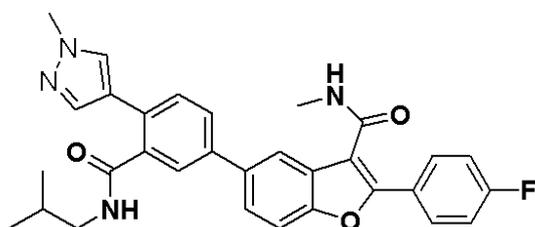
5-(3'-エトキシ-2-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

30

【 0 2 3 9】

【化 1 7 5】



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

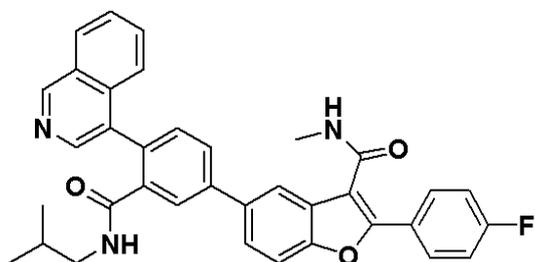
50

$^1\text{H NMR}$  ppm 0.93 (d,  $J = 6.74$  Hz, 6 H), 1.82 - 1.99 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.15 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.39 (t,  $J = 8.20$  Hz, 1 H), 7.62 - 7.82 (m, 5 H), 7.93 (d,  $J = 12.89$  Hz, 1 H), 8.02 - 8.12 (m, 1 H), 8.36 - 8.45 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H).

LCMS  $m/z$  525.21 (M + H), 保持時間 4.00分, 100% 純度.

【0 2 4 0】

【化 1 7 6】



10

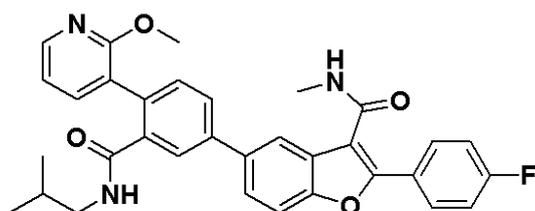
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(イソキノリン-4-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

20

【0 2 4 1】

【化 1 7 7】



30

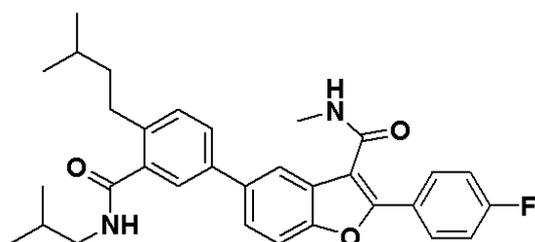
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

40

【0 2 4 2】

【化 1 7 8】



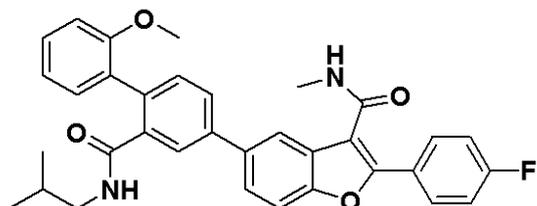
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(イソブチルカルバモイル)-4'-イソペンチルビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

50

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

【 0 2 4 3 】

【 化 1 7 9 】



10

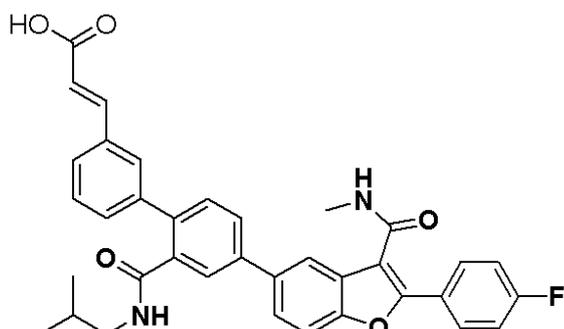
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(イソブチルカルバモイル)-2'-メトキシビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

20

【 0 2 4 4 】

【 化 1 8 0 】



30

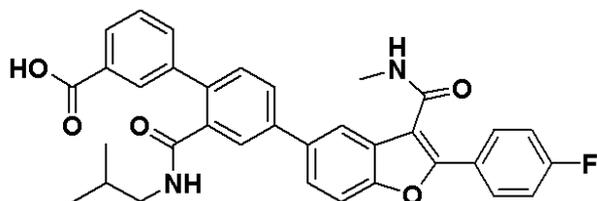
(E)-3-(4'-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2'-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

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

40

【 0 2 4 5 】

【 化 1 8 1 】



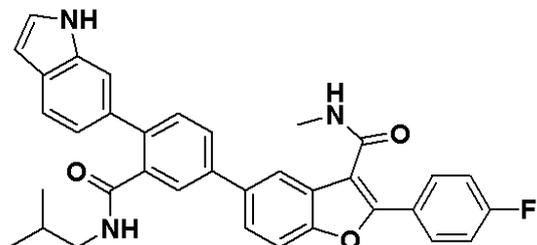
4'-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2'-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

50

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

【 0 2 4 6 】

【 化 1 8 2 】



10

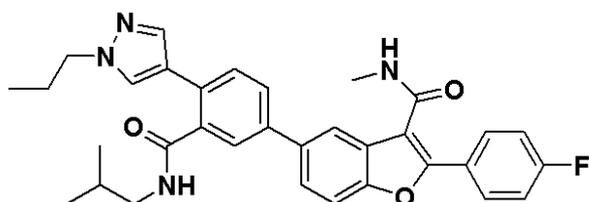
5-(4-(1H-インドール-6-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

【 0 2 4 7 】

【 化 1 8 3 】

20



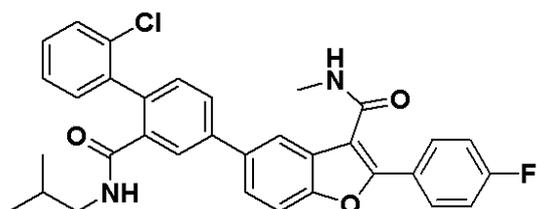
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

【 0 2 4 8 】

【 化 1 8 4 】

30



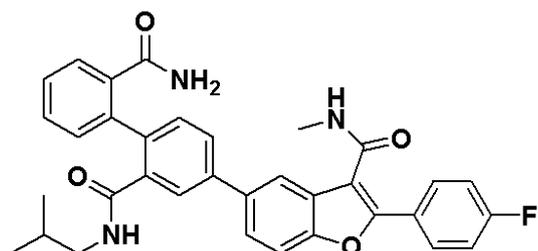
5-(2'-クロロ-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  ppm 0.85 (d,  $J = 6.44$  Hz, 6 H), 1.65 - 1.80 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.93 - 2.97 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 7.35 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.98 - 8.13 (m, 2 H), 8.21 - 8.27 (m, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H). LCMS  $m/z$  556.19 (M + H), 保持時間 5.28分, 100% 純度.

40

【 0 2 4 9 】

## 【化 1 8 5】

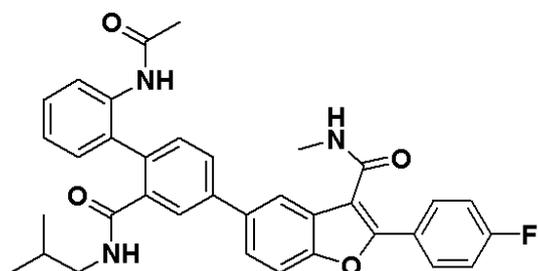


4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-イソプロチル  
ルビフェニル-2,2'-ジカルボキサミド 10

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

## 【 0 2 5 0】

## 【化 1 8 6】

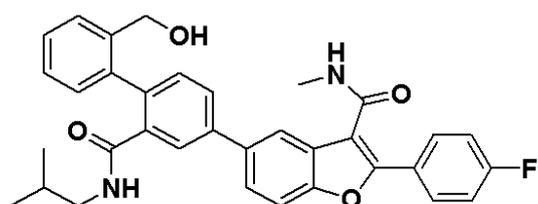


5-(2'-アセトアミド-2-(イソプロチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフ  
エニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

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

## 【 0 2 5 1】

## 【化 1 8 7】

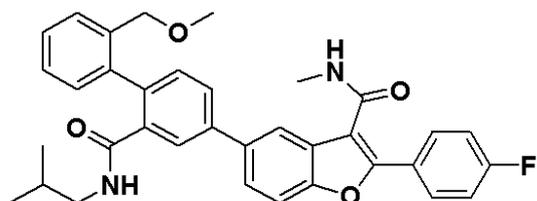


2-(4-フルオロフェニル)-5-(2'-(ヒドロキシメチル)-2-(イソプロチルカルバモイル)ビフェ  
ニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

$^1\text{H NMR}$  ppm 0.71 (d,  $J = 5.27$  Hz, 6 H), 1.45 - 1.57 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.90 (br. s., 2 H), 2.96 (d,  $J = 4.69$  Hz, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 3 H), 7.56 (d,  $J = 7.32$  Hz, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 8.09 (dd,  $J = 8.64, 5.42$  Hz, 2 H), 8.52 (br. s., 1 H). LCMS  $m/z$  551.22 (M + H), 保持時間 4.58分, 96% 純度.

## 【 0 2 5 2】

## 【化 1 8 8】



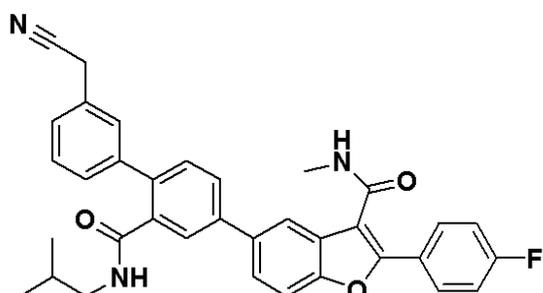
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(イソブチルカルバモイル)-2'-(メトキシメチル)ビフェニル-4-イル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

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

## 【 0 2 5 3】

## 【化 1 8 9】

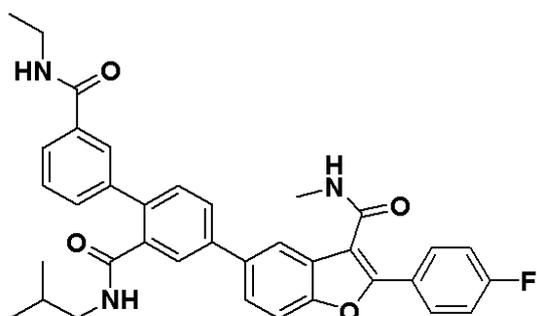


5-(3'-(シアノメチル)-2-(イソブチルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

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

## 【 0 2 5 4】

## 【化 1 9 0】



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

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

## 【 0 2 5 5】

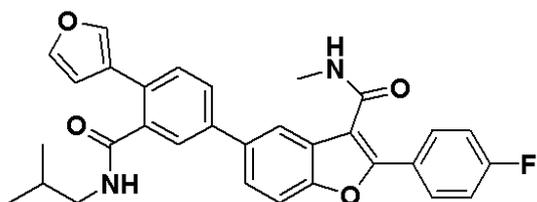
10

20

30

40

## 【化191】



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

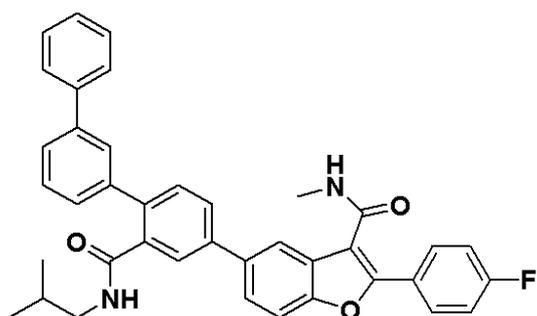
$^1\text{H NMR}$  ppm 0.86 - 1.03 (m, 6 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.92 - 3.00 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.28 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.69 (t,  $J = 7.91$  Hz, 2 H), 7.73 - 7.85 (m, 3 H), 7.94 (d,  $J = 19.33$  Hz, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 1 H), 8.53 (d, 1 H)

10

LCMS  $m/z$  511.17 (M + H), 保持時間 4.69分, 86.5% 純度.

## 【0256】

## 【化192】



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

$^1\text{H NMR}$  ppm 0.75 (d,  $J = 6.74$  Hz, 6 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.94 - 2.98 (m, 2 H), 7.15 - 7.24 (m, 3 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.34 - 7.47 (m, 4 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.75 - 7.83 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.54 (br. s., 1 H).

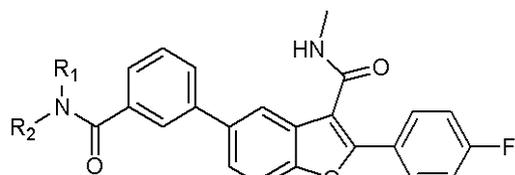
20

30

LCMS  $m/z$  597.27 (M + H), 保持時間 5.74分, 80% 純度.

## 【0257】

## 【化193】

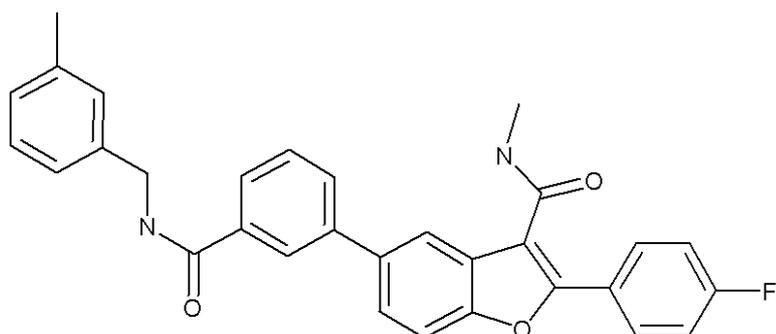


40

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

## 【0258】

【化 1 9 4】



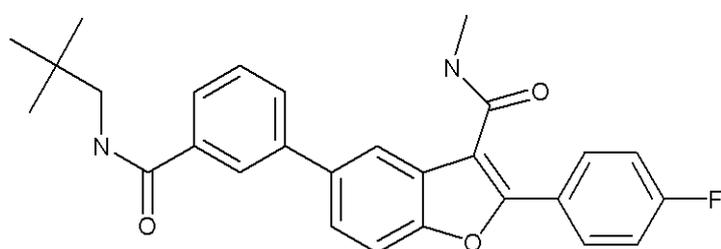
10

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

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ - $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.15 (1 H, t,  $J=5.86$  Hz), 8.48 (1 H, d,  $J=4.69$  Hz), 8.27 (2 H, d,  $J=4.69$  Hz), 8.00 - 8.08 (1 H, m), 7.92 - 7.97 (2 H, m), 7.89 (1 H, d,  $J=7.62$  Hz), 7.77 (2 H, s), 7.61 (1 H, t,  $J=7.62$  Hz), 7.37 (2 H, t,  $J=8.50$  Hz), 7.24 (1 H, t,  $J=7.32$  Hz), 7.14 - 7.22 (2 H, m), 7.08 (1 H, d,  $J=7.03$  Hz), 4.54 (2 H, d,  $J=5.86$  Hz), 2.92 (3 H, d,  $J=4.10$  Hz), 2.34 (3 H, s).

【 0 2 5 9】

【化 1 9 5】



20

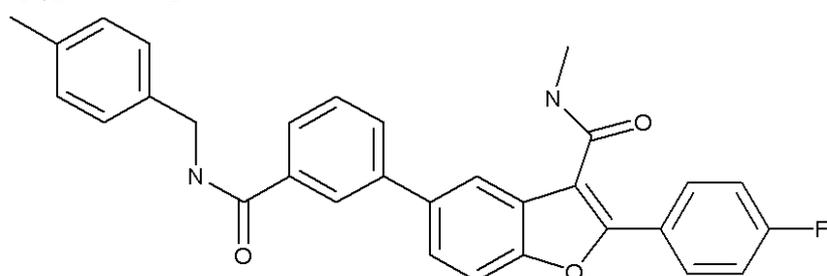
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(3-(ネオペンチルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ - $\text{CDCl}_3$ ) ppm 8.44 - 8.51 (m, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.88 (t,  $J=7.32$  Hz, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.59 (t,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.37 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 3.20 (d,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 2.92 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 0.98 (s, 9 H).

30

【 0 2 6 0】

【化 1 9 6】



40

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

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ - $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.14 (t,  $J=5.86$  Hz, 1 H), 8.48 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.93 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.61 (t,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.37 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.27 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J=7.62$  Hz, 2 H), 4.52 (d,  $J=5.86$  Hz, 2 H), 2.92 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 2.30 - 2.35 (m, 3 H).

50

## 【 0 2 6 1 】

HPLC純度は、Waters LCT質量分析装置（4-way MUX源分析LC使用）（220nmにて、アセトニトリルおよび水を用いる）を用いてか、あるいはESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置を用いて、決定した。A = 5:95 CH<sub>3</sub>CN:水；B = 95:5 CH<sub>3</sub>CN :水；モディファイヤー = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc。保持時間は分で記録した。

## 分析メソッドA:

カラム: Waters Xterra 2.1x50mm 5 um C18

時間	B%	流速	10
0.00	0	1.0	
4.00	100	1.0	
5.00	100	1.0	

## 分析メソッドB:

カラム: Waters Xbridge 2.1x50mm 5 um C18

時間	B%	流速	20
0.00	0	1.0	
4.00	100	1.0	
5.00	100	1.0	
5.05	100	1.0	
6.00	0	1.0	

## 分析メソッドC:

カラム: Waters Xbridge 4.6x50mm 5 um C18

時間	B%	流速	30
0.00	0	2.0	
8.00	100	2.0	
9.00	100	2.0	

## 分析メソッドD:

カラム: Waters Xbridge 4.6x50mm 5 um C18

時間	B%	流速	40
0.00	0	1.0	
8.00	100	1.0	
9.00	100	1.0	
9.10	100	1.0	
1.00	0	10	

## 分析メソッドE:

ESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置

カラム: Supelcu Ascentis 4.6x50mm 2.7 um C18

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

## 分析メソッドF:

ESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置

カラム: Phenomenex Gemini 4.6x150mm 3 um C18

時間	B%	流速	
0.00	10	1.0	
10.00	95	1.0	20
13.00	95	1.0	
13.50	10	1.0	
15.00	10	1.0	

【表 1 2 8】

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

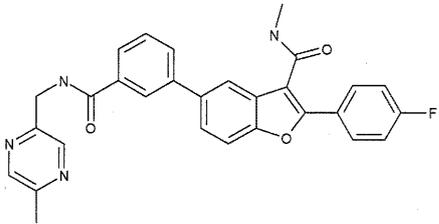
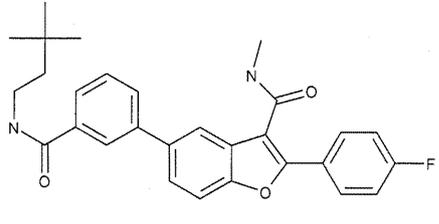
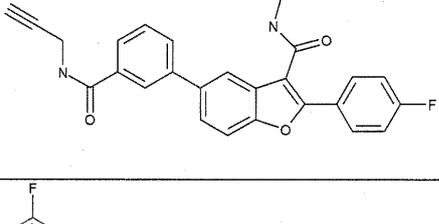
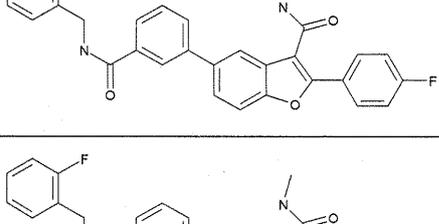
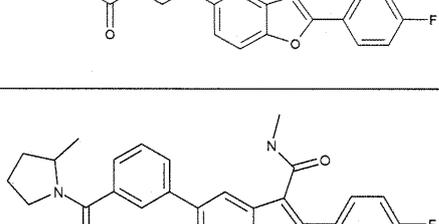
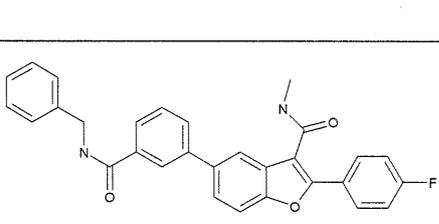
10

20

30

40

【表 1 2 9】

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

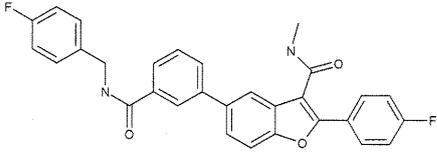
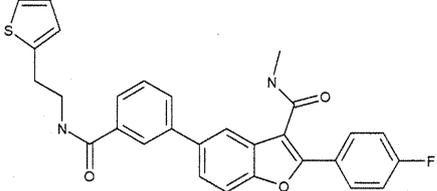
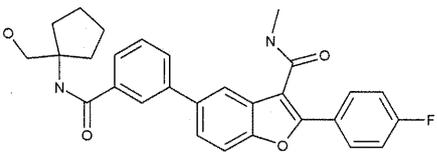
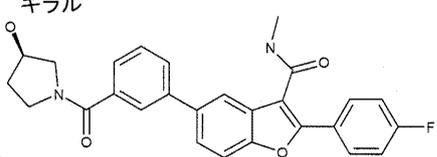
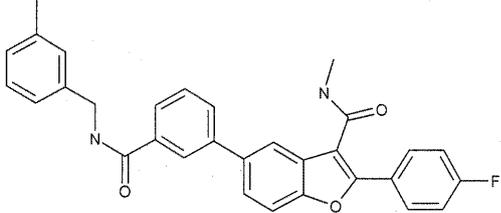
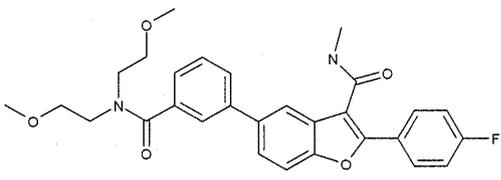
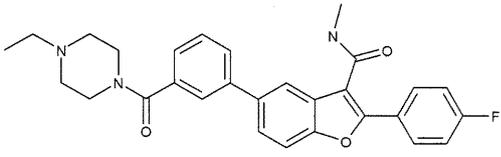
10

20

30

40

【表 130】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.84	100	513.93	メソッド A
	2.85	100	498.9	メソッド A
	2.56	100	486.94	メソッド A
キラル 	2.1	100	458.91	メソッド A
	2.93	100	509.94	メソッド A
	2.53	100	504.9	メソッド A
	2.23	100	485.92	メソッド A

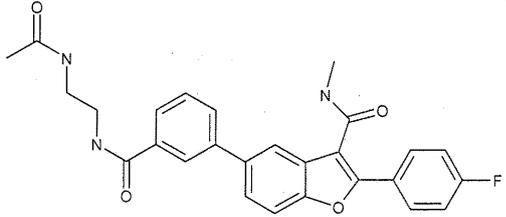
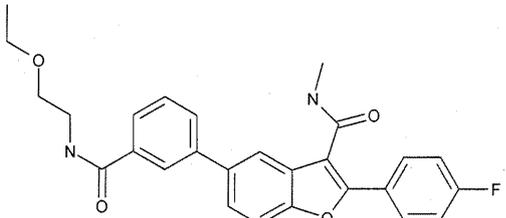
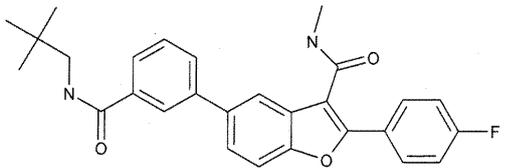
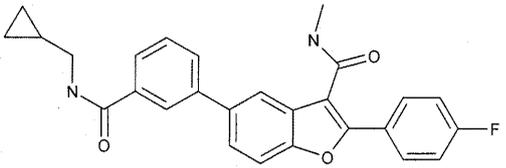
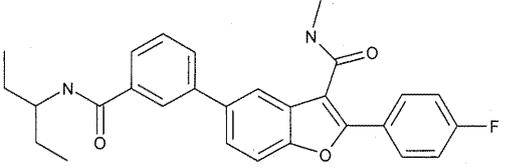
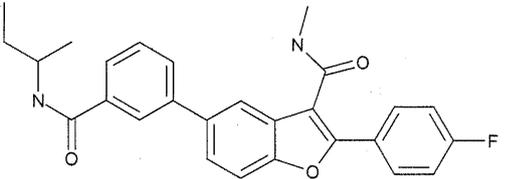
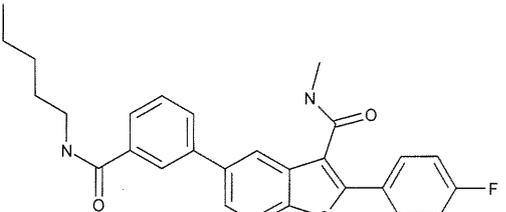
10

20

30

40

【表 1 3 1】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.11	100	473.91	メソッド A
	2.51	100	460.92	メソッド A
	2.89	100	458.94	メソッド A
	2.62	100	459.94	メソッド A
	2.85	100	475.95	メソッド A
	2.72	100	444.94	メソッド A
	2.91	100	475.95	メソッド A

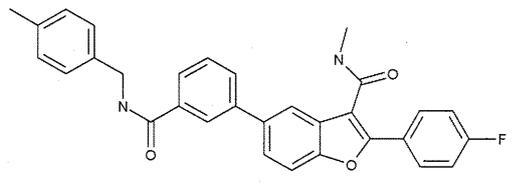
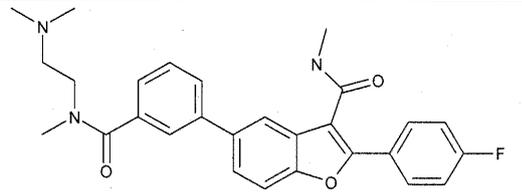
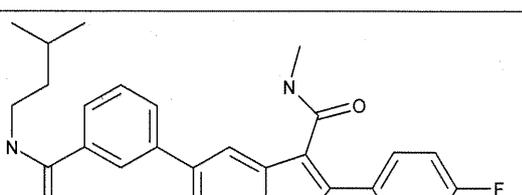
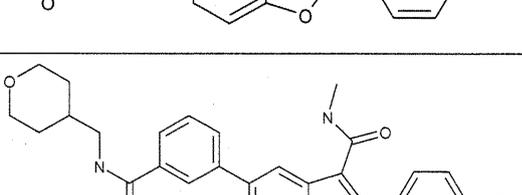
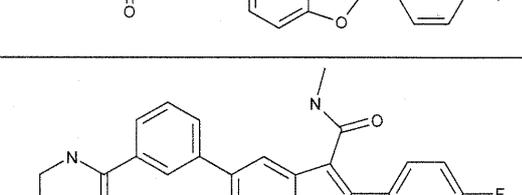
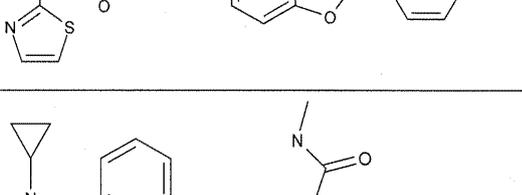
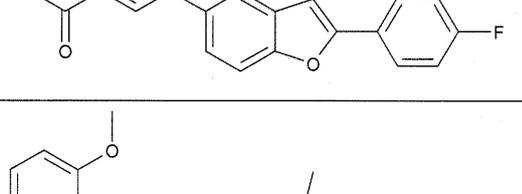
10

20

30

40

【表 1 3 2】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.97	100	509.93	メソッド A
	2	100	473.92	メソッド A
	2.89	100	475.95	メソッド A
	2.43	100	486.93	メソッド A
	2.44	100	485.85	メソッド A
	2.39	100	856.65	メソッド B
	2.81	96.6226	494.8	メソッド B

10

20

30

40

【表 1 3 3】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.75	100	940.66	メソッド B
	2.89	99.0179	988.56	メソッド B
	2.7	100	1056.6	メソッド B
	2.94	89.8624	968.67	メソッド B
	2.75	100	984.61	メソッド B
	2.29	100	455.82	メソッド B
	2.92	98.0936	980.59	メソッド B

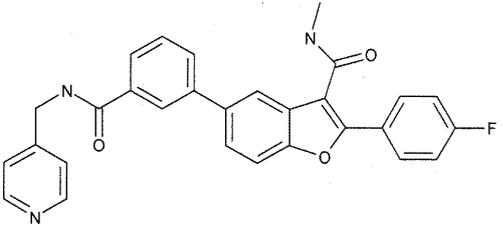
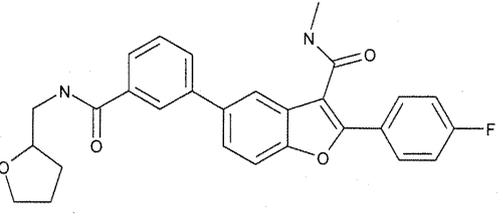
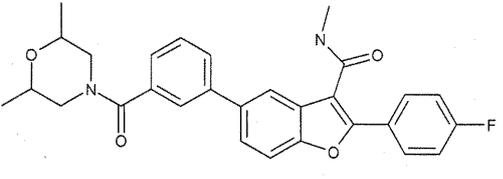
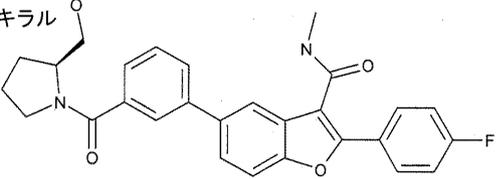
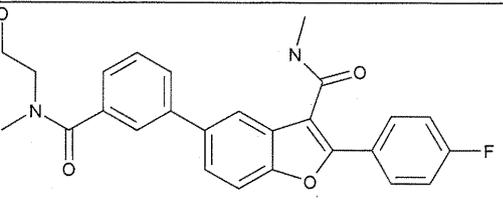
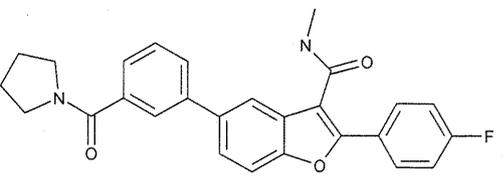
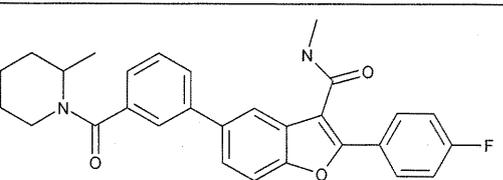
10

20

30

40

【表 1 3 4】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.32	98.0376	479.8	メソッド B
	2.35	100	472.83	メソッド B
	2.56	100	972.64	メソッド B
キラル 	2.26	100	472.83	メソッド B
	2.06	98.6458	892.65	メソッド B
	2.43	100	884.66	メソッド B
	2.81	100	940.69	メソッド B

10

20

30

40

【表 1 3 5】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.82	100	940.7	メソッド B
	2.93	100	968.72	メソッド B
	2.95	100	968.7	メソッド B
	2.6	100	884.67	メソッド B
	2.35	100	856.66	メソッド B
	2.34	96.8795	958.6	メソッド B
	2.26	100	479.81	メソッド B

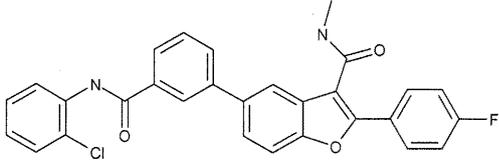
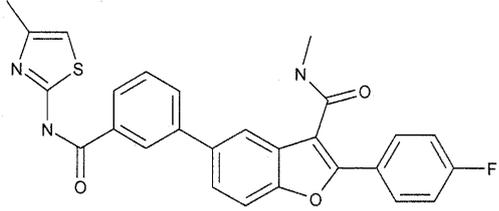
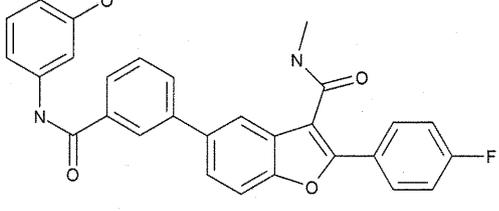
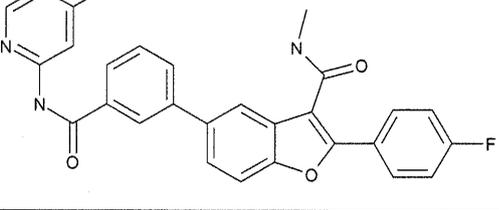
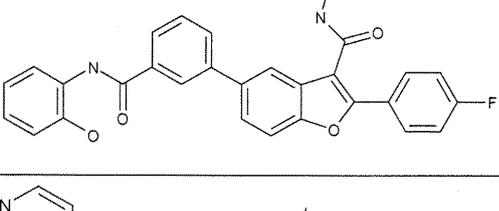
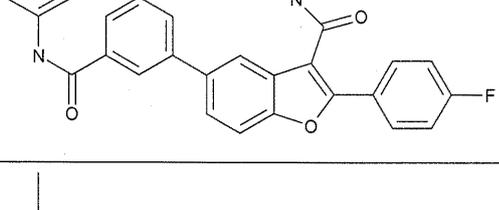
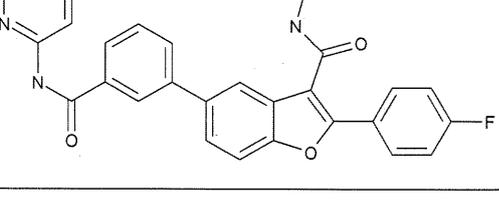
10

20

30

40

【表 1 3 6】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.82	100	806.66	メソッド B
	2.75	100	970.55	メソッド B
	2.48	100	480.8	メソッド B
	2.77	100	479.81	メソッド B
	2.7	98.233	480.8	メソッド B
	2.57	100	465.64	メソッド B
	2.85	97.8741	958.25	メソッド B

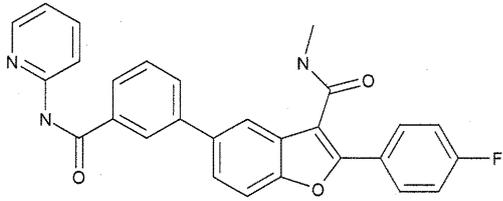
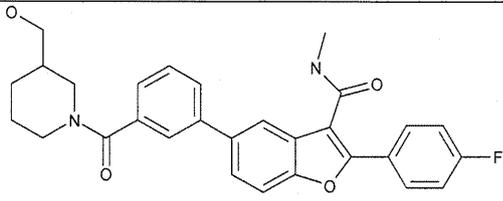
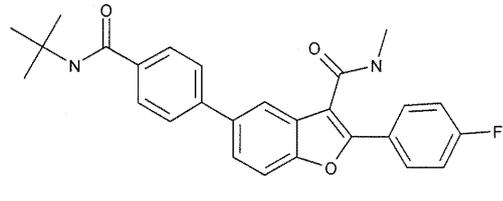
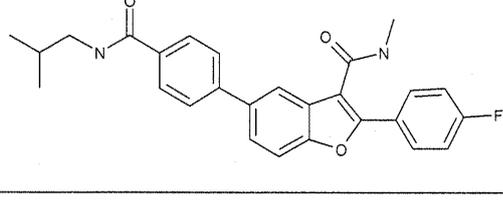
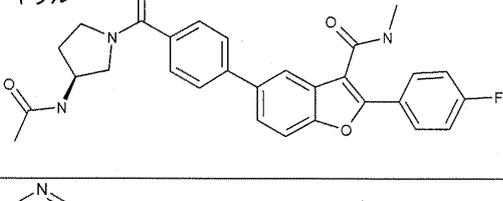
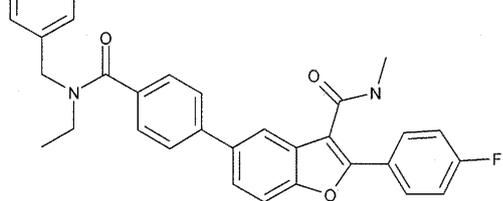
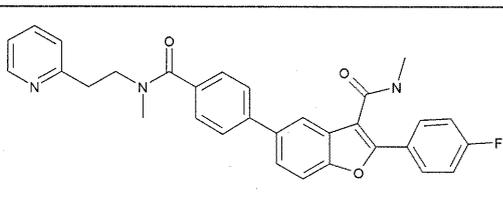
10

20

30

40

【表 1 3 7】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.64	100	930.26	メソッド B
	2.24	100	972.33	メソッド B
	5.21	100	444.95	メソッド C
	4.95	100	444.96	メソッド C
キラル 	3.74	100	499.93	メソッド C
	4.54	100	507.94	メソッド C
	4.37	100	507.93	メソッド C

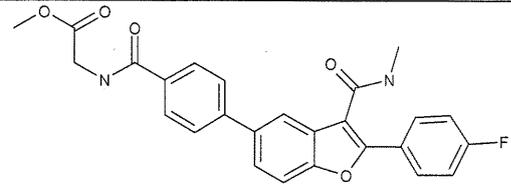
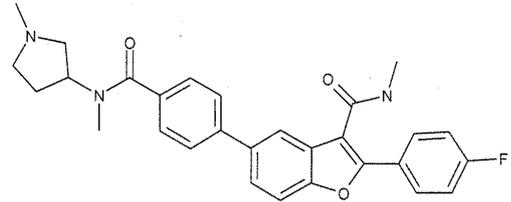
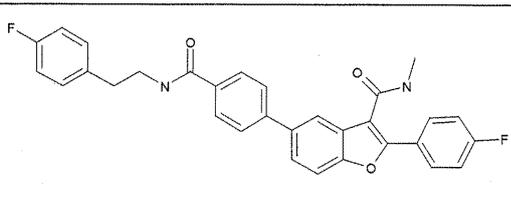
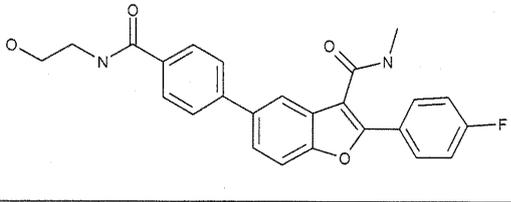
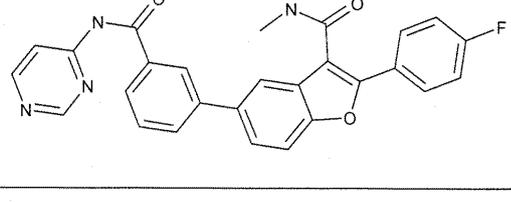
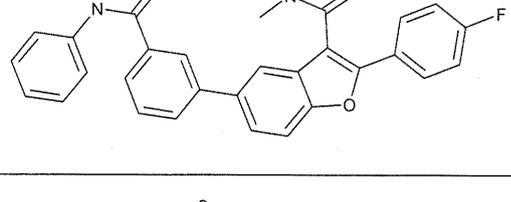
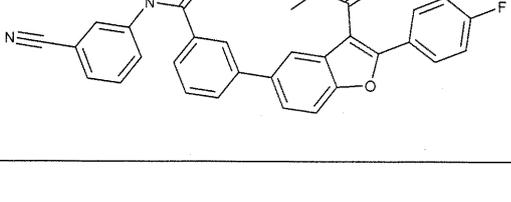
10

20

30

40

【表 138】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	4.32	100	460.91	メソッド C
	3.68	100	485.94	メソッド C
	5.31	100	510.91	メソッド C
	3.78	100	432.93	メソッド C
	4.68	93.1925	466.91	メソッド D
	5.72	96.6697	464.93	メソッド D
	5.57	96.8314	489.9	メソッド D

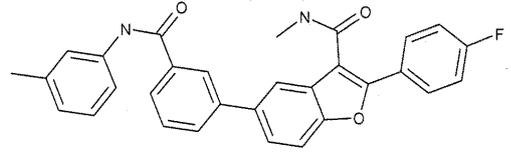
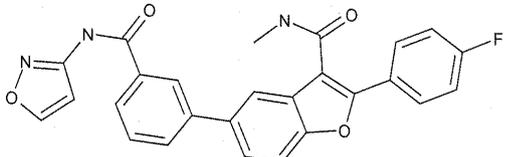
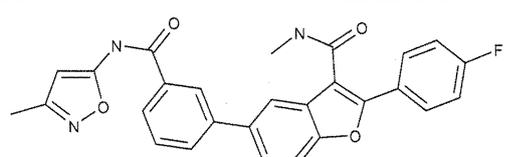
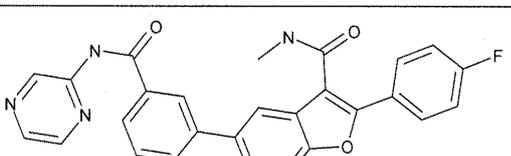
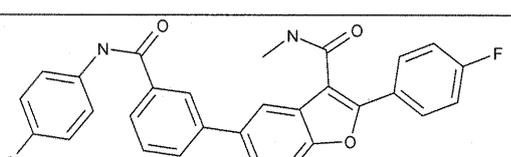
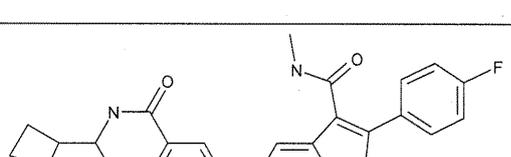
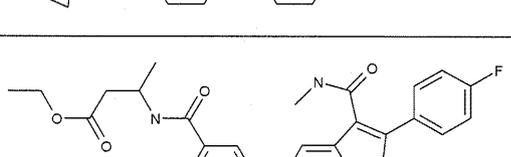
10

20

30

40

【表 139】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	5.72	94.0943	478.93	メソッド D
	4.93	94.4826	455.9	メソッド D
	5.26	88.6355	469.92	メソッド D
	4.7	100	466.92	メソッド D
	5.59	97.7461	494.92	メソッド D
	4.06	100	497.98	メソッド D
	5.05	97.6492	502.96	メソッド D

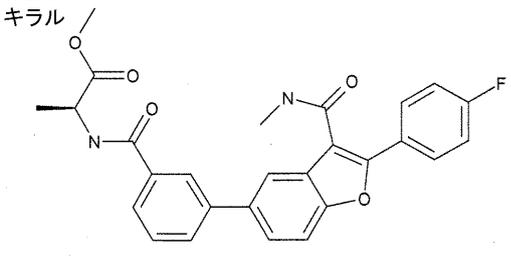
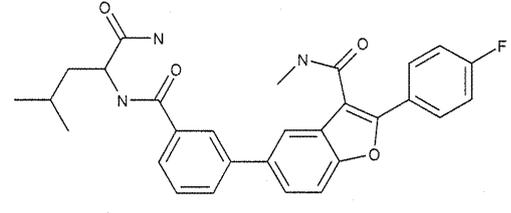
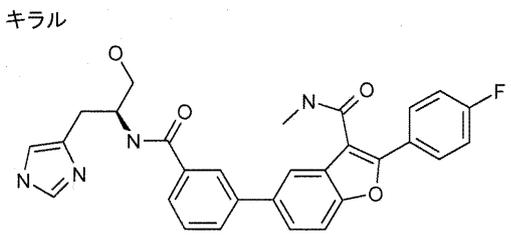
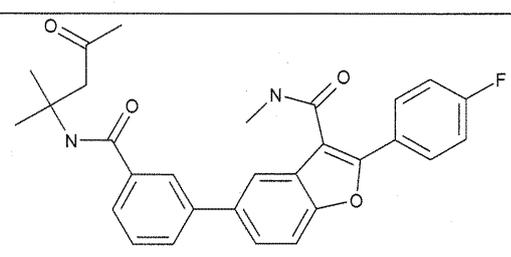
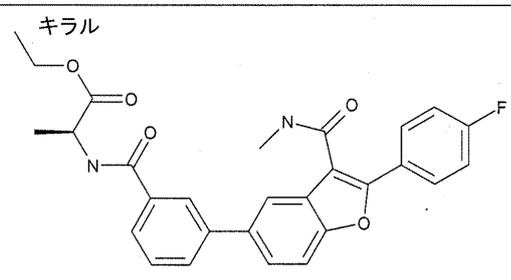
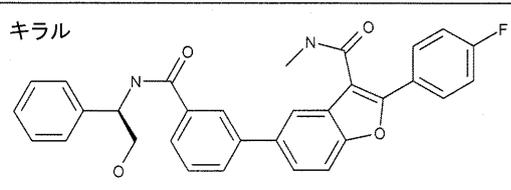
10

20

30

40

【表 140】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
キラル 	4.7	100	474.95	メソッド D
	4.7	100	501.98	メソッド D
キラル 	3.74	100	512.96	メソッド D
	5.2	97.5131	486.97	メソッド D
キラル 	5.05	100	488.95	メソッド D
キラル 	4.74	100	508.95	メソッド D

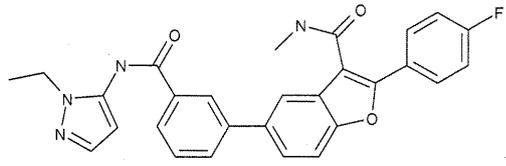
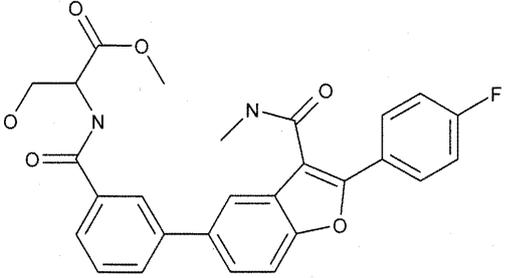
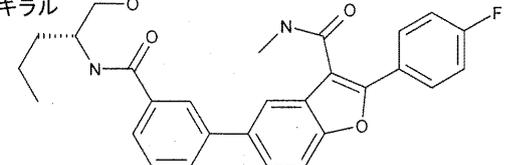
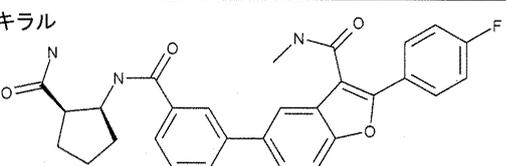
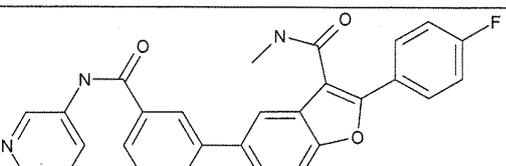
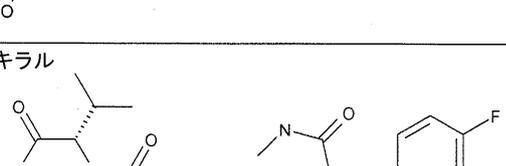
10

20

30

40

【表 1 4 1】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	4.79	100	482.96	メソッド D
	4.18	100	490.94	メソッド D
キラル 	4.8	100	474.98	メソッド D
キラル 	4.43	100	499.97	メソッド D
	4.04	95.8428	481.93	メソッド D
キラル 	4.5	93.8873	487.97	メソッド D

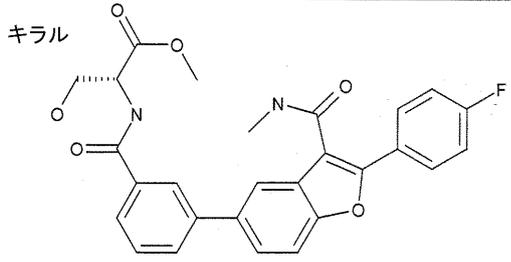
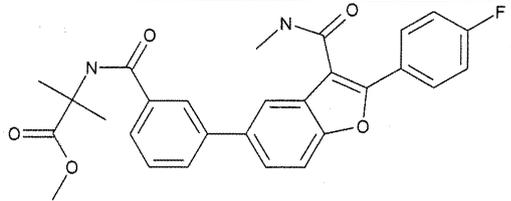
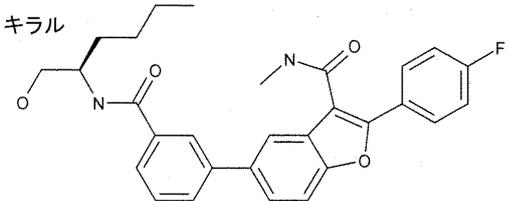
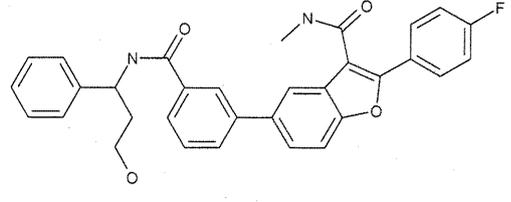
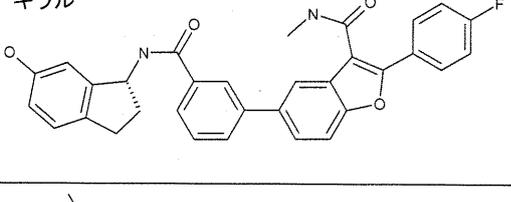
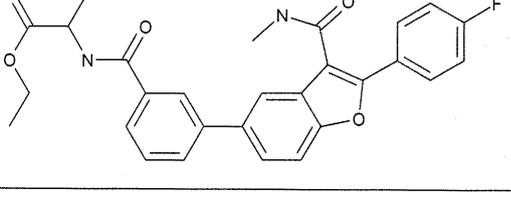
10

20

30

40

【表 1 4 2】

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

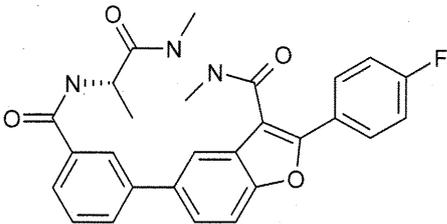
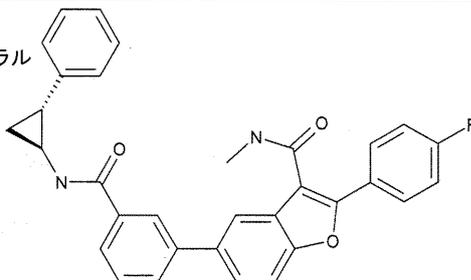
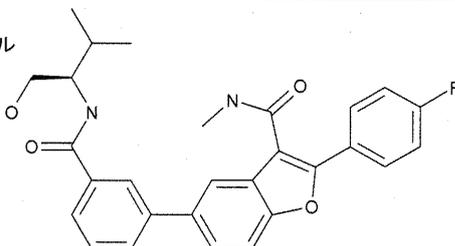
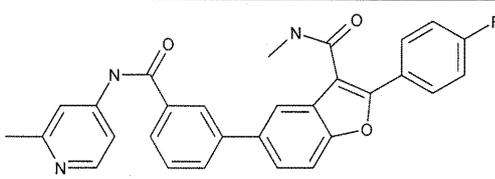
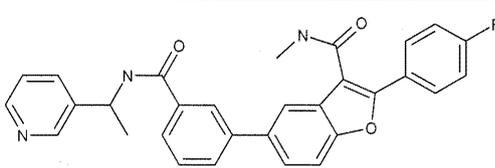
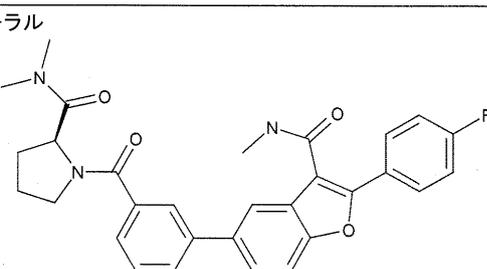
10

20

30

40

【表 1 4 3】

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

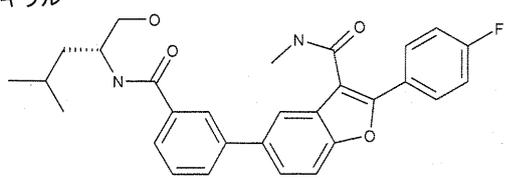
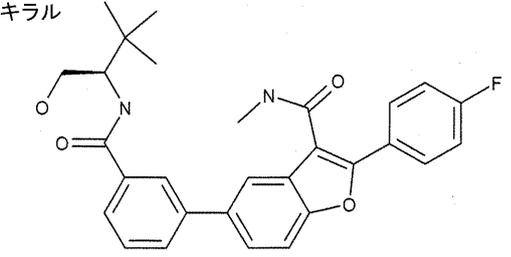
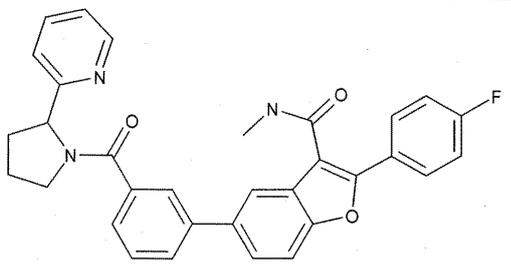
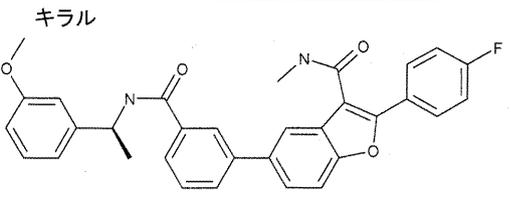
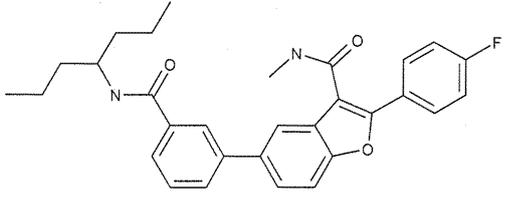
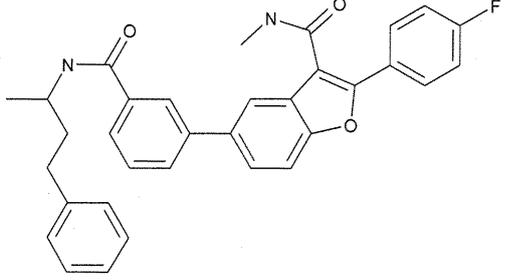
10

20

30

40

【表 1 4 4】

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

10

20

30

40

【表 1 4 5】

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

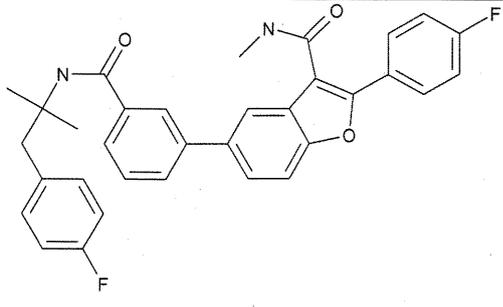
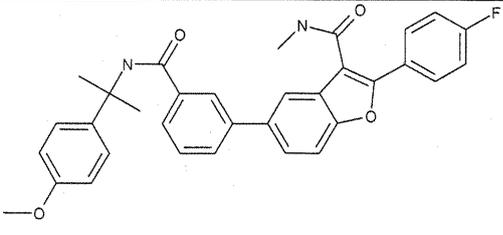
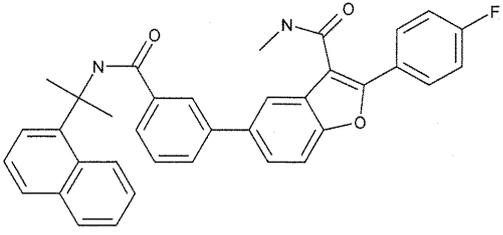
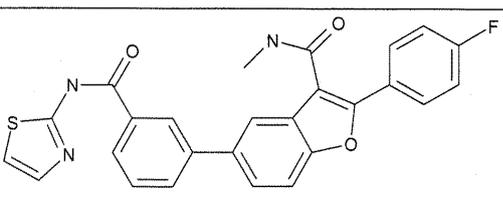
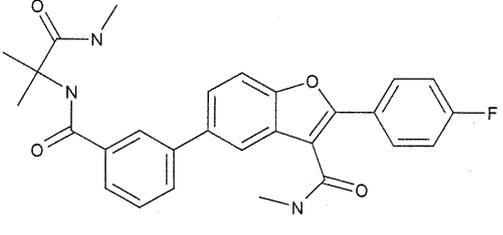
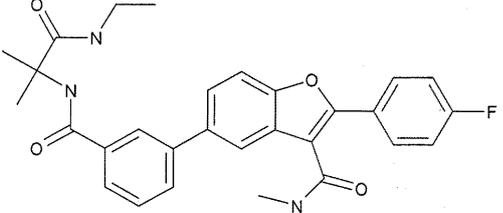
10

20

30

40

【表 1 4 6】

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

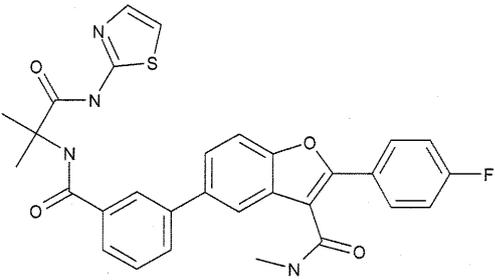
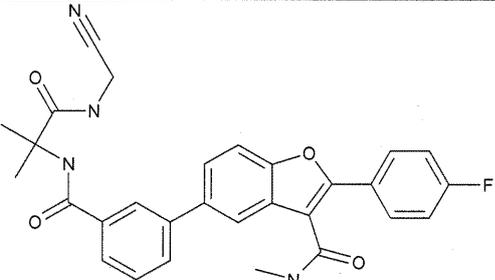
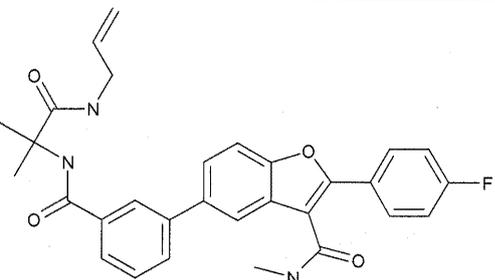
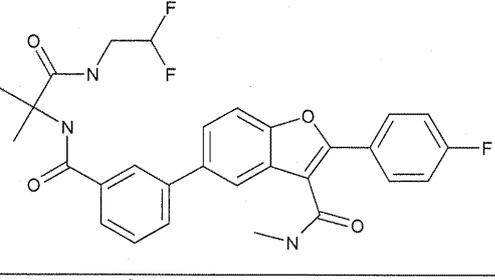
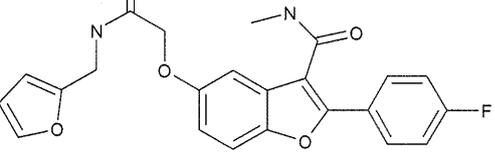
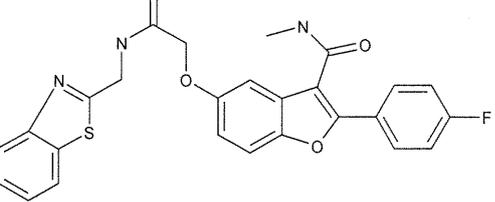
10

20

30

40

【表 1 4 7】

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

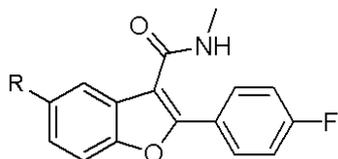
10

20

30

40

## 【化197】



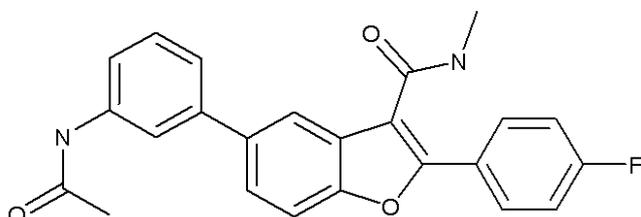
以下の一般的な方法が実験方法にふさわしい。該化合物のいくつかを、異なるスケールで製造した。2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.100 mmol, 1当量)を、乾燥1,4-ジオキサン(1 mL)中に溶解させ、ポロン酸(0.340 mmol, 3.4当量)を含むBiotageマイクロ波用バイアル(0.5-2 mL)に加えた。次いで、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.300 mmol, 3当量)を固体のままに加え、その後、水(0.25 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュし、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を加えた。該バイアルを窒素で再度フラッシュした後、蓋をし(caped)、それをBiotageマイクロ波反応器において150

10

で15分間加熱した。該混合液を0.45 μmフィルターで濾過し、SpeedVacで乾燥させた。該サンプルをDMF(1.6 mL)中に溶解させ、プレパラティブHPLCにより精製した。

## 【0263】

## 【化198】

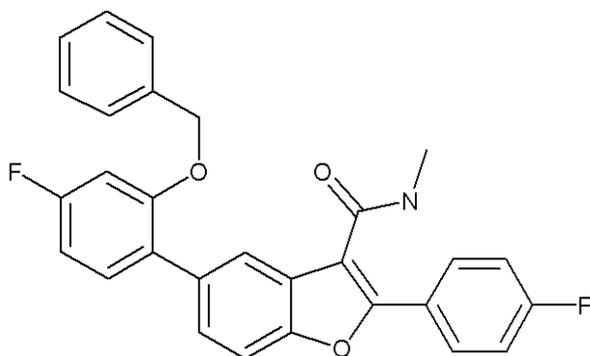


5-(3-アセトアミドフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>) ppm 10.03 (br. s., 1 H), 8.49 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.03 (dd, J=8.79, 5.27 Hz, 2 H), 7.93 (br. s., 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=6.44 Hz, 2 H), 7.29 - 7.45 (m, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H).

## 【0264】

## 【化199】



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

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.41 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.03 (dd, J=8.79, 5.27 Hz, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 7 H), 7.13 (d, J=9.37 Hz, 1 H), 6.83 - 6.94 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 2.88 (d, J=4.10 Hz, 3 H).

## 【0265】

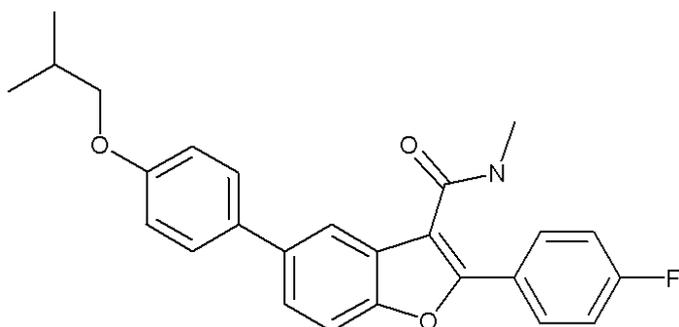
10

20

30

40

【化 2 0 0】



10

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

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

【 0 2 6 6】

HPLC純度は、Waters LCT 質量分析装置 (4-way MUX源分析LC使用) (220nmにて、アセトニトリルおよび水を用いて) を用いてか、あるいはESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置を用いて、決定した。A = 5:95  $\text{CH}_3\text{CN}$ :水; B = 95:5  $\text{CH}_3\text{CN}$ :水; モディファイヤー = 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . 保持時間は分で記録した。

20

分析メソッドA:

カラム: Waters Xterra 2.1x50mm 5  $\mu\text{m}$  C18

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

30

分析メソッドB:

カラム: Waters Xbridge 2.1x50mm 5  $\mu\text{m}$  C18

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

40

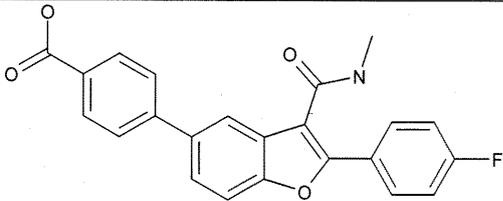
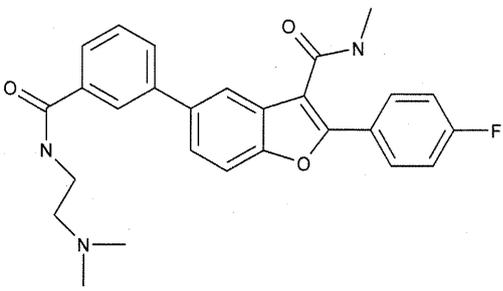
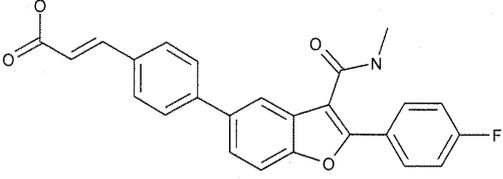
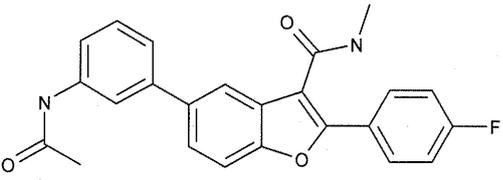
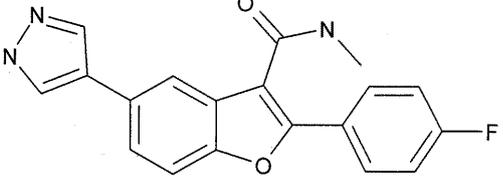
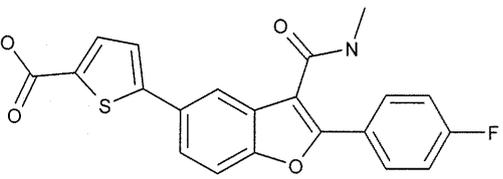
分析メソッドF:

ESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置

カラム: Phenomenex Gemini 4.6x150mm 3  $\mu\text{m}$  C18

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

【表 1 4 8】

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

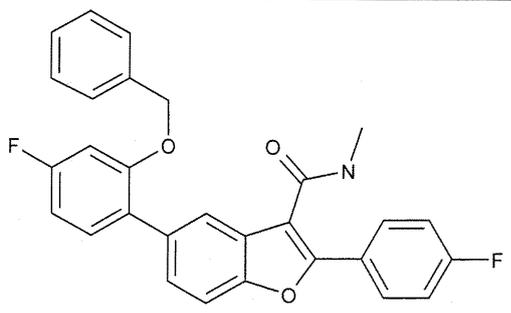
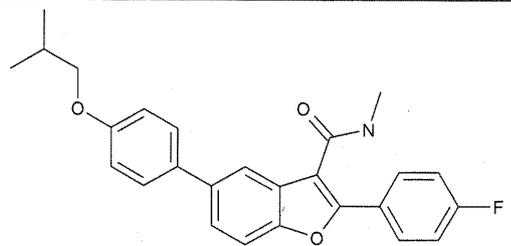
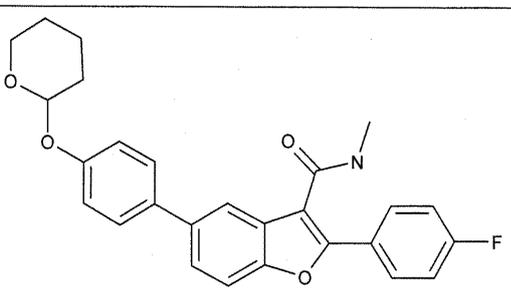
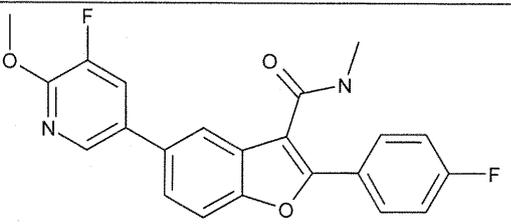
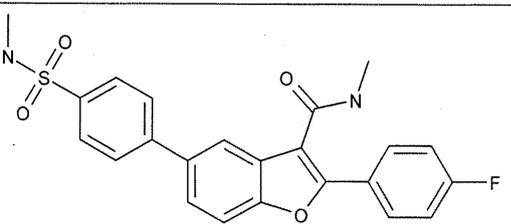
10

20

30

40

【表 1 4 9】

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

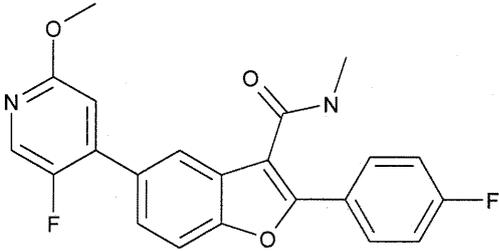
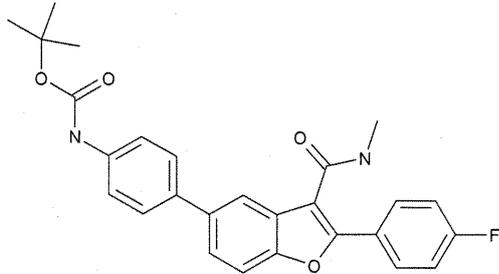
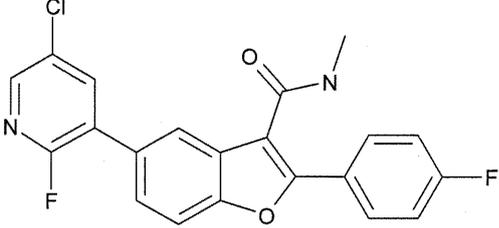
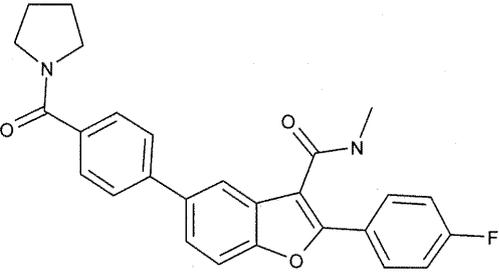
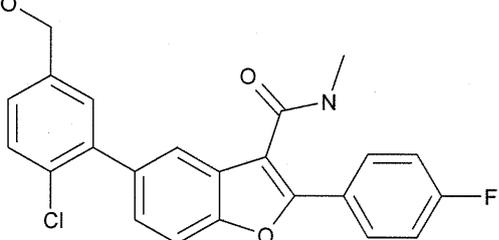
10

20

30

40

【表 150】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	10.716	100	395.31	メソッド F
	11.858	100	461.33	メソッド F
	10.916	100	399.21	メソッド F
	2.49	100	443.06	メソッド B
	2.56	100	410	メソッド B

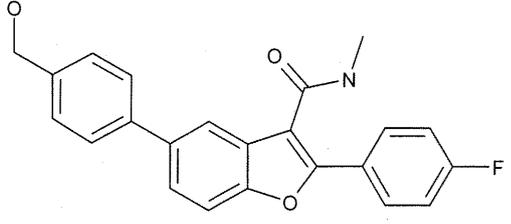
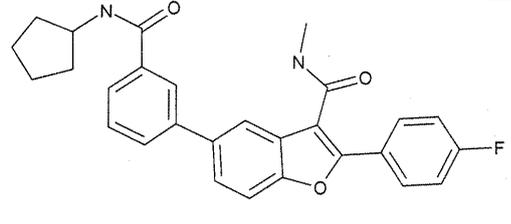
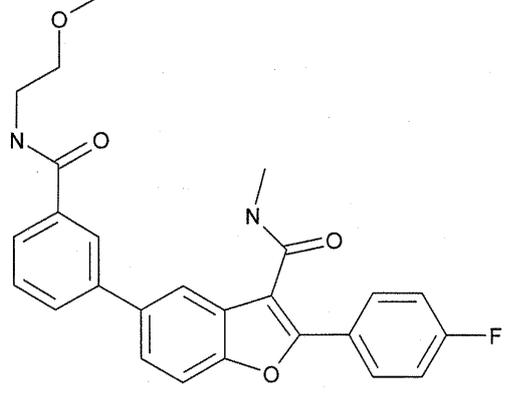
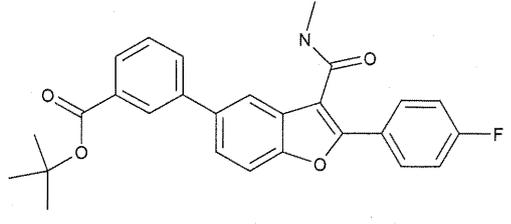
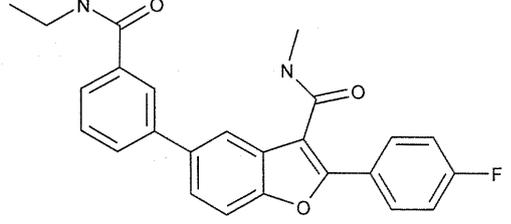
10

20

30

40

【表 1 5 1】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.36	100	376.05	メソッド B
	2.75	90.0925	457.45	メソッド B
	2.36	95.5596	447.39	メソッド B
	3.34	100	446.41	メソッド B
	2.43	100	417.4	メソッド B

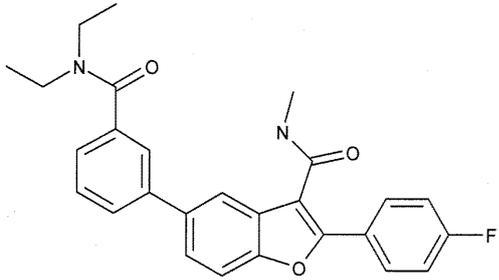
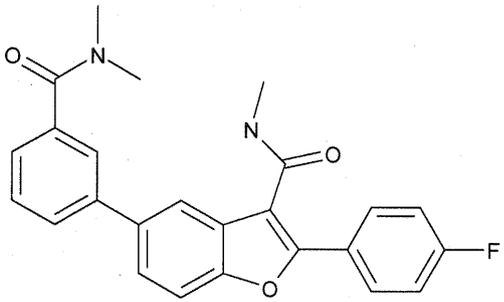
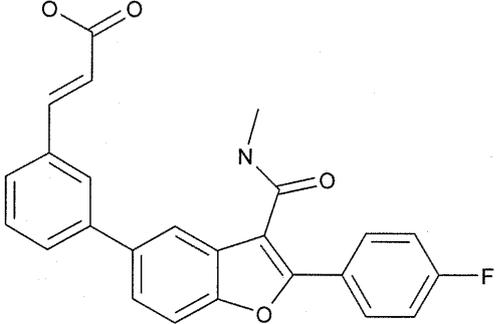
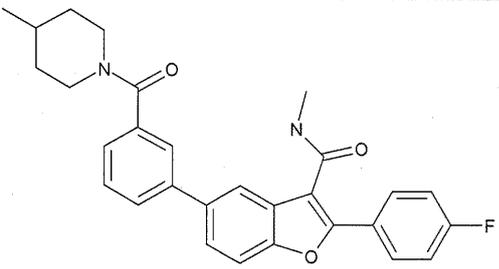
10

20

30

40

【表 1 5 2】

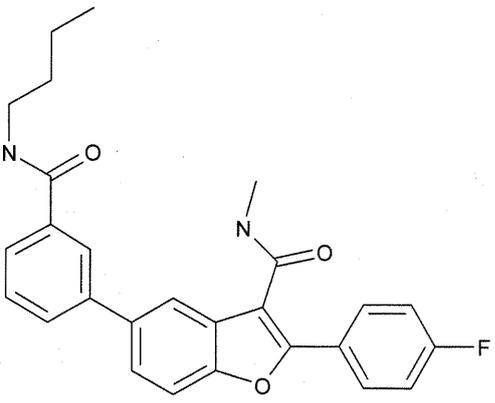
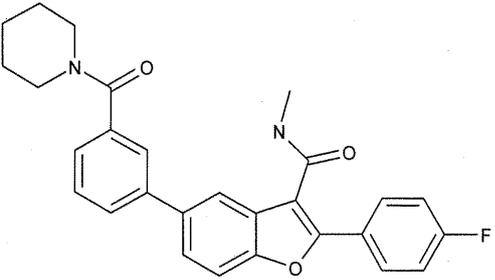
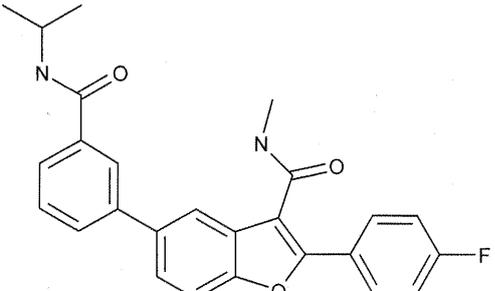
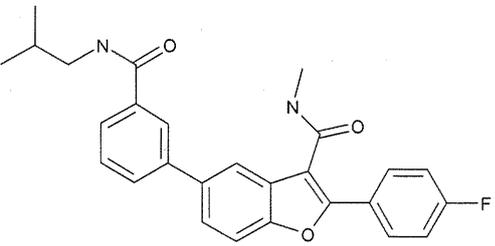
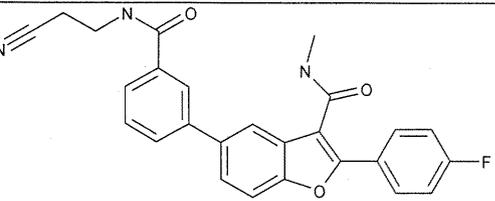
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.67	97.2446	445.4	メソッド B
	2.37	100	417.33	メソッド B
	2.02	100	416.3	メソッド B
	2.92	100	471.37	メソッド B

10

20

30

【表 153】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.76	100	445.37	メソッド B
	2.71	100	457.35	メソッド B
	2.52	100	431.35	メソッド B
	2.725	94.4043	445.36	メソッド B
	2.38	95.3608	442.32	メソッド B

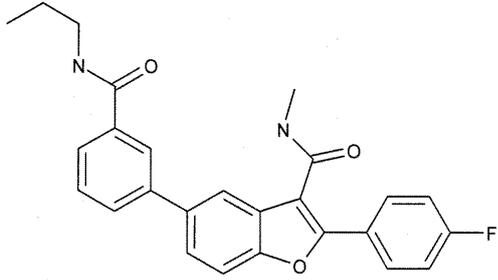
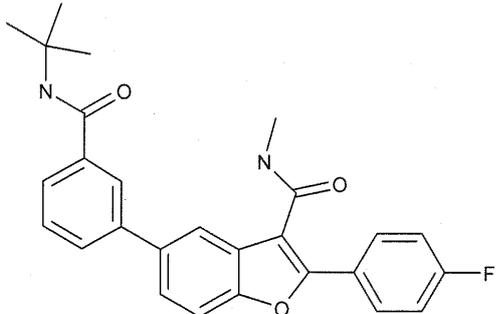
10

20

30

40

【表 154】

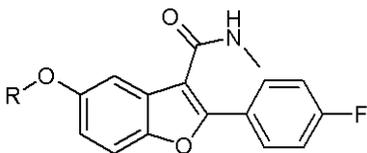
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	2.56	100	431.34	メソッド B
	2.76	97.5284	445.38	メソッド B

10

20

【0267】

【化201】

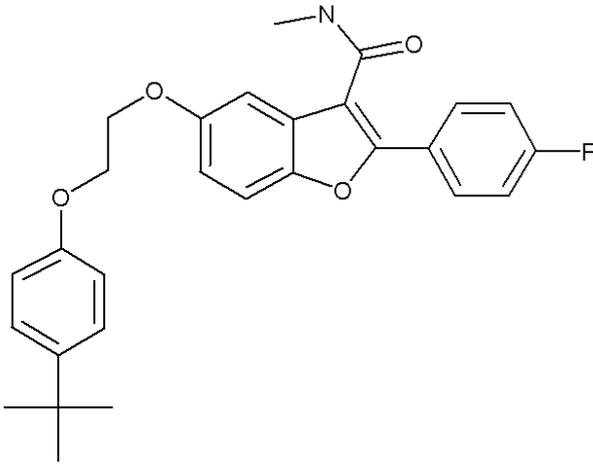


30

以下の一般的な方法が実験方法にふさわしい。2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.120 mmol, 1当量) / THF(2.3 mL)を、ROH(2.28当量)およびPPh<sub>3</sub>(1.4当量)を含むBiotage マイクロ波用バイアル(5 mL)に加えた。次いで、DEAD(1.4当量)を無溶媒で加えた。該バイアルを窒素でフラッシュし、蓋をし(caped)、Biotage マイクロ波反応器において140 °Cで20分間加熱した。該混合液をSpeedVacで乾燥させ、DMF(1.6 mL)中に溶解させ、プレパラティブHPLCにより精製した。

【0268】

## 【化 2 0 2】



10

## 5-(2-(4-tert-ブチルフェノキシ)エトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6\text{-CDCl}_3$ ) ppm 8.36 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.99 (dd,  $J=8.50, 5.57$  Hz, 1 H), 7.56 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.39 (m, 3 H), 7.21 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H), 7.05 (dd,  $J=9.37, 2.34$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J=8.79$  Hz, 3 H), 4.28 - 4.45 (m, 4 H), 2.89 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 1.30 (s, 9 H).

20

## 【 0 2 6 9】

HPLC純度は、Waters LCT 質量分析装置 (4-way MUX源分析LC使用) (220nmにて、アセトニトリルおよび水を用いて) を用いて、決定した。A = 5:95  $\text{CH}_3\text{CN}$ :水; B = 95:5  $\text{CH}_3\text{CN}$ :水; モディファイヤー = 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . 保持時間は分で記録した。

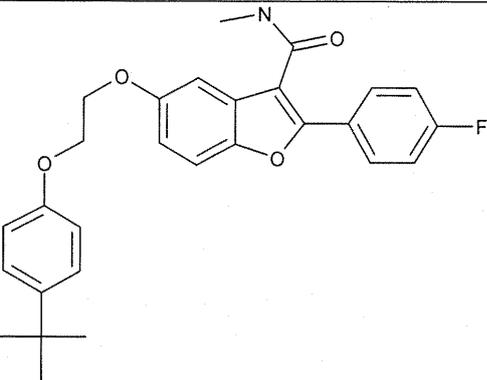
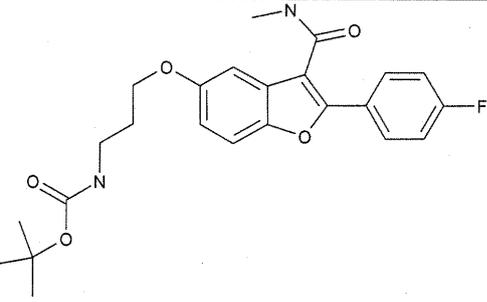
## 分析メソッドB:

カラム: Waters Xbridge 2.1x50mm 5  $\mu\text{m}$  C18

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

30

【表 1 5 5】

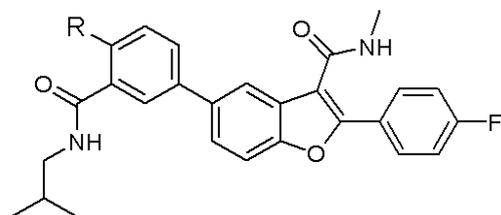
構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	3.63	100	461.8073	メソッド B
	2.81	100	442.825	メソッド B

10

20

【 0 2 7 0】

【化 2 0 3】



30

以下の一般的な方法が実験方法にふさわしい。4-[2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル]-2-(イソブチルカルバモイル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.076 mmol, 45 mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)(6.24 mg, 0.02 mmol)、ボロン酸(0.175 mmol)およびリン酸カリウム(0.190 mmol, 40.2 mg)を、Biotage マイクロ波用バイアル(5mL)に加え、次いでジオキサン(3 mL)および水(0.3 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュし、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.076 mmol, 1.7 mg)を加えた。該バイアルをBiotage Initiatorにおいて110 °Cで10分間加熱し、SpeedVac-250を用いて40 °Cで終夜乾燥させた。該サンプルをDMF-MeOHに溶解させ、フィルター付きプレート (plate with filter) を介して濾過し、プレパラティブHPLCにより精製した。

40

プレパラティブHPLC: Dionex APS-30000, UV 220nm, カラム: Waters Xbridge 19 x 200 mm, 5 um, C18. 溶媒: A = 水, 20 mM NH<sub>4</sub>OH, B = アセトニトリル)

分析メソッドA:

Waters LCT質量分析装置 (4-way MUX源使用)

LC条件

カラム: Ascentis 4.6x50mm 5 um C18

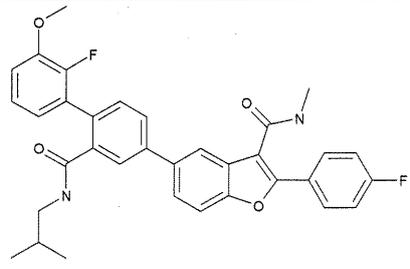
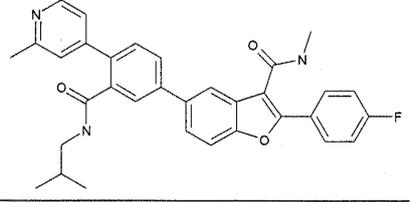
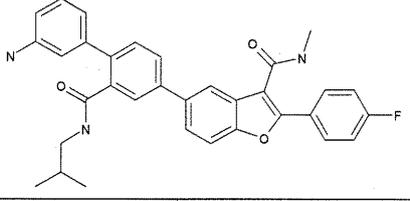
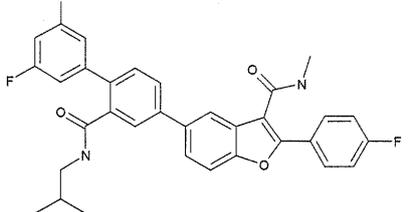
50

移動相 A = 5:95 MeCN:水; B = 95:5 MeCN:水; モディファイヤー = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc. 保持時間 (Rt) は分で記録した。

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

【表 1 5 6】

10

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	5.77	96	569.286	メソッド A
	4.86	95	536.2426	メソッド A
	5.20	97	536.26428	メソッド A
	5.93	100	557.2553	メソッド A

20

30

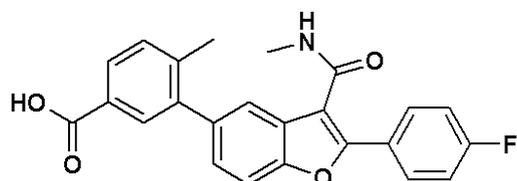
## 【 0 2 7 1 】

40

以下の実施例/中間体を、対応するベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネートと対応する安息香酸の3-ボロン酸(もしくはエステル)とのスズキカップリングにより製造し、前述の通り、得られた酸中間体をシクロプロピルアミンにカップリングさせた。

## 【 0 2 7 2 】

## 【化 2 0 4】



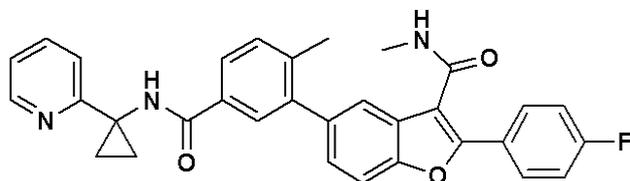
50

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

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 404.04, HPLC 保持時間 = 1.728分.

【0273】

【化205】



10

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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを第一に用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.80 - 9.26分 (220 nmにてUV検出)。目的の画分を集めてエバポレートし、得られた白色の固形物を同じメソッド(開始%B = 50, 最終%B = 100, 画分収集: 5.34 - 6.15分を除く)により再度精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.61 (d, J = 5.80, 1H), 8.44 (t, J = 7.32, 1H), 7.97 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.71, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.24, 1H), 7.64 (d, J = 0.92, 1H), 7.47 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 520.41, HPLC 保持時間 = 1.513分.

20

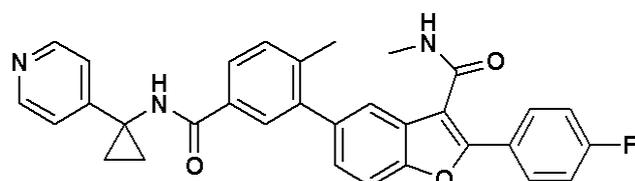
30

分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.90分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.43分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 13.20分.

【0274】

【化206】

40



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10

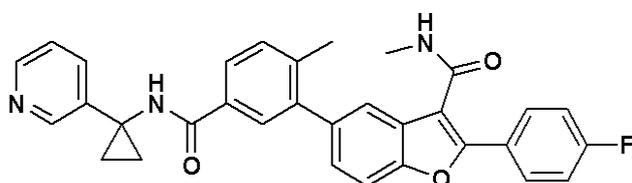
50

%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.07 - 5.88分 (220 nmにてUV検出)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.68 (d, J = 7.32, 1H), 7.97 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (d, J = 2.14, 1H), 7.86 (dと重なったm, 1H), 7.81 (d, J = 7.02, 1H), 7.67 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (d, J = 1.22, 1H), 7.48 (d, J = 8.55, 1H), 7.39 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.83 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 520.15, HPLC 保持時間 = 1.435分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.03分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm (開始%B = 10, 最終%B = 100), 保持時間 = 14.09分.

10

【 0 2 7 5 】

【 化 2 0 7 】



20

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

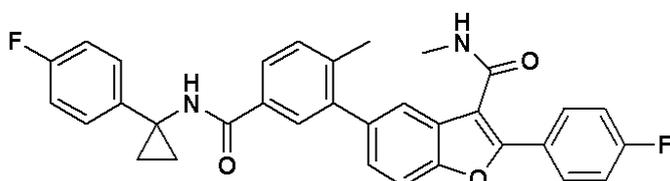
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより分離メソッドを第一に用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.05 - 5.76分 (220 nmにてUV検出)。目的の画分を合わせてエバポレートし、得られた残渣を、同じメソッド (開始%B = 10, 最終%B = 100, 画分収集: 8.74 - 9.27分を除く) を用いて再度精製した。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.76 (d, J = 2.44, 1H), 8.71 (dd, J = 5.80, 0.92, 1H), 8.50 (ddd, J = 8.32, 2.21, 1.37, 1H), 8.04 (dd, J = 8.39, 5.65, 1H), 7.96 (dd, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.83 (d, J = 1.53, 1H), 7.82 (dと重なったm, 1H), 7.66 (d, J = 8.24, 1H), 7.64 (d, J = 1.83, 1H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.60 (見かけ上のtd, J = 4.20, 2.59, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 520.08, HPLC 保持時間 = 1.482分.

30

40

【 0 2 7 6 】

【 化 2 0 8 】



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

50

-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

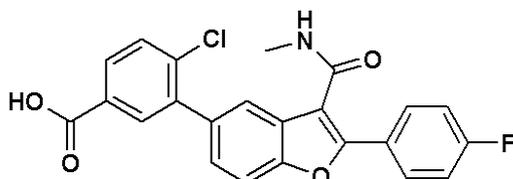
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.08 - 9.63分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.78 - 7.77 (重なりのm, 2H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (d, J = 1.22, 1H), 7.41 (d, J = 8.55, 1H), 7.37 - 7.33 (重なりのm, 3H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 7.01 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (m, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 537.08, HPLC 保持時間 = 1.840分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.20分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm (開始%B = 10, 最終%B = 100), 保持時間 = 8.16分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%MeOH-5%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.20分

10

20

【0277】

【化209】



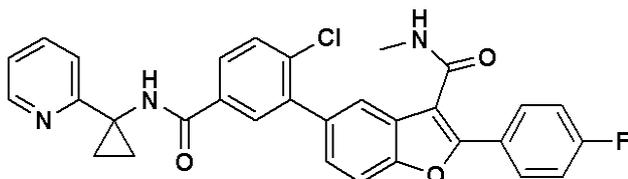
4-クロロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

30

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 424.26, 426.25, HPLC 保持時間 = 1.763分.

【0278】

【化210】



40

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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを第一に用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.02 - 6.54分 (220 nmにてUV検出)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.62 (dd, J = 5.80

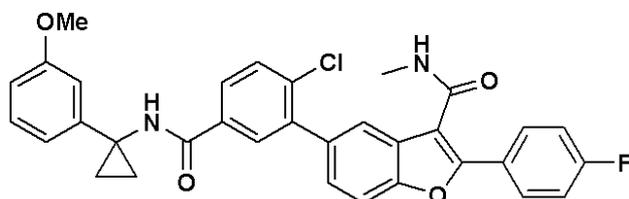
50

, 0.61, 1H), 8.44 (td, J = 7.93, 1.53 1H), 8.04 (d, J = 2.44, 1H), 7.96 (dd, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.93 (dd, J = 8.39, 2.29 1H), 7.84 - 7.81 (重なり of m, 2H), 7.76 (d, J = 1.83, 1H), 7.69 (d, J = 2.44, 1H), 7.67 (d, J = 2.75, 1H), 7.50 (dd, J = 8.55, 1.53, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.76 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 540.33, 542.33, HPLC 保持時間 = 1.568分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.19分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.89分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 16.19分.

10

【 0 2 7 9 】

【 化 2 1 1 】



20

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

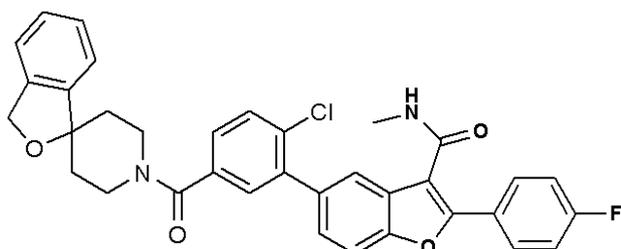
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.61 - 7.41分 (220 nmにてUV検出) を第一に用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (dd, J = 8.70, 5.34, 2H), 7.94 (d, J = 2.14, 1H), 7.85 (dd, J = 8.39, 1.98, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 12.51, 8.55, 2H), 7.49 (dd, J = 8.55, 1.53, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 7.20 (t, J = 7.93, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (sと重なったm, 1H), 6.75 (dd, J = 8.70, 1.68, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.34 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 569.39, HPLC 保持時間 = 1.858分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.33分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.96分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 14.80分.

30

40

【 0 2 8 0 】

## 【化 2 1 2】



5-(2-クロロ-5-(3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

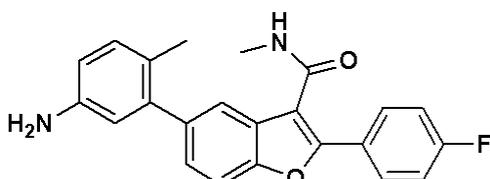
10

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.88 - 8.49分 (220 nmにてUV検出)を第一に用いて精製。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 595.39, HPLC 保持時間 = 1.952分。分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.75分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.68分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 15.85分。

20

## 【 0 2 8 1】

## 【化 2 1 3】



30

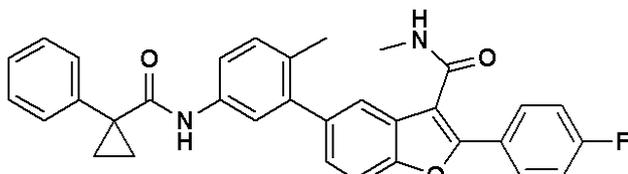
5-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンとのスズキカップリングを、以下を用いることにより実施した：ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos)、Pd(OAc)<sub>2</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、(1:2  $H_2O$ /1,4-ジオキサソ, 90 )。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 375.22, HPLC 保持時間 = 1.362分。

40

## 【 0 2 8 2】

## 【化 2 1 4】



## 2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 10.05 - 10.51分 (220 nmにてUV検出)を第一に用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (dd, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.60 (d, J = 8.55, 1H), 7.55 (d, J = 1.53, 1H), 7.52 (sと重なったdd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.48, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (mと重なったdd, J = 1.53, 1H), 7.29 - 7.27 (重なり of m, 3H), 7.25 (d, J = 2.14, 1H), 7.21 (見かけ上のd, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.19 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+Na)<sup>+</sup> = 541.36, HPLC 保持時間 = 1.952分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.49分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.11分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 15.98分.

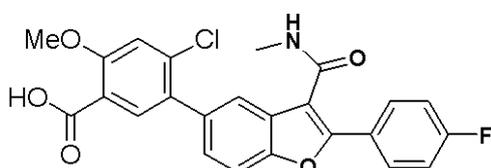
10

20

30

## 【 0 2 8 3】

## 【化 2 1 5】



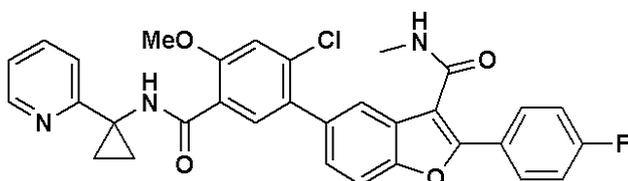
## 4-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 453.93, HPLC 保持時間 = 1.757分.

40

## 【 0 2 8 4】

## 【化 2 1 6】



50

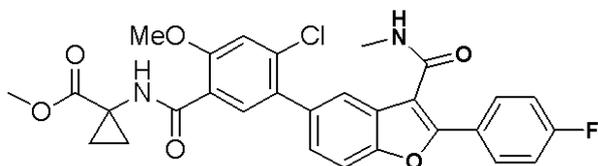
5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを第一に用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.00 - 6.58分 (220 nmにてUV検出)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.61 (d, J = 5.80, 1H), 8.42 (td, J = 8.01, 1.68, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (d, J = 8.24, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.40, 6.03, 0.92, 1H), 7.69 (d, J = 1.83, 1H), 7.64 (d, J = 8.55, 1H), 7.44 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。

HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 569.90, 570.79, 571.82, HPLC 保持時間 = 1.592分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.56分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.97分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%MeOH-5%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 16.35分.

【0285】

【化217】

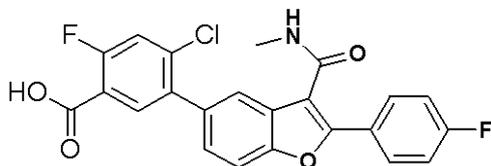


メチル 1-(4-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 551.02, HPLC 保持時間 = 1.753分.

【0286】

【化218】



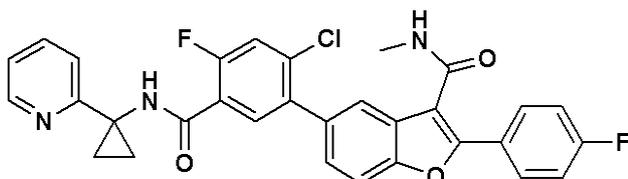
4-クロロ-2-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分,

流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 441.91, HPLC 保持時間 = 1.803分.

【 0 2 8 7 】

【 化 2 1 9 】

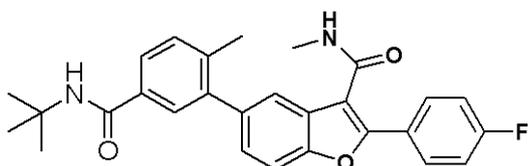


5-(2-クロロ-4-フルオロ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.63 - 6.40分 (220 nmにてUV検出)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.60 (d, J = 5.49, 1H), 8.34 (td, J = 7.93, 1.83, 1H), 7.97 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.90 (d, J = 7.63, 1H), 7.83 (d, J = 8.24, 1H), 7.73 (重なり, 2H), 7.68 (d, J = 8.54, 1H), 7.56 (d, J = 10.38, 1H), 7.47 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 558.04, HPLC 保持時間 = 1.558分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLC メソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.10分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.60分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.24分. 20 30

【 0 2 8 8 】

【 化 2 2 0 】



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

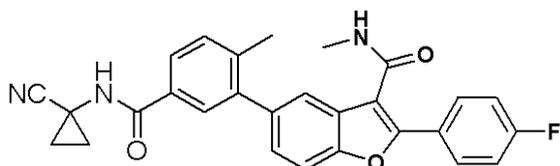
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.62 - 9.21分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.67 (sと重なっているd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (d, J = 1.22, 1H), 7.38 (ddと重なっているd, 1H), 7.37 (dd, J = 1.53, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B 40 50

= 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 459.31, HPLC 保持時間 = 1.763分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nm および254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 17.08分; Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.81分.

【0289】

【化221】

10



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

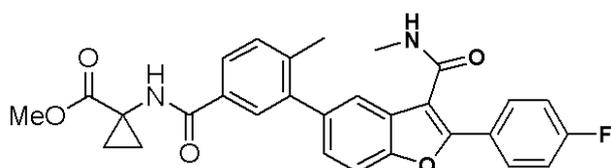
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.13 - 7.85分 (220 nmにてUV検出) を用いて精製. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 8.70, 5.34, 2H), 7.77 (sと重なっているd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.24, 1H), 7.63 (d, J = 1.53, 1H), 7.44 (d, J = 8.24, 1H), 7.37 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.36 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した. HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 468.28, HPLC 保持時間 = 1.633分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 14.21分; Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.79分.

20

30

【0290】

【化222】



40

メチル 1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.26 - 7.97分 (220 nmにてUV検出) を用いて精製. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.77 (dd, J = 4.27, 2.14, 2H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (d, J = 1.22, 1H), 7.42 (d, J = 8.55, 1H), 7.37 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.34 (s

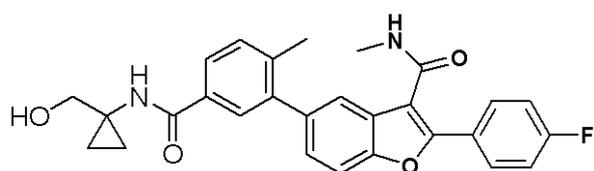
50

, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.26 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 501.23, HPLC 保持時間 = 1.657分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLC メソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.81分; Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.58分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 12.48分.

10

【0291】

【化223】



20

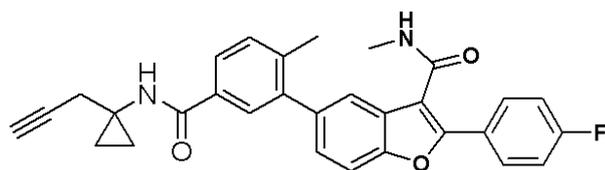
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.78 - 9.06分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 473.33, HPLC 保持時間 = 1.827分.

30

【0292】

【化224】



40

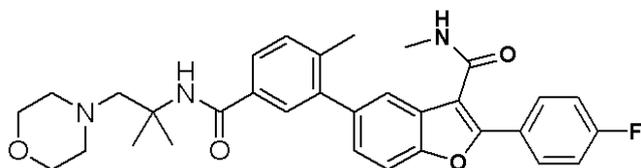
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(プロパ-2-インイルカルバモイル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.43 - 7.91分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 524.21, HPLC 保持時間 = 1.642分.

【0293】

50

## 【化 2 2 5】



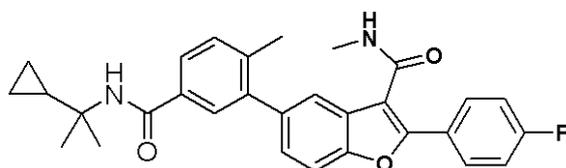
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(2-メチル-1-モルホリノプロパン-2-イルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 20, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.64 - 8.27分 (220 nmにてUV検出)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 544.38, HPLC 保持時間 = 1.503分.

10

## 【 0 2 9 4】

## 【化 2 2 6】



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

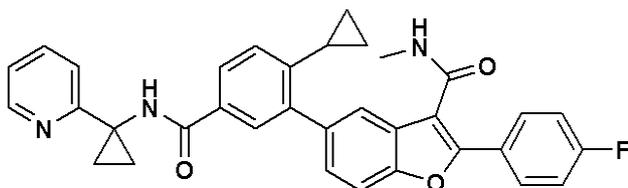
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.21 - 9.86分 (220 nmにてUV検出)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 485.34, HPLC 保持時間 = 1.842分.

20

30

## 【 0 2 9 5】

## 【化 2 2 7】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.26 - 6.59分 (220 nmにてUV検出)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.54 (d, J = 5.19, 1H),

40

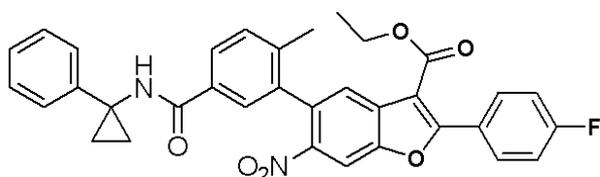
50

8.17 (m, 1H), 7.98 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 - 7.86 (重なったm, 2H), 7.77 (d, J = 1.53, 1H), 7.69 (dと重なったd, 1H), 7.68 (d, J = 8.24, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 7.11 (d, J = 8.55, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 546.04, HPLC 保持時間 = 1.603分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.71分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.26分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.95分.

10

【0296】

【化228】



20

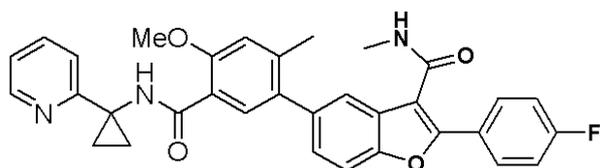
エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレート

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 579.41, HPLC 保持時間 = 2.032分.

30

【0297】

【化229】



40

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

H<sub>2</sub>O(0.2 mL)/THF(2 mL) 混合液中の5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(62.7 mg, 0.11 mmol, クロード)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(52.4 mg, 0.11 mmol)、MeBF<sub>3</sub>K(20.12 mg, 0.165 mmol)、ジアセトキシパラジウム(12.35 mg, 0.055 mmol)および炭酸カリウム(76 mg, 0.550 mmol)の混合液を、N<sub>2</sub>下において90 °Cで6時間30分撹拌した。該混合液を室温で終夜静置した後、MeOHで希釈し、GMFディスクを備えたWhatman 0.45 um PVDFにより濾過した。該濾液を、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 70, 最終%B = 90, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunf

50

ire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 2.26 - 2.77分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製して、該生成物をTFA塩として得た。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.60 (d,  $J = 5.80$ , 1H), 8.41 (m, 1H), 7.96 (m,  $J = 9.00$ , 5.34, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 9.00$ , 1H), 7.79 (t,  $J = 6.56$ , 1H), 7.64 (d,  $J = 8.24$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 1.53$ , 1H), 7.33 (dd,  $J = 8.55$ , 1.83, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (t,  $J = 8.85$ , 2H), 4.09 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu\text{m}$ , C18, 3.0 x 50 mm; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 550.00, HPLC 保持時間 = 1.588分.

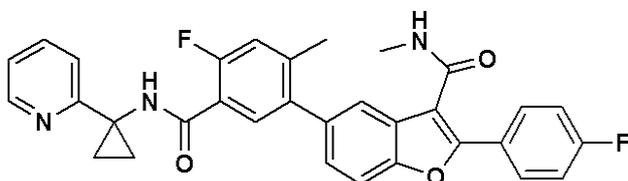
10

分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.12分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.82分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95%  $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 溶媒B = 95% MeOH-5%  $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.46分.

【 0 2 9 8 】

【 化 2 3 0 】

20



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて2回精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.58 - 5.94分 (220 nmにてUV検出)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.57 (d,  $J = 5.49$ , 1H), 8.26 (td,  $J = 7.93$ , 1.53, 1H), 7.97 (m,  $J = 9.16$ , 5.19, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.24$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 7.63$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 8.55$ , 1H), 7.65 (dと重なり of m, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.83$ , 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.39$ , 1.68, 1H), 7.29 (t,  $J = 8.85$ , 2H), 7.25 (d,  $J = 11.90$ , 1H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 538.04, HPLC 保持時間 = 1.497分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.46分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.66分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95%  $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 溶媒B = 95% MeOH-5%  $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.95分.

30

40

【 0 2 9 9 】

50

## 【化231】



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

5-(4-フルオロ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドの合成の間に、5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを副生成物として得た。島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて2回精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 4.16 - 4.55分 (220 nmにてUV検出)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.55 (ブロードのd, J = 3.66, 1H), 8.19 (t, J = 7.78, 1H), 7.97 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.86 (d, J = 8.54, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.24, 1H), 7.61 (ddと重なるのt, 1H), 7.58 (dd, 2H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 6.79 (d, J = 12.51, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.78 (見かけ上のs, 2H), 1.63 (見かけ上のs, 2H)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 540.07, HPLC 保持時間 = 1.342分。分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。

分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.06分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.56分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.91分。

## 【0300】

## 【化232】



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

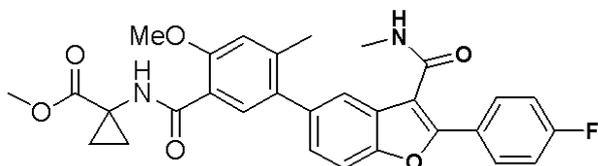
同様の反応から、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを副生成物として得た。島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.79 - 8.24分 (220 nmにてUV検出)を用いて2回精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.91 (d, J = 2.14, 1H), 7.88 (d, J = 1.53, 1H), 7.76 (dd, J = 8.55, 2.14, 1H), 7.65 - 7.61 (重なるのm, 2H)

, 7.29 - 7.27 (重なり of m, 6H), 7.16 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.55, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.35 (m, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 521.28, HPLC 保持時間 = 1.695分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.84分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.71分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 12.68分.

10

【0301】

【化233】



20

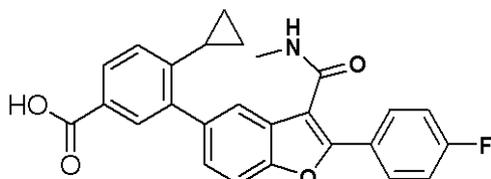
メチル 1-(5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.07 - 8.45分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.55, 1H), 7.58 (d, J = 1.22, 1H), 7.33 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.28 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 531.23, HPLC 保持時間 = 1.715分.

30

【0302】

【化234】



40

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

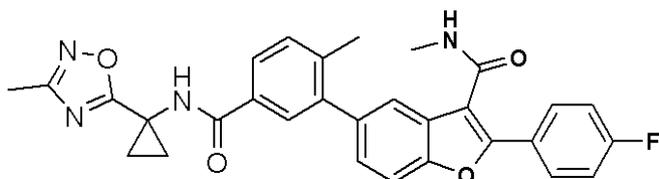
4-シクロプロピル-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を、記載と同様の方法において、カリウムシクロプロピルトリフルオロボレートを用いることにより、製造した。 LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18,

50

3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 430.07, HPLC 保持時間 = 1.802分.

【0303】

【化235】



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

10

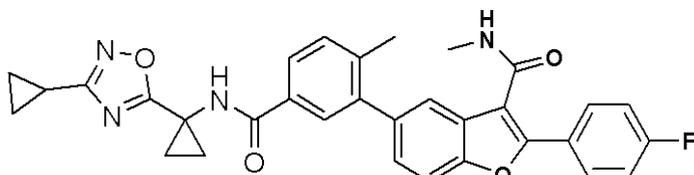
再利用可能な密閉チューブ中でN<sub>2</sub>下において、トルエン(1 mL)中のメチル 1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボキシレート(25.3 mg, 0.051 mmol)、N'-ヒドロキシアセトイミドアミド(11.23 mg, 0.152 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(41.9 mg, 0.303 mmol)の混合液を、150で2時間攪拌した。該混合液をエバポレートし、MeOHで希釈し、島津-VP プレパラティブ 逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.54 - 8.08分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製して、該生成物を白色の固形物として得た(19.9 mg, 75%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.82 (d, J = 2.14, 1H), 7.81 (重なり of m, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (d, J = 1.50, 1H), 7.44 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.28 (m, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 525.12, HPLC 保持時間 = 1.700分.

20

【0304】

【化236】

30



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.32 - 8.92分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.81 (d, J = 1.83, 1H), 7.80 (dと重なっているブロードのd, 1H), 7.66 (dと重なっているd, 1H), 7.64 (d, J = 1.53, 1H), 7.44 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.28 (m, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 0.95 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES)

40

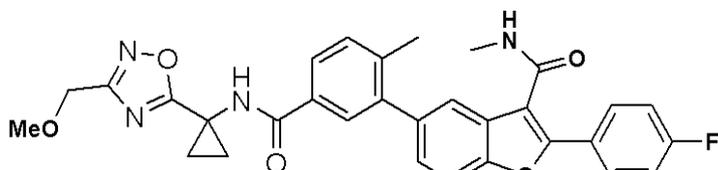
50

+)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 551.09, HPLC 保持時間 = 1.763分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.73分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.96分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.22分.

【0305】

10

【化237】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.92 - 8.52分 (220 nmにてUV検出) を用いて精製. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.82 (d, J = 2.14, 1H), 7.81 (dと重なったt, 1H), 7.66 (dと重なったd, 1H), 7.65 (d, J = 1.83, 1H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した. HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 555.23, HPLC 保持時間 = 1.700分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.11分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.57分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.51分.

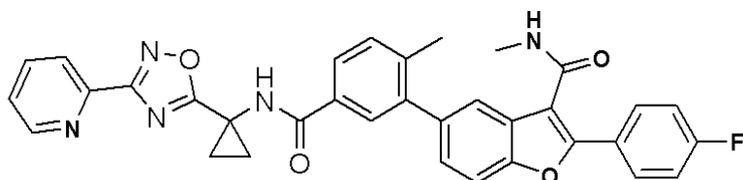
20

30

40

【0306】

【化238】



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

50

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.83 - 8.56分 (220 nmにてUV検出)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.71 (d, J = 4.88, 1H), 8.19 (d, J = 7.93, 1H), 8.08 (td, J = 7.78, 1.53, 1H), 7.97(m, J = 9.00, 5.34, 2 H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (sと重なりのm, 1H), 7.66 -7.63 (重なりのm, 3H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (m, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3 H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 588.07, HPLC 保持時間 = 1.728分。分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。

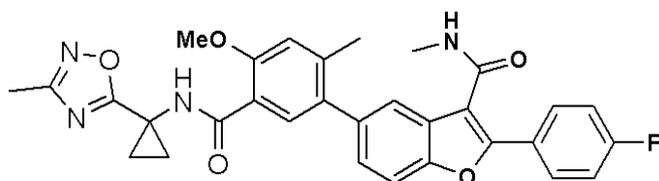
10

分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.96分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.83分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%MeOH-5%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.15分。

20

【 0 3 0 7 】

【 化 2 3 9 】



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

30

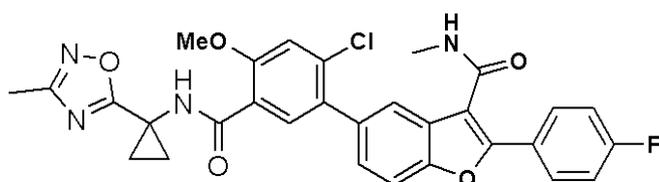
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.80 - 8.36分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.55, 1H), 7.59 (d, J = 1.83, 1H), 7.33 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2 H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 555.10, HPLC 保持時間 = 1.723分。分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.98分。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%MeOH-5%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.98分。

40

50

【 0 3 0 8 】

【 化 2 4 0 】

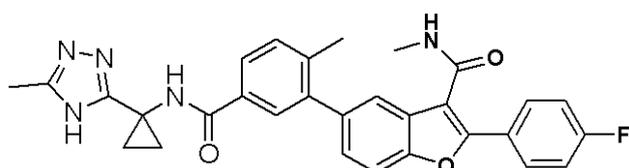


5-(2-クロロ-4-メトキシ-5-(1-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.06 - 8.56分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.99-7.96 (sと重なり of m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.53, 1H), 7.64 (d, J = 8.55, 1H), 7.45 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.85, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 575.08, HPLC 保持時間 = 1.752分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.23分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.39分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.49分.

【 0 3 0 9 】

【 化 2 4 1 】



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

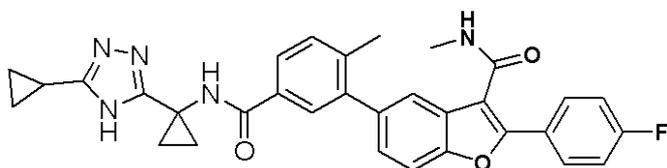
再利用可能な密閉チューブ中でN<sub>2</sub>下において、n-BuOH(1 mL)中の5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(33.8 mg, 0.072 mmol)、アセトヒドラジド(16.07 mg, 0.217 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.99 mg, 0.072 mmol)の混合液を、150 °Cで4時間撹拌した。該混合液をMeOHで希釈し、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 5.93 - 6.53分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製して、該生成物をTFA溶媒和物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (m, J = 8.85, 5.49, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.85 (sと重なったm, J = 1.83, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.64 (d, J = 1.22, 1H), 7.45 (d, J = 7.63, 1H), 7.38 (dd, J = 8.39, 1.68,

1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 524.23, HPLC 保持時間 = 1.545分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nm および254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.80分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.13分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 11.87分.

10

【 0 3 1 0 】

【 化 2 4 2 】



20

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

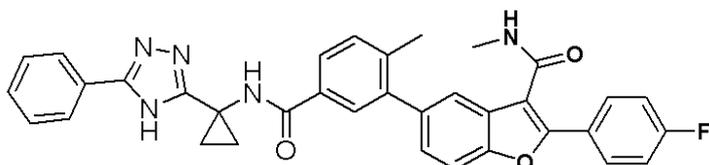
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.05 - 8.58分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製して、該生成物をTFA溶媒和物として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.84 (sと重なり of dd, J = 1.83, 1H), 7.67 (d, J = 8.24, 1H), 7.64 (d, J = 1.53, 1H), 7.45 (d, J = 7.63, 1H), 7.38 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.11 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 μm, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 500.00, HPLC 保持時間 = 1.598分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.45分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.81分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 15.29分.

30

40

【 0 3 1 1 】

## 【化 2 4 3】



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

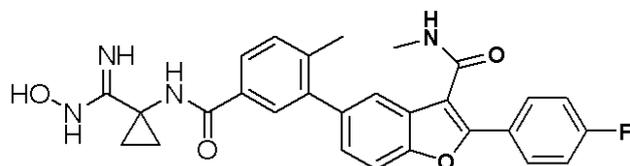
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.48 - 7.03分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製して、該生成物をTFA溶媒和物として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.99 - 7.95 (重なりのm, 4H), 7.88 - 7.85 (重なりのm, 2H), 7.67 - 7.65 (重なりのm, 2H), 7.49 - 7.45 (重なりのm, 3H), 7.44 (d, J = 7.93, 1H), 7.39 (dd, J = 8.55, 1.53, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 585.89, HPLC 保持時間 = 1.765分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.85分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.81分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 13.04分.

10

20

## 【 0 3 1 2】

## 【化 2 4 4】



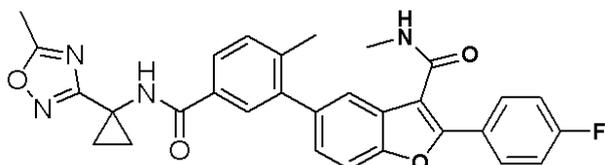
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

N<sub>2</sub>下において室温で、5-(5-(1-(N-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(43.5 mg, 0.093 mmol) / エタノール(1.5 mL)混合液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(12.93 mg, 0.186 mmol)、次いでEt<sub>3</sub>N(0.039 mL, 0.279 mmol)を加えた。該混合液を、還流(115 )で約4時間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、エバポレートした。該残渣をさらなる精製は行わずに次の工程に用いた。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 501.13, HPLC 保持時間 = 1.385分.

40

## 【 0 3 1 3】

## 【化 2 4 5】

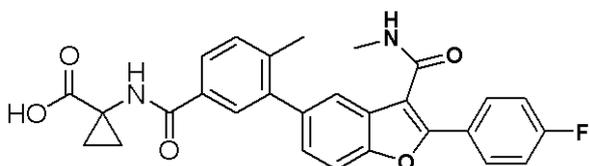


2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$N_2$ 下において室温で、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.5 mg, 0.093 mmol, クロード) / ピリジン(0.5 mL, 6.18 mmol)混合液に、塩化アセチル(0.020 mL, 0.279 mmol)を加えた。該混合液を115 で2時間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、MeOHで希釈し、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.64 - 7.95分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製した。画分を合わせてエバポレートした後で得られた残渣を、プレパラティブTLC (10%MeOH/ $CH_2Cl_2$ , 2つの20 cm x 20 cm x 0.5 mmプレート)によりさらに精製した。  $R_f$  約0.67 (10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.80 ((sと重なったm, J = 2.14, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.65 (d, J = 1.22, 1H), 7.43 (d, J = 8.55, 1H), 7.36 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (m, J = 8.70, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 525.07, HPLC 保持時間 = 1.682分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.67分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.22分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.36分.

## 【 0 3 1 4】

## 【化 2 4 6】



1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボン酸

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.98 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (sと重なり of m, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.64 (d, J = 1.22, 1H), 7.42 (d, J = 8.55, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100,

10

20

30

40

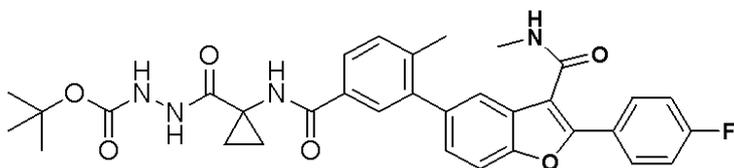
50

グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 487.27, HPLC 保持時間 = 1.625分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.38分; Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.43分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 10.67分.

10

【0315】

【化247】



tert-ブチル 2-(1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボキシレート

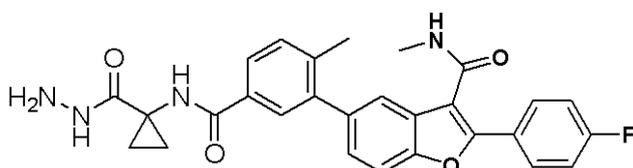
N<sub>2</sub>下において室温で、DMF(1 mL)中の1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボン酸(41.6 mg, 0.086 mmol)、tert-ブチル ヒドラジンカルボキシレート(16.95 mg, 0.128 mmol)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(54.9 mg, 0.171 mmol)の混合液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.060 mL, 0.342 mmol)を加えた。該混合液を室温で19時間攪拌した。該混合液に5 mlのH<sub>2</sub>Oを加えた。該白色の沈殿物を濾過し、3 x 2 mlのH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させ(33.1 mg)、さらなる精製は行わずに用いた。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; HPLC 保持時間 = 1.750分.

20

30

【0316】

【化248】



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

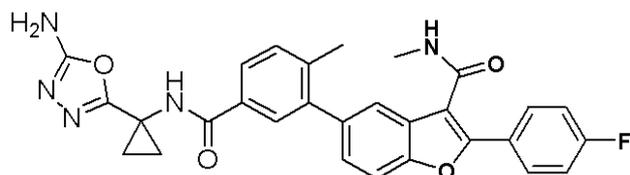
N<sub>2</sub>下において室温で、丸底フラスコ中のtert-ブチル 2-(1-(3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンズアミド)シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボキシレート(33.1 mg, 0.055 mmol)に、HCl(1 ml, 4.00 mmol, 4 M/1,4-ジオキサン)を加えた。該混合液を室温で4時間攪拌した。該混合液をエバポレートし、該クルードな塩酸塩をさらなる精製は行わずに用いた。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 501.06, HPLC 保持時間 = 1.483分.

40

【0317】

50

## 【化249】

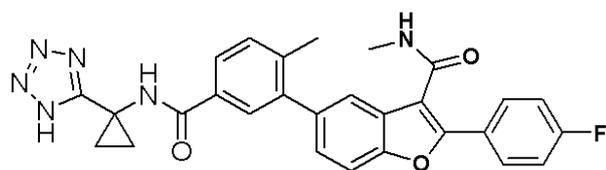


5-(5-(1-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(ヒドラジンカルボニル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, 塩酸塩(29.5 mg, 0.055 mmol, クルード) / 1,4-ジオキサン(1 ml)混合液に、室温にて、シアン酸プロミド(cyanic bromide)(58.3 mg, 0.550 mmol) / アセトニトリル(0.5 mL)溶液、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(0.1 ml)を加えた。該混合液を室温で約5時間攪拌した。該混合液に0.3 mlの1N HClを加え、MeOHで希釈し、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.53 - 7.18分(220 nmにてUV検出)を用いて精製して、該生成物をTFA塩として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (dd, J = 8.55, 5.19, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.80 ((sと重なったm, 1H), 7.66 (d, J = 8.55, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.55, 1H), 7.37 (dd, J = 8.24, 1.22, 1H), 7.29 (t, J = 8.70, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 526.05, HPLC保持時間 = 1.577分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.23分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.39分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.04分.

## 【0318】

## 【化250】



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

N<sub>2</sub>下において室温で、5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(25.1 mg, 0.054 mmol) / DMF(1 mL)混合液に、塩化アンモニウム(8.62 mg, 0.161 mmol)、次いでアジ化ナトリウム(6.98 mg, 0.107 mmol)を加えた。該混合液を120 °Cで約4時間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、別の18 mgのNH<sub>4</sub>Cl、次いで14 mgのNaN<sub>3</sub>を加えた。該混合液を120 °Cで14.5時間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、別の26 mgのNH<sub>4</sub>Cl、続いて21 mgのNaN<sub>3</sub>を加えた。該混合液を、120 °Cで24時間、再攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、MeOH

で希釈し、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.82 - 7.27分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製した。

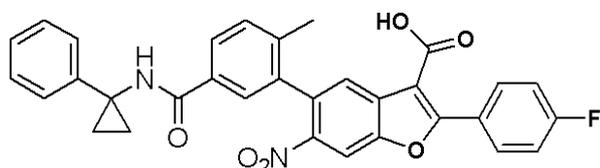
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.97 (m, J = 9.00, 5.34, 2H), 7.85 (d, J = 1.22, 1H), 7.84 (dと重なり of dd, J = 1.83, 1H), 7.67 (d, J = 8.24, 1H), 7.65 (d, J = 1.22, 1H), 7.45 (d, J = 7.63, 1H), 7.39 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 511.28, HPLC 保持時間 = 1.595分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.10分; Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.23分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3, 保持時間 = 10.58分.

10

20

【0319】

【化251】



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

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキシレートを加水分解することにより製造した。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 551.34, HPLC 保持時間 = 1.895分.

30

【0320】

【化252】



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

記載の条件下において2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボン酸をメチルアミン塩酸塩とカップリングさせることにより製造した。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グ

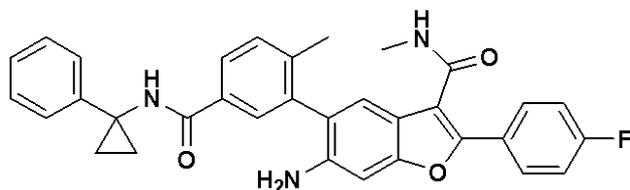
40

50

ラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 564.36, HPLC 保持時間 = 1.768分.

【 0 3 2 1 】

【 化 2 5 3 】



10

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

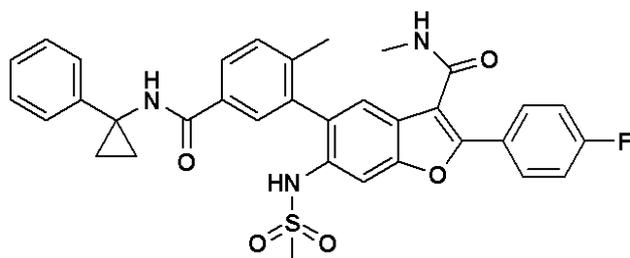
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.17 - 6.79分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製した後、触媒としての5% Pd/C(2:5 DMF/EtOAc, 室温)とともにH<sub>2</sub>を用いて2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-ニトロベンゾフラン-3-カルボキサミドを還元することにより、TFA塩として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.94 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.87 (dd, J = 8.09, 1.98, 1H), 7.74 (d, J = 1.83, 1H), 7.50 (d, J = 7.93, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.29 - 7.25 (重なりのみ, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (m, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 534.26, HPLC 保持時間 = 1.563分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.58分; Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.96分 (開始%B = 50). 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 15.09分.

20

30

【 0 3 2 2 】

【 化 2 5 4 】



40

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

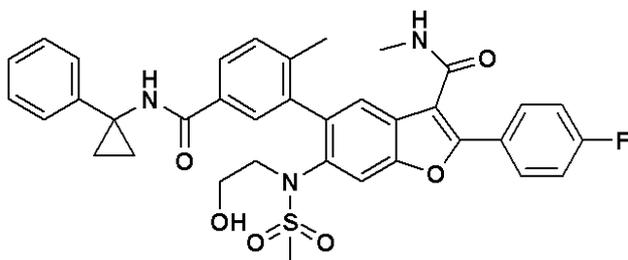
N<sub>2</sub>下において室温で、6-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(53.3 mg, 0.100 mmol)(クルード) / ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl(1 ml)混合液に、ピリジン(0.024 mL, 0.300 mmol)を加えた。次いで、該混合液にメタンサルホニルクロリド(22.88 mg, 0.200 mmol) / Cl

50

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (0.3 ml) 溶液を加え、約22時間攪拌した。該混合液をMeOHで希釈し、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.75 - 7.37分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C D<sub>3</sub>OD) 7.98 (m, J = 8.85, 5.19, 2H), 7.85 (dd, J = 8.09, 1.98, 1H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.53, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.93, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (重なりのm, 5H), 7.29 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.35 (見かけ上のd, 4H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 612.34, HPLC 保持時間 = 1.583分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.48分; Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.24分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%MeOH-5%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl, 保持時間 = 11.46分.

【 0 3 2 3 】

【 化 2 5 5 】



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

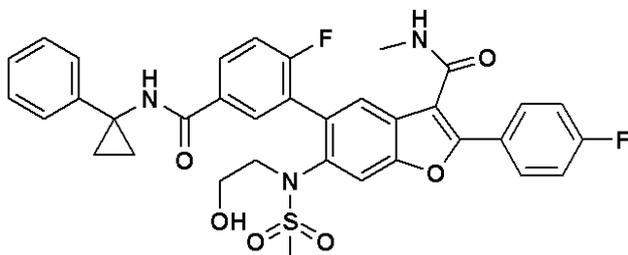
(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF 55 )を用いて2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-6-(メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-カルボキサミドをアルキル化した後、室温にてHCl / 1,4-ジオキサンを用いて脱保護することにより、2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを製造した。島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.32 - 6.81分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。LC /MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。

HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7 um, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 656.06, HPLC 保持時間 = 1.563分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント

時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.05分; Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.38分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.42分.

【 0 3 2 4 】

【 化 2 5 6 】

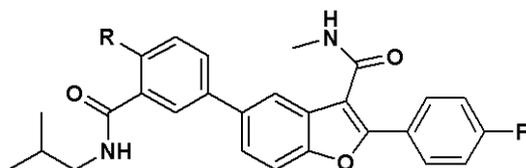


5-(2-フルオロ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-6-(N-(2-ヒドロキシエチル)メチルスルホンアミド)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 30, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.06 - 8.30分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製を行った。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Xterra MS 7  $\mu$ m, C18, 3.0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 660.50, HPLC 保持時間 = 1.530分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.68分; Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.18分.

【 0 3 2 5 】

【 化 2 5 7 】



一般的方法

Biotage マイクロ波用バイアル(2-5 mL)に、乾燥1,4-ジオキサン(1 mL)中の5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(0.075 mmol, 1当量)もしくは4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-(イソブチルカルバモイル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート(0.075 mmol, 1当量)のいずれか、それと一緒に、所望のボロン酸(0.150 mmol, 2当量)、リン酸三カリウム(0.300 mmol, 52.3 mg) / 水(0.2 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-3-イル)ホスフィン(S-Phos)(6.16 mg, 0.015 mmol)、そして最後に、酢酸パラジウム(II)(3.37 mg, 0.015 mmol) / 1,4-ジオキサン(0.5 mL)を加えた。該バイアルを窒素でフラッシュした後、蓋をし、Biotage マイクロ波中に、150 °Cにて10分間、設置した。溶媒をThermo/Savant SpeedVacにおいて除去し、該粗生成物

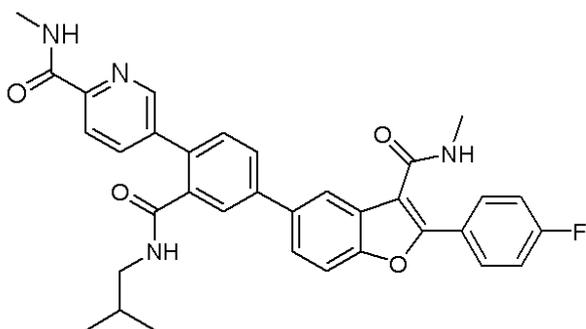
をDMF(1.8 mL)に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いたプレパラティブHPLCにより、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% $H_2O$ /0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10% $H_2O$ /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18 30x100mm カラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を有するチューブを、Thermo/Savant Speedvacにおいて終夜エバポレートした。LC/MSデータは、島津分析用LC/Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。Rtは、分でのLC 保持時間を表す。全てのNMRスペクトルは重NMR溶媒を用いて室温にて記録した。

10

20

【0326】

【化258】



30

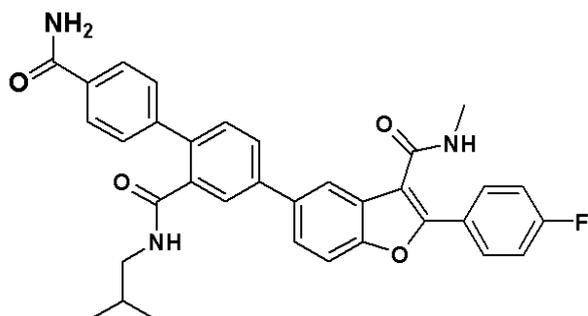
5-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルピコリンアミド

$^1H$  NMR (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 0.75 (d, J=7 Hz, 6 H), 1.63 - 1.71 (m, 1 H), 2.93 (d, J=5 Hz, 6 H), 3.00 (t, J=6 Hz, 2 H), 7.23 (t, J=9 Hz, 2 H), 7.37 (t, J=6 Hz, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 7.98 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 3 H), 8.30 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=2 Hz, 1 H). LCMS 保持時間 2.125分, m/z 579.32 (M + H), HPLC 保持時間 8.594分 (Sunfire C18), 98.7% 純度および11.276分 (Gemini C18), 100% 純度.

40

【0327】

## 【化 2 5 9】



10

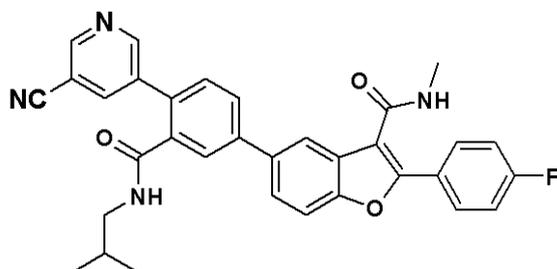
## 4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-イソブチルピフェニル-2,4'-ジカルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMF- $d_7$ ) ppm 0.81 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 3.00 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 3.06 (t,  $J=6.40$  Hz, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.57 (d,  $J=8.28$  Hz, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.78 (d,  $J=8.28$  Hz, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 7.94 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 8.00 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 8.10 - 8.14 (m, 2 H), 8.20 (t,  $J=5.77$  Hz, 1 H), 8.40 (d,  $J=4.52$  Hz, 1 H). LCMS 保持時間 2.020分,  $m/z$  564.25 (M + H). HPLC 保持時間 8.224分 (Sunfire C18), 98.2% 純度および11.098分 (Gemini C18), 98.3% 純度.

20

## 【 0 3 2 8】

## 【化 2 6 0】



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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 0.82 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.74 - 1.80 (m, 1 H), 2.93 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 3.01 - 3.11 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.55 (d,  $J=7.78$  Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.83 - 7.92 (m, 2 H), 8.04 - 8.15 (m, 3 H), 8.20 (t,  $J=2.13$  Hz, 1 H), 8.85 (dd,  $J=13.93, 2.13$  Hz, 2 H). LCMS 保持時間 2.278分,  $m/z$  547.23 (M + H). HPLC 保持時間 9.246分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および11.343分 (Gemini C18), 98.6% 純度.

30

## 【 0 3 2 9】

## 該カップリングに対する別のアプローチ

小さなサイズのマイクロ波用バイアルに、5-(4-クロロ-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(47.9 mg, 0.1 mmol)、BuOH(2 mL)、ボロン酸/エステル(0.150 mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン(19.07 mg, 0.040 mmol)、リン酸三カリウム(85 mg, 0.400 mmol)、そして最後にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(18.31 mg, 0.020 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、12分間、マイクロ波加熱(130)で処理した。ブタノールを窒素気流下において除去し、該粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、ELS(エバポレート光散乱)検出器を備えたDionex プレパラティブHPLCシステムを用いたプレパラティブHPLCにより、精製した。Waters Xbridge 19x200mm 5 um C18 カラムを、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは10mM

40

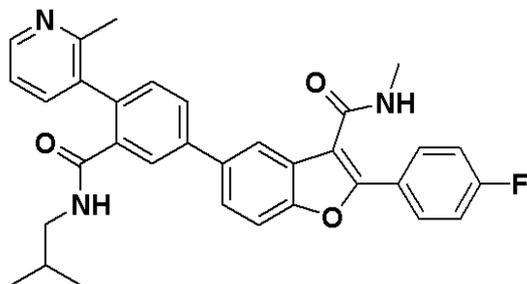
50

酢酸アンモニウムを含有するHPLCグレードの水であって、溶媒Bは100%アセトニトリルであった)で、流速 25mL/分で30分での30-95%Bのグラジエントにて、用いた。LCMSは、ES Ciを備えたWaters ZQ 質量分析装置を用いて、Supelco Ascentis Express 3  $\mu$ m C18 4.5 x 50mm カラムで、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル, 95%HPLCグレードの水(10mM 酢酸アンモニウムを含有))であって、溶媒Bは95%アセトニトリル, 5%HPLCグレードの水(10mM 酢酸アンモニウム含有)を用いて、2mL/分にて、8分で0-100%Bのグラジエントおよび1分のホールドにて、行った。

【0330】

【化261】

10



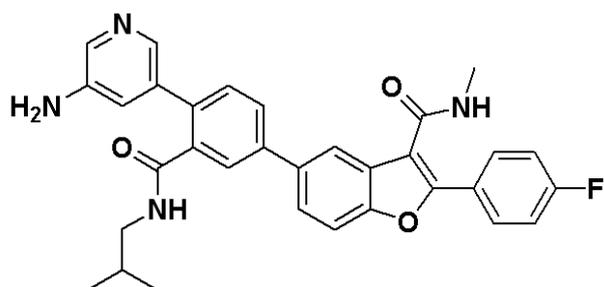
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

LCMS m/z 535.90 (M + H), 保持時間 4.89分, 100% 純度.

【0331】

【化262】



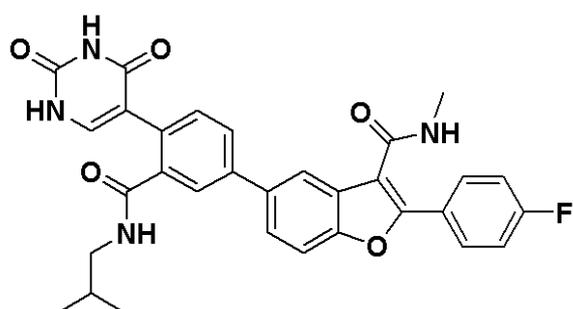
30

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

LCMS m/z 536.96 (M + H), 保持時間 4.37分, 100% 純度.

【0332】

【化263】



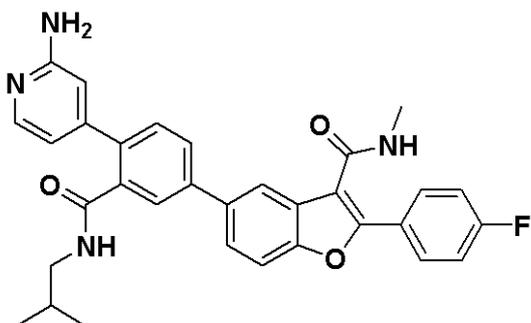
40

5-(4-(2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 554.94 (M + H), 保持時間 3.88分, 100% 純度.

【0333】

【化 2 6 4】



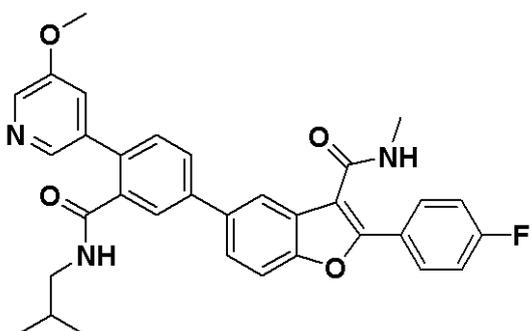
10

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

LCMS m/z 536.97 (M + H), 保持時間 4.55分, 100% 純度.

【0 3 3 4】

【化 2 6 5】



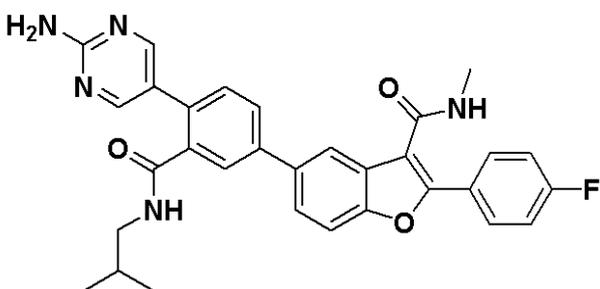
20

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

LCMS m/z 551.96 (M + H), 保持時間 4.97分, 89% 純度.

【0 3 3 5】

【化 2 6 6】



30

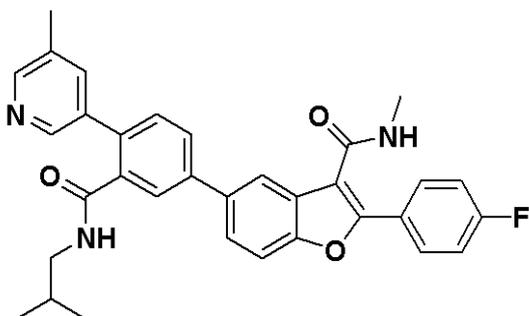
5-(4-(2-アミノピリミジン-5-イル)-3-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS m/z 537.97 (M + H), 保持時間 4.23分, 96% 純度.

【0 3 3 6】

40

## 【化 2 6 7】



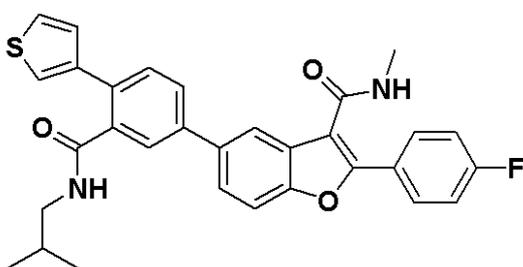
10

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

LCMS m/z 535.95 (M + H), 保持時間 4.99分, 100% 純度.

## 【 0 3 3 7】

## 【化 2 6 8】



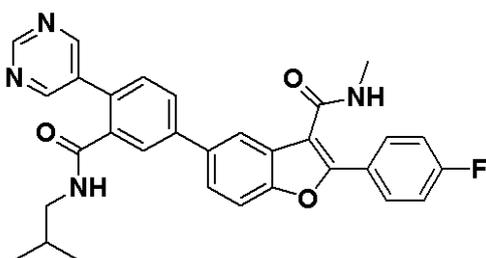
20

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

LCMS m/z 526.96 (M + H), 保持時間 5.83分, 74% 純度.

## 【 0 3 3 8】

## 【化 2 6 9】



30

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

島津プレパラティブHPLCを用いることにより、CH<sub>3</sub>CN/水/TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%H<sub>2</sub>O/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%H<sub>2</sub>O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5u C18 30x100mm カラムで、10分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製。精製後のLC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/ 0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレード

40

50

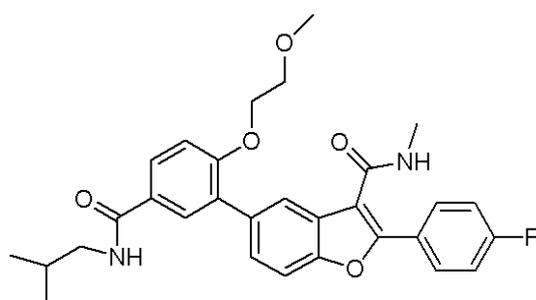
の水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.76 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 2.87 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 2.96 (t, J=6.27 Hz, 2 H), 7.39 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.77 - 7.87 (m, 3 H), 7.91 - 8.07 (m, 4 H), 8.47 - 8.60 (m, 2 H), 8.81 (s, 2 H), 9.16 (s, 1 H). LCMS m/z 523.22 (M + H), 保持時間 2.052分. HPLC 保持時間 8.908分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および11.353分 (Gemini C18), 98.6% 純度.

10

【 0 3 3 9 】

【 化 2 7 0 】



20

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

小さなマイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(33 mg, 0.072 mmol)、テトラヒドロフラン(2 mL)、トリフェニルホスフィン(37.6 mg, 0.143 mmol)、2-メトキシエタノール(0.011 mL, 0.139 mmol)、およびジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(33.0 mg, 0.143 mmol)を加えた。該バイアルをクリンプさせ(crimp)、10分間、100 °Cまで加熱した。室温まで戻した後、テトラヒドロフランを窒素気流下において除去した。該粗生成物を2mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1% TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30 x 100mm カラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の物質を、乾固するまで濃縮した。得られた白色の固形物(41%収率)を高真空下に置いた後、最終的な分析を行った。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム

30

40

50

/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた重水素化溶媒に対するppmで報告した。結合定数は、ヘルツで報告した。ピーク多重度は以下の略語を用いて報告した: s (1重線)、d (2重線)、dd (2重の2重線)、t (3重線)、m (多重線)、br (ブロード)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.04 (d, J = 6.53 Hz, 6 H), 1.35 - 1.40 (m, 3 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 2.97 - 3.10 (m, 3 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 2 H), 4.25 - 4.34 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.91 (dd, J = 8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 8.00 - 8.09 (m, 2 H), 8.48 (br. s., 1 H). LCMS m/z 519.25 (M + H), 保持時間 2.292分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 10.054分, 96% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 11.846分, 97% 純度.

10

## 【0340】

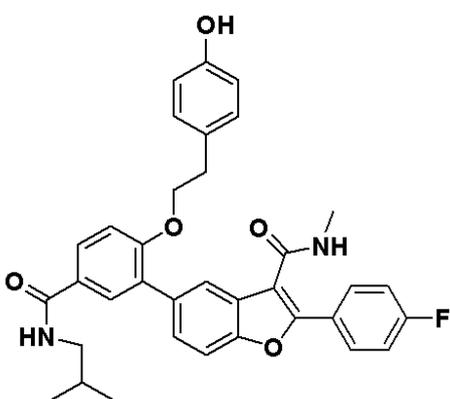
エーテル結合化合物のさらなる実施例を以下に示す。上記と同じ方法で該化合物を合成した。溶媒(テトラヒドロフラン)を窒素気流下において除去し、該粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、ELS(エバポレート光散乱)検出器を備えたDionex プレパラティブHPLCシステムを用いたプレパラティブHPLCにより、精製した。Supelco Ascentis 5 μm C18 21.2 x 250mm カラムを、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは10mM 酢酸アンモニウムを含有する99.9% HPLCグレードの水であって、溶媒Bは100% アセトニトリルであった)とともに、20mL/分にて、20分で30-95%Bのグラジエントおよび2.5分のホールドにて、用いた。LCMSは、ESCIを備えたWaters ZQ 質量分析装置を用いて、Supelco Ascentis Express 3 μm C18 4.5 x 50mm カラムで、アセトニトリル/HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは5% アセトニトリル, 95% HPLCグレードの水(10mM 酢酸アンモニウム含有)であって、溶媒Bは95% アセトニトリル, 5% HPLCグレードの水(10mM 酢酸アンモニウム含有)であった)を用いて、2mL/分にて8分で0-100%Bのグラジエントおよび1分のホールドにて、行った。NMRスペクトルは、Varian 600MHzフローズペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた75% DMSO-d<sub>6</sub>/25% -CDCl<sub>3</sub> (v/v) 溶媒に対するppmで報告した。

20

## 【0341】

30

## 【化271】



40

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

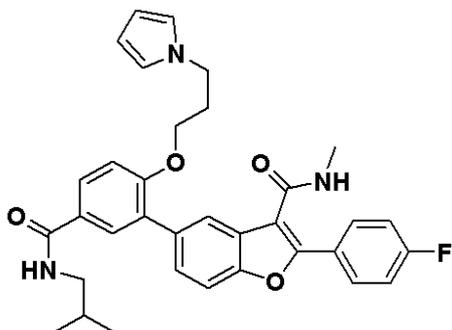
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.88 (d, J=7.03 Hz, 6 H), 1.85 (ddd, J=13.33, 6.59, 6.44 Hz, 1 H), 2.77 - 2.94 (m, 5 H), 3.08 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 4.20 (t, J=6.44 Hz, 2 H), 6.59 - 6.68 (m, 2 H), 6.98 (d, J=8.20 Hz, 2 H), 7.13 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=8.79 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.81 - 7.91 (m, 2 H), 8.00 (dd, J=8.20, 5.27 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=4.10 Hz, 1 H). LCMS m/z 581.48 (M + H),

50

保持時間 5.30分, 90% 純度.

【 0 3 4 2 】

【 化 2 7 2 】



10

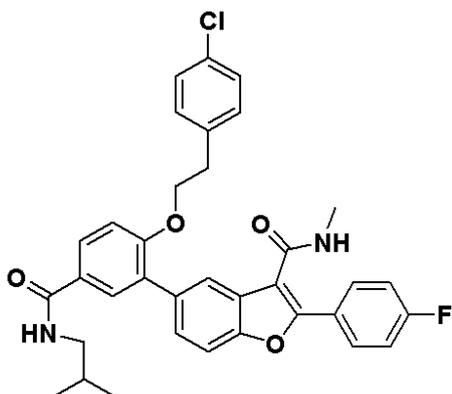
5-(2-(3-(1H-ピロール-1-イル)プロポキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 2.79 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 3.90 - 4.01 (m, 4 H), 5.94 (s, 2 H), 6.61 (s, 2 H), 7.08 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.58 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.97 (dd,  $J=8.50, 5.57$  Hz, 2 H), 8.32 - 8.42 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  568.47 (M + H), 保持時間 5.98分, 100% 純度.

20

【 0 3 4 3 】

【 化 2 7 3 】



30

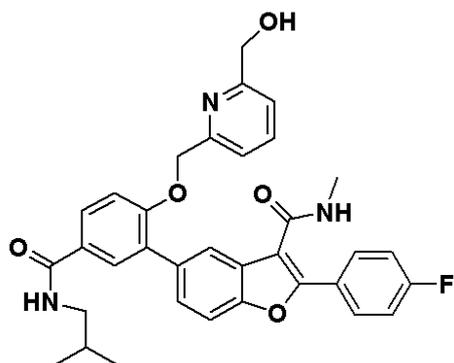
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(4-クロロフェネトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.88 (d,  $J=7.03$  Hz, 6 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 2.84 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 2.96 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 3.08 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 4.26 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.19 (d,  $J=8.20$  Hz, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 3 H), 7.58 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 8.00 (dd,  $J=8.50, 5.57$  Hz, 2 H), 8.33 (t,  $J=5.27$  Hz, 1 H), 8.38 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  599.47 (M + H), 保持時間 6.52分, 92% 純度.

40

【 0 3 4 4 】

## 【化 2 7 4】



10

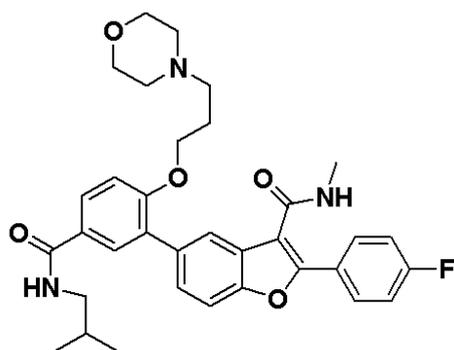
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-((6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.82 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.24 (t,  $J=9.37$  Hz, 2 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.66 - 7.70 (m, 1 H), 7.75 (t,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.36 (t,  $J=5.57$  Hz, 1 H), 8.40 (d, 1 H). LCMS  $m/z$  582.48 (M + H), 保持時間 4.57分, 93% 純度.

20

## 【 0 3 4 5】

## 【化 2 7 5】



30

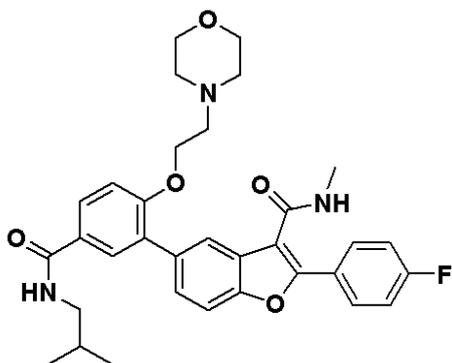
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=7.03$  Hz, 6 H), 1.77 - 1.91 (m, 3 H), 2.23 - 2.43 (m, 6 H), 2.84 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.08 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 3.53 (br. s., 4 H), 4.09 (t,  $J=5.86$  Hz, 2 H), 7.14 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.53 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.98 (dd,  $J=7.91, 5.57$  Hz, 2 H), 8.31 - 8.43 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  588.40 (M + H), 保持時間 4.05分, 98.7% 純度.

40

## 【 0 3 4 6】

## 【化 2 7 6】



10

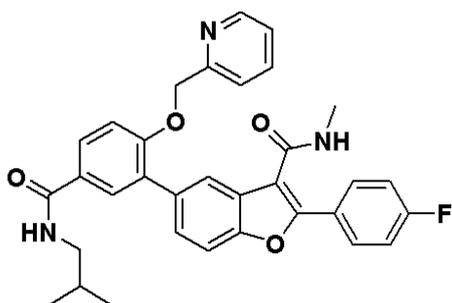
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 4 H), 2.64 (t,  $J=5.57$  Hz, 2 H), 2.84 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.08 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 3.52 (t,  $J=4.39$  Hz, 4 H), 4.17 (t,  $J=5.57$  Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 7.98 (dd,  $J=8.20, 5.86$  Hz, 2 H), 8.35 (t,  $J=5.27$  Hz, 1 H), 8.38 (d, 1 H). LCMS  $m/z$  574.35 (M + H), 保持時間 3.95分, 100% 純度.

20

## 【 0 3 4 7】

## 【化 2 7 7】



30

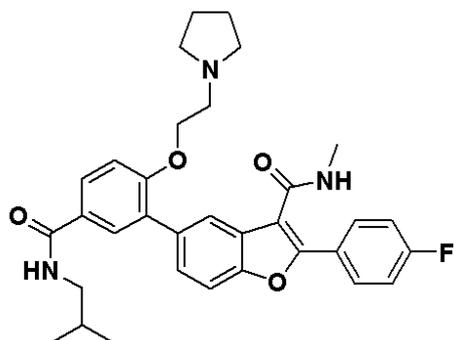
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=7.03$  Hz, 6 H), 1.82 - 1.91 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.33 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.40 (d,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.76 (t,  $J=7.62$  Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.99 (dd,  $J=8.50, 5.57$  Hz, 2 H), 8.35 - 8.44 (m, 2 H), 8.53 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  552.29 (M + H), 保持時間 4.29分, 100% 純度.

40

## 【 0 3 4 8】

【化 2 7 8】



10

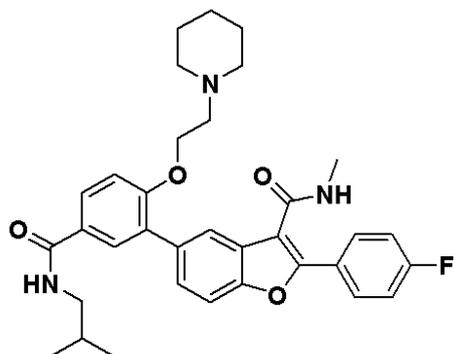
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.64 (br. s., 4 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.47 (br. s., 4 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 2.84 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.08 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 4.16 (t,  $J=5.27$  Hz, 2 H), 7.16 (d, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.56 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.86 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.98 (dd,  $J=8.20, 5.27$  Hz, 2 H), 8.31 - 8.43 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  558.37 (M + H), 保持時間 3.52分, 100% 純度.

20

【 0 3 4 9】

【化 2 7 9】



30

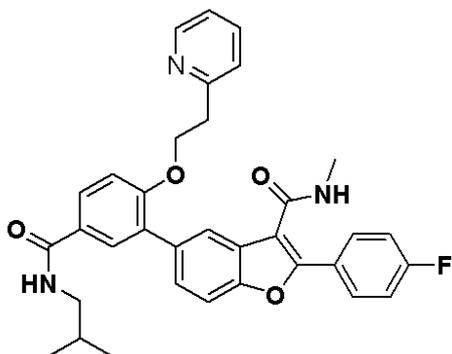
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.32 - 1.38 (m, 2 H), 1.38 - 1.43 (m, 2 H), 1.44 - 1.52 (m, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 2.32 - 2.45 (m, 4 H), 2.57 - 2.68 (m, 2 H), 2.84 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.08 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 4.10 - 4.20 (m, 2 H), 7.16 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.61 (q,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.86 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.98 (dd,  $J=8.20, 5.86$  Hz, 2 H), 8.31 - 8.44 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  572.37 (M + H), 保持時間 3.89分, 95.4% 純度.

40

【 0 3 5 0】

## 【化 2 8 0】



10

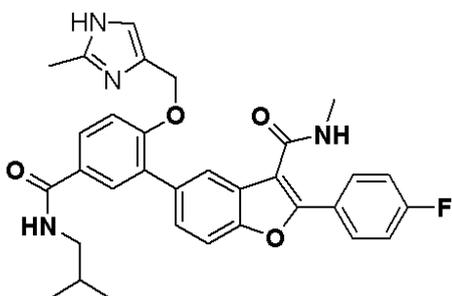
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.88 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 2.84 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 3.08 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 3.21 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 4.47 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 7.20 (dd,  $J=19.92, 8.20$  Hz, 2 H), 7.29 - 7.41 (m, 4 H), 7.50 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 3 H), 8.00 (dd,  $J=8.50, 5.57$  Hz, 2 H), 8.34 (t,  $J=5.57$  Hz, 1 H), 8.45 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H), 8.51 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  566.34 (M + H), 保持時間 4.32分, 100% 純度.

20

## 【 0 3 5 1】

## 【化 2 8 1】



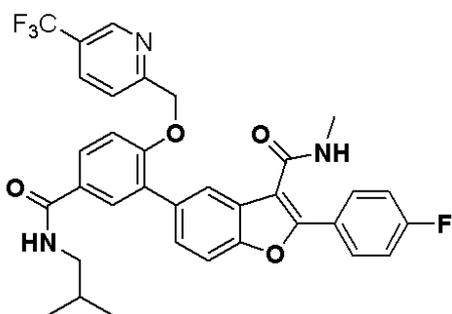
30

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

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.85 (dd,  $J=2.01, 6.74$  Hz, 1 H), 2.14 - 2.38 (m, 3 H), 2.81 - 2.88 (m, 3 H), 3.04 - 3.12 (m, 2 H), 5.00 (s, 1 H), 6.91 - 7.03 (m, 1 H), 7.32 (t,  $J=9.08$  Hz, 2 H), 7.50 - 7.68 (m, 2 H), 7.70 (d,  $J=6.44$  Hz, 1 H), 7.79 (d,  $J=4.10$  Hz, 2 H), 7.86 (d,  $J=11.72$  Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 1 H), 8.34 (t,  $J=5.57$  Hz, 1 H), 8.40 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  555.34 (M + H), 保持時間 3.57分, 93.3% 純度.

## 【 0 3 5 2】

## 【化 2 8 2】



40

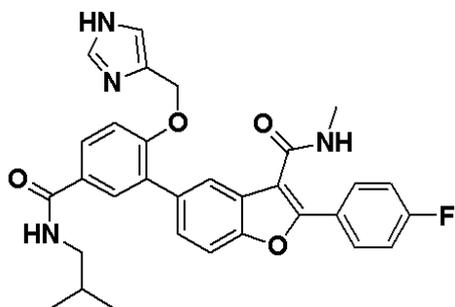
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

50

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.90 (d,  $J=7.03$  Hz, 6 H), 1.82 - 1.92 (m, 1 H), 2.79 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.27 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.34 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.62 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.71 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 3 H), 8.16 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 8.39 (t,  $J=5.57$  Hz, 1 H), 8.44 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  620.32 (M + H), 保持時間 5.09分, 97.9% 純度.

【 0 3 5 3 】

【 化 2 8 3 】



10

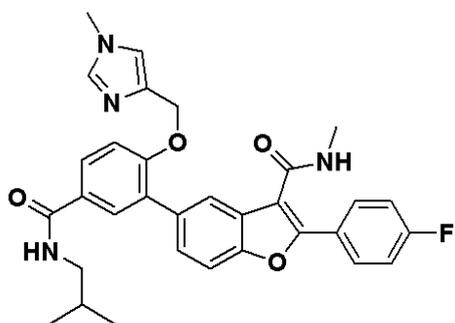
5-(2-((1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LCMS  $m/z$  541.29 (M + H), 保持時間 3.51分, 100% 純度.

20

【 0 3 5 4 】

【 化 2 8 4 】



30

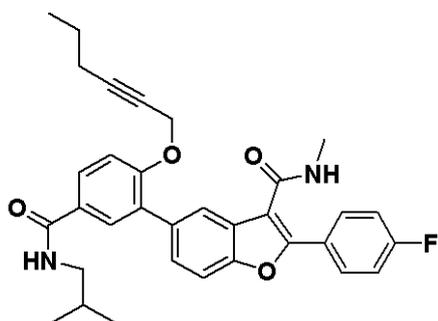
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.88 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.83 (dt,  $J=13.48, 6.74$  Hz, 1 H), 2.84 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 3.06 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.55 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.74 (d,  $J=14.65$  Hz, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.99 (dd,  $J=8.20, 5.27$  Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.39 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  555.35 (M + H), 保持時間 4.11分, 100% 純度.

40

【 0 3 5 5 】

【 化 2 8 5 】



50

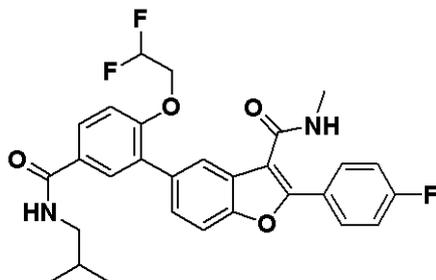
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(ヘキサ-2-イニルオキシ (nyloxy)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.83 - 0.97 (m, 9 H), 1.36 - 1.48 (m, 2 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 2.16 (t,  $J=6.74$  Hz, 2 H), 2.84 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 4.82 (br. s., 2 H), 7.23 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.51 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 7.99 (dd,  $J=8.20, 5.27$  Hz, 2 H), 8.36 (t,  $J=5.57$  Hz, 1 H), 8.40 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  541.35 (M + H), 保持時間 5.20分, 95.3% 純度

【 0 3 5 6 】

10

【 化 2 8 6 】



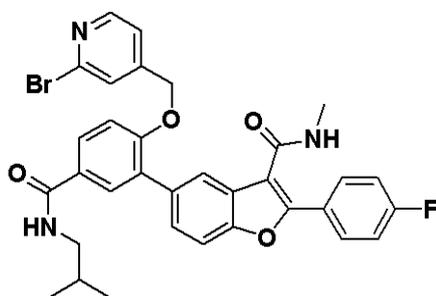
5-(2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.86 (dt,  $J=13.48, 6.74$  Hz, 1 H), 2.84 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.44$  Hz, 2 H), 4.39 (td,  $J=14.35, 2.93$  Hz, 2 H), 6.15 - 6.40 (m, 1 H), 7.23 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.79$  Hz, 2 H), 7.56 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.66 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.99 (dd,  $J=8.20, 5.27$  Hz, 2 H), 8.35 - 8.44 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  525.27 (M + H), 保持時間 4.44分, 97.4% 純度.

【 0 3 5 7 】

【 化 2 8 7 】



30

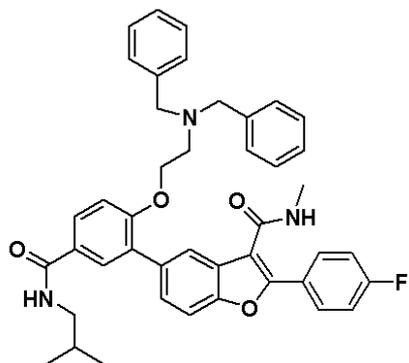
5-(2-((2-ブロモピリジン-4-イル)メトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

40

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H), 1.81 - 1.91 (m, 1 H), 2.82 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H), 3.09 (t,  $J=6.15$  Hz, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.21 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.33 (t,  $J=8.50$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.61 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.89 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.99 (dd,  $J=8.20, 5.27$  Hz, 2 H), 8.32 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H), 8.38 (d,  $J=4.69$  Hz, 2 H). LCMS  $m/z$  630.26 (M + H), 保持時間 4.71分, 98.4% 純度.

【 0 3 5 8 】

## 【化 2 8 8】



10

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

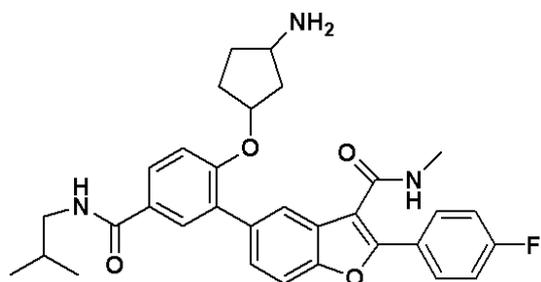
精製後のLC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.96 (d, J = 6.53 Hz, 6 H), 1.83 - 2.07 (m, 1 H), 2.81 (t, J = 5.40 Hz, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 3.19 (d, J = 7.03 Hz, 2 H), 3.53 (s, 4 H), 4.10 (t, J = 5.40 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 5.52, 3.01 Hz, 2 H), 7.17 - 7.23 (m, 8 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.84 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H). LCMS m/z 684.40 (M+H), 保持時間 = 1.897 分. HPLC 保持時間 14.159分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

20

30

## 【 0 3 5 9】

## 【化 2 8 9】



40

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

精製後のLC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+/-) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Luna 10 $\mu$ m C18, 3.0 x 50mm カラム、ならびに、5 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/10 mM 酢酸アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Gemini C18 3.0 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分

50

で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.93 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.77 - 1.97 (m, 3 H), 2.04 - 2.19 (m, 2 H), 2.19 - 2.32 (m, 2 H), 2.90 (d, J = 4.52 Hz, 3 H), 3.17 (t, J = 6.40 Hz, 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.60 - 7.72 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 8.66, 2.13 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.25 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 7.99 - 8.10 (m, 2 H), 8.42 (br. s., 2 H). LCMS 保持時間 1.937分, m/z 542.34 (M-H) および m/z 544.29 (M+H). HPLC 保持時間 6.870分 (Sunfire C18), 99.1% 純度および11.133分 (Gemini C18), 98.9% 純度.

10

## 【0360】

これらのエーテル結合アナログに対する別の合成を、DMF中においてフェノール鋳型 (phenol template) をアルキルプロミドおよびDBUとともに用いて実施した。2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.0 mg, 0.1 mmol)、DMF(2 mL)、4.0当量のDBU、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.4mmol)および3.0当量(0.3mmol)のアルキルプロミドを加えた。該バイアルを密閉し、ドライバス中において75 で振盪させた。反応の完了後、該粗生成物を濃縮し、2mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティフHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 4.6 x 100mm カラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分、ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を、Savant Speedvacにおいて終夜、乾固するまでエバポレートして、25-60%収率の目的のエーテルを粉末として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た：Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。

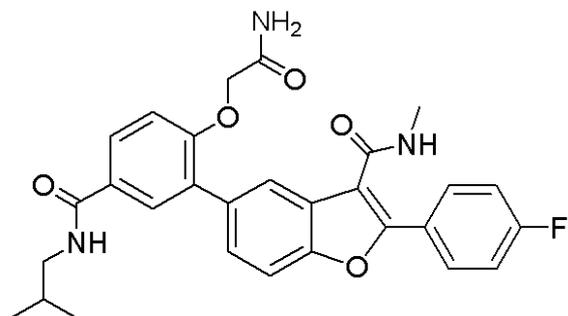
20

30

40

## 【0361】

【化 2 9 0】



10

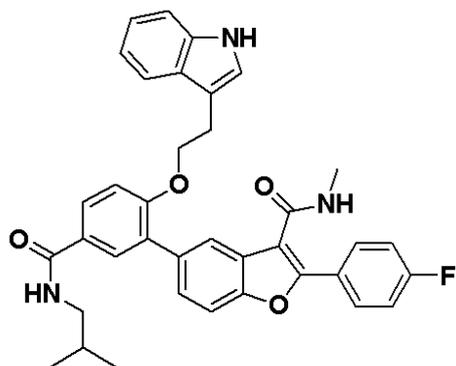
5-(2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 0.86 - 1.02 (m, 6 H), 1.81 - 1.99 (m, 1 H), 2.91 (d,  $J = 4.77$  Hz, 3 H), 3.06 - 3.29 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 6.43 (br. s., 1 H), 6.69 (br. s., 1 H), 7.08 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.86 (dd,  $J = 8.53, 2.26$  Hz, 1 H), 7.93 (d,  $J = 2.26$  Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  518.36 (M+H), 保持時間 1.880分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 8.209分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 11.254分, 99.8% 純度.

20

【 0 3 6 2】

【化 2 9 1】



30

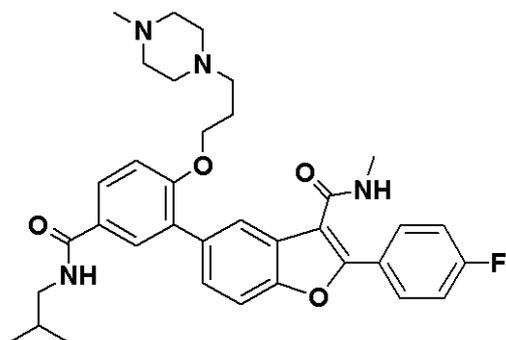
5-(2-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.92 - 1.04 (m, 6 H), 1.87 - 2.03 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.15 - 3.24 (m, 4 H), 4.37 (t,  $J = 6.71$  Hz, 2 H), 6.94 (t,  $J = 7.48$  Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 (t,  $J = 7.63$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J = 8.55$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 3 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.84 (td,  $J = 4.27, 2.44$  Hz, 2 H), 7.88 (d,  $J = 2.14$  Hz, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  604.31 (M+H), 保持時間 2.621分. HPLC 保持時間 11.054分 (Sunfire C18), 98.1% 純度および 12.561分 (XBridge Phenyl C18), 97.8% 純度.

40

【 0 3 6 3】

## 【化 2 9 2】



10

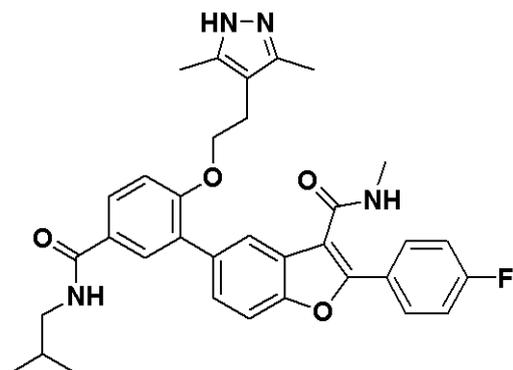
5-(2-(2-(1H-インドール-3-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.87 - 1.03 (m, 6 H), 1.83 - 2.00 (m, 1 H), 2.17 (dd,  $J = 9.77, 5.49$  Hz, 2 H), 2.81 - 2.90 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (s, 3 H), 3.12 - 3.25 (m, 4 H), 3.42 (br. s., 8 H), 4.21 (t,  $J = 5.65$  Hz, 2 H), 7.17 (d,  $J = 8.85$  Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.53 (dd,  $J = 8.55, 1.83$  Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1 H), 7.86 (td,  $J = 8.47, 2.29$  Hz, 3 H), 7.89 - 7.96 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  601.36 (M+H), 保持時間 1.375分. HPLC 保持時間 6.010分 (Sunfire C18), 99.3% 純度および 11.793分 (XBridge Phenyl C18), 98.4% 純度.

20

## 【 0 3 6 4】

## 【化 2 9 3】



30

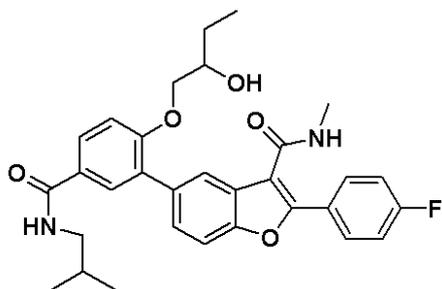
5-(2-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.89 - 1.01 (m, 6 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 2.02 (s, 6 H), 2.90 (t,  $J=5.95$  Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.14 - 3.22 (m, 2 H), 4.24 (t,  $J=5.95$  Hz, 2 H), 7.18 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.37 (dd,  $J=8.39, 1.68$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H), 7.68 (d,  $J=1.83$  Hz, 1 H), 7.80 (d,  $J=2.44$  Hz, 1 H), 7.85 (dd,  $J=8.70, 2.29$  Hz, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  583.32 (M+H), 保持時間 1.698分. HPLC 保持時間 7.270分 (Sunfire C18), 92.6% 純度および 11.994分 (XBridge Phenyl C18), 92.0% 純度.

40

## 【 0 3 6 5】

## 【化 2 9 4】



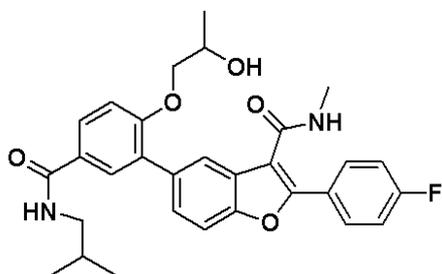
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.93 - 1.15 (m, 9 H), 1.45 - 1.61 (m, 1 H), 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 2.01 (dt,  $J=13.55, 6.78$  Hz, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.27 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 1 H), 4.10 (d,  $J=5.02$  Hz, 2 H), 7.24 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.91 (dd,  $J=8.53, 2.26$  Hz, 1 H), 7.96 (d,  $J=2.01$  Hz, 2 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  533.30 (M+H), 保持時間 2.238分. HPLC 保持時間 11.383分 (Sunfire C18), 95.4% 純度および11.896分 (XBridge Phenyl C18), 98.5% 純度.

## 【 0 3 6 6 】

## 【化 2 9 5】

20



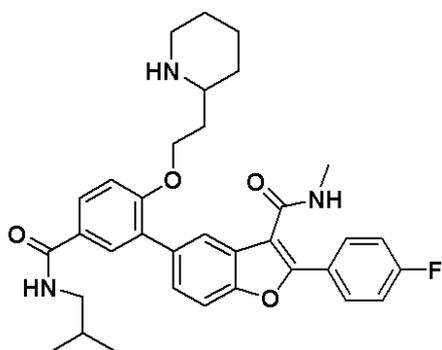
2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシプロキシ))-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.04 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.27 (d,  $J=6.27$  Hz, 3 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.27 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 3.97 - 4.15 (m, 3 H), 7.23 (d,  $J=8.53$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J=8.91$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J=1.00$  Hz, 2 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.96 (d,  $J=2.26$  Hz, 2 H), 8.03 (dd,  $J=9.04, 5.27$  Hz, 2 H). LCMS  $m/z$  519.28 (M+H), 保持時間 2.100分. HPLC 保持時間 9.279分 (Sunfire C18), 98.4% 純度および11.674分 (XBridge Phenyl C18), 98.8% 純度.

## 【 0 3 6 7 】

## 【化 2 9 6】

40

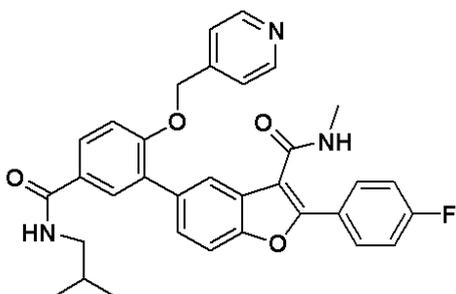


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(ピペリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.92 - 1.04 (m, 6 H), 1.32 - 1.48 (m, 2 H), 1.59 (d,  $J=14.34$  Hz, 1 H), 1.78 (br. s., 2 H), 1.88 - 2.06 (m, 3 H), 2.11 - 2.25 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.11 - 3.27 (m, 4 H), 4.17 - 4.37 (m, 2 H), 7.23 (d,  $J=8.85$  Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 2 H), 7.55 (dd,  $J=8.55, 1.83$  Hz, 1 H), 7.70 (d,  $J=8.55$  Hz, 1 H), 7.83 - 8.01 (m, 5 H). LCMS  $m/z$  572.33 (M+H), 保持時間 1.663分. HPLC 保持時間 7.638分 (Sunfire C18), 98.8% 純度および12.003分 (XBridge Phenyl C18), 97.3% 純度.

【 0 3 6 8 】

【 化 2 9 7 】



10

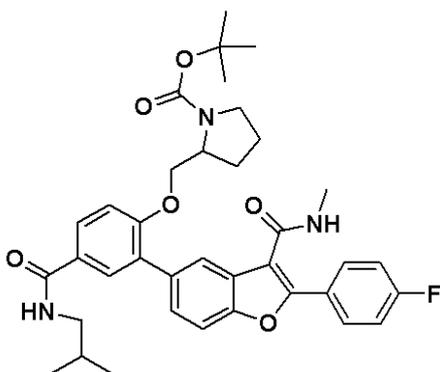
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.98 (d,  $J=6.71$  Hz, 6 H), 1.83 - 2.07 (m, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 3.22 (d,  $J=7.02$  Hz, 2 H), 5.54 (s, 2 H), 7.19 - 7.39 (m, 3 H), 7.62 (dd,  $J=8.55, 1.53$  Hz, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.88 - 7.99 (m, 5 H), 8.01 (d,  $J=6.41$  Hz, 2 H), 8.79 (d,  $J=6.71$  Hz, 2 H). LCMS  $m/z$  552.28 (M+H), 保持時間 1.600分. HPLC 保持時間 6.831分 (Sunfire C18), 99.5% 純度および11.871分 (XBridge Phenyl C18), 99.3% 純度.

20

【 0 3 6 9 】

【 化 2 9 8 】



30

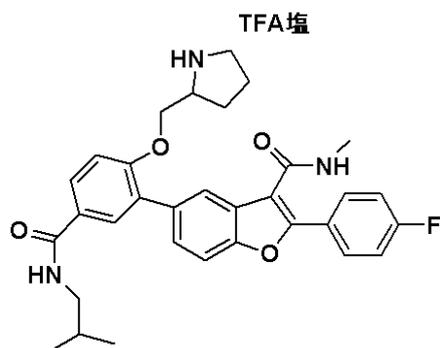
tert-ブチル 2-((2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-(イソブチルカルバモイル)フェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.04 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.48 (s, 9 H), 1.65 - 1.84 (m, 2 H), 1.91 - 2.12 (m, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.06 - 3.21 (m, 1 H), 3.27 (d,  $J=7.28$  Hz, 2 H), 3.29 - 3.34 (m, 1 H), 4.09 (br. s., 1 H), 4.18 - 4.30 (m, 2 H), 7.26 (d,  $J=7.53$  Hz, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.68 (d,  $J=8.53$  Hz, 1 H), 7.82 - 7.96 (m, 3 H), 7.99 - 8.08 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  666.32 (M+Na), 保持時間 2.716分. HPLC 保持時間 11.711分 (Sunfire C18), 98.4% 純度および12.663分 (XBridge Phenyl C18), 98.8% 純度.

40

【 0 3 7 0 】

## 【化 2 9 9】



10

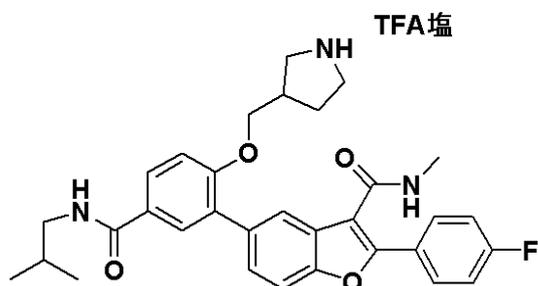
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

10mL RBFに、ジクロロエタン(1 mL)、tert-ブチル 2-((2-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-(イソブチルカルバモイル)フェノキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(10.2 mg, 15.8  $\mu$ mol)およびTFA, トリフルオロ酢酸(800  $\mu$ L)を加えた。該溶液を室温で30分間攪拌した後、ロータリーエバポレーターでエバポレートした。該生成物をジクロロエタンで希釈し、もう一度エバポレートして、白色の固形物を得た(99%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.04 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.93 - 2.12 (m, 4 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 4.10 (dd, J=7.15, 2.89 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J=10.67, 7.15 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J=10.54, 3.26 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.92 - 8.08 (m, 5 H). LCMS m/z 544.22 (M+H), 保持時間 1.577分. HPLC 保持時間 6.775分 (Sunfire C18), 99.7% 純度および11.724分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

20

## 【 0 3 7 1】

## 【化 3 0 0】



30

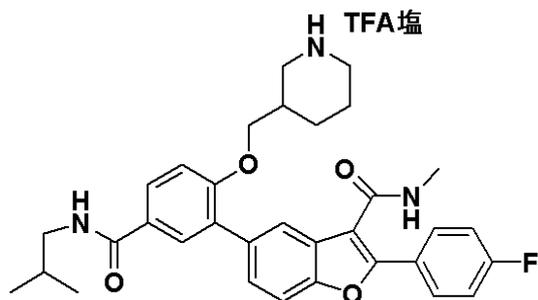
2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピロリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.93 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.77 - 1.98 (m, 2 H), 2.10 (dd, J=13.05, 6.78 Hz, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.88 - 2.98 (m, 3 H), 3.18 (t, J=6.40 Hz, 5 H), 3.55 (br. s., 1 H), 4.02 - 4.26 (m, 2 H), 7.08 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.48 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=5.77 Hz, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 2 H), 7.94 (dd, J=9.79, 1.76 Hz, 2 H), 7.99 (dd, J=8.91, 5.40 Hz, 2 H). HPLC 保持時間 6.130分 (Sunfire C18), 98.9% 純度および10.184分 (XBridge Phenyl C18), 98.6% 純度. LCMS m/z 544.18 (M + H), 保持時間 1.557分.

40

## 【 0 3 7 2】

## 【化 3 0 1】

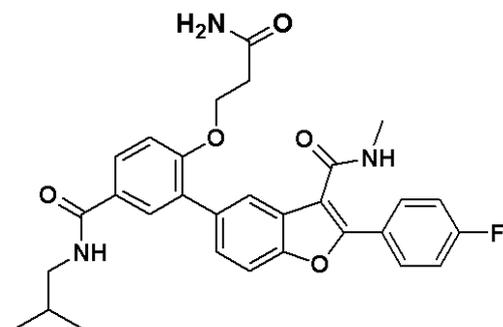


2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(ピペリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.93 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.40 - 1.57 (m, 1 H), 1.75 - 2.00 (m, 4 H), 2.33 (br. s., 1 H), 2.80 - 3.00 (m, 5 H), 3.18 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 3.32 (d, J=12.05 Hz, 1 H), 3.45 (d, J=10.79 Hz, 1 H), 3.90 - 4.12 (m, 2 H), 7.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.71 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 7.75 - 7.86 (m, 2 H), 7.92 (s, 2 H), 8.01 (dd, J=8.78, 5.52 Hz, 2 H). LCMS m/z 558.20 (M + H), 保持時間 1.595分. HPLC 保持時間 6.443分 (Sunfire C18), 99.2% 純度および10.418分 (XBridge Phenyl C18), 99.2% 純度.

## 【 0 3 7 3】

## 【化 3 0 2】

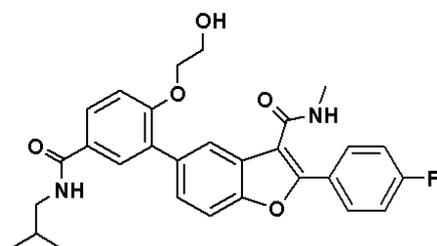


5-(2-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.88 - 0.97 (m, 6 H), 1.77 (dt, J=6.71, 3.29 Hz, 1 H), 1.89 (dt, J=13.36, 6.74 Hz, 1 H), 2.65 (br. s., 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.10 - 3.21 (m, 3 H), 3.60 - 3.65 (m, 1 H), 6.90 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.73 - 7.80 (m, 2 H), 7.84 (t, J=5.40 Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 1 H), 7.92 - 8.03 (m, 3 H). LCMS 保持時間 1.835分, m/z 532.26 (M + H). HPLC 保持時間 7.465分 (Sunfire C18), 100% 純度および10.929分 (XBridge Phenyl C18), 92.9% 純度.

## 【 0 3 7 4】

## 【化 3 0 3】



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

10

20

30

40

50

小さなスクリーキャップバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(92 mg, 0.2 mmol) / DMF(4 mL)、(2-プロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(0.129 mL, 0.600 mmol)、およびDBU(0.121 mL, 0.800 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、80 で終夜振盪させた。DMFを窒素気流下において除去し、黄褐色の油状物を得て、それを6 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/10mM 酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10mM 酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウムであった)を用いて、Phenomenex-Luna 10  $\mu$ m C18 30x100mm カラムで、8分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 30 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、44mgのTBS保護アルコールを澄明な無色の油状物として得た。LC MS m/z 619.47 (M + H), 保持時間 3.123分, 96% 純度. 次いで、該TBS保護アルコールに、2当量の1 M HCl溶液(0.14mmol, 140  $\mu$ L)とともに2.5mLのテトラヒドロフランを加えた。該混合液を室温で1時間攪拌した。該反応混合液を分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。有機溶媒をエバポレートし、該生成物を減圧下においた。該粗生成物を2mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム(ここで、溶媒Aは5%アセトニトリル/95% $H_2O$ /10mM 酢酸アンモニウムであって、溶媒Bは5% $H_2O$ /95%アセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウムであった)を用いて、Xbridge C18 5  $\mu$ m OBD 19 x 100mm カラムで、7分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 20 mL/分ならびに13分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートした後、18.3mgの白色の固形物(17%収率, 2工程)を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.93 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.80 - 1.98 (m, 1 H), 2.91 (d, J = 4.77 Hz, 3 H), 3.13 - 3.23 (m, 2 H), 3.79 (t, J = 4.89 Hz, 2 H), 4.10 (t, J = 4.89 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.53 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.52 - 7.54 (m, 2 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.84 (dd, J = 8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 2 H). LCMS m/z 505.36 (M + H), 保持時間 2.013分. HPLC 保持時間 8.901分 (Sunfire C18), 92.5% 純度および11.479分 (XBridge Phenyl C18), 92.0% 純度. LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水)、(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。

【 0 3 7 5 】

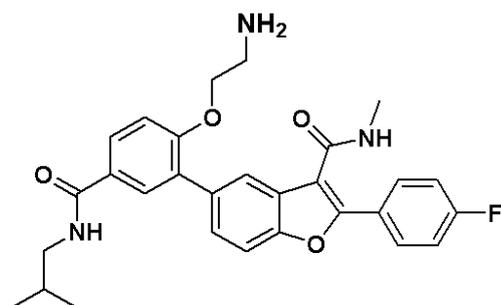
10

20

30

40

## 【化 3 0 4】



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

2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(92.0 mg, 0.20 mmol) / DMF(3 mL)を、2-(2-プロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(152 mg, 0.600 mmol)およびDBU(0.120 mL, 0.800 mmol)とともに、加えた。該バイアルの蓋をし、75 で終夜振盪させた。その後、該粗反応混合液をほぼ乾固するまでエバキュエートし、6 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18 30x100mm カラムで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて精製して、5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た(30mg, 23%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) ppm 0.93 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.86 - 1.99 (m, 1 H), 2.97 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.14 - 3.26 (m, 2 H), 4.06 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 4.47 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.36 - 7.49 (m, 4 H), 7.74 - 7.86 (m, 5 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H), 8.11 - 8.17 (m, 2 H), 8.20 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H). LCMS m/z 634.25 (M + H), 保持時間 2.408分. HPLC 保持時間 9.339分 (Sunfire C18), 100% 純度および11.696分 (Gemini C18), 98.9% 純度. LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で30-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10 mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。還流コンデンサーが取り付けられた100mL RBFに、5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (26.4 mg, 0.042 mmol) / メタノールおよび無水ヒドラジン(1.308  $\mu$ L, 0.042 mmol) 溶液(Aldrich, 215155-50G)を加えた。該フラスコを、予め平衡化した油浴の中に入れ、2時間還流した。該粗生成物をロータリーエバポレーターで濃縮してメタノールを除去し、ジクロロメタンで希釈し、0.5M 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、抽出した。 40

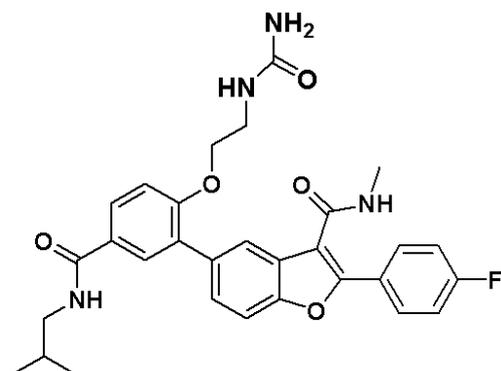
50

溶媒を除去し、該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、上記のアセトニトリル/水/0.1%TFA (20-100%Bのグラジエント)を用いて精製して、(13mg, 58%)の白色の固形物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 0.94 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.91 (dt, J=13.55, 6.78 Hz, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.18 (d, J=7.28 Hz, 2 H), 3.33 (t, J=5.02 Hz, 2 H), 4.30 (t, J=5.14 Hz, 2 H), 7.21 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.26 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.81 - 8.00 (m, 5 H). LCMS m/z 504.31 (M + H), 保持時間 1.538分. HPLC 保持時間 6.435分 (Sunfire C18), 97.1% 純度および11.376分 (XBridge Phenyl C18), 100% 純度.

【0376】

【化305】

10



20

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

2ドラムのパイアルに、5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(22.7 mg, 0.045 mmol) / エタノール(2 mL)を、水(0.667 mL)およびシアン酸カリウム(5.34 μL, 0.135 mmol)とともに加えた。該パイアルを密閉し、該混合液を、振盪させながら24時間、80 °Cまで加熱した。該反応混合液に、さらなる3当量のシアン酸カリウムを加え、再び該パイアルの蓋をし、3日間加熱した。該粗反応混合液をエバポレートし、アセトニトリルで希釈し、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30x100mm カラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに6分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、10mg(40%)の白色の固形物を得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.94 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.82 - 1.98 (m, 1 H), 2.88 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.14 - 3.23 (m, 2 H), 3.47 (q, J=4.94 Hz, 2 H), 4.03 (t, J=4.52 Hz, 2 H), 5.5

30

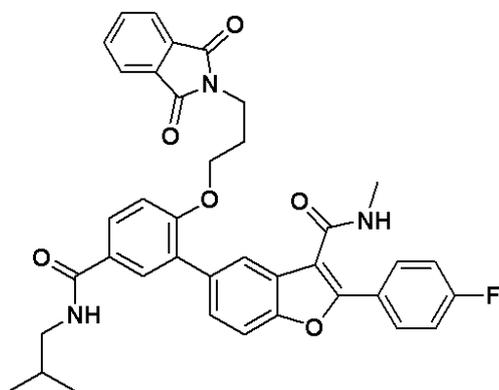
40

50

5 (br. s., 1 H), 6.18 (br. s., 1 H), 7.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 1 H), 7.80 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 7.91 - 8.02 (m, 3 H), 8.22 (d, J=1.25 Hz, 1 H). LCMS 保持時間 1.988分, m/z 547.24 (M + H). HPLC 保持時間 8.126分 (Sunfire C18), 99.7% 純度および11.214分 (Gemini C18), 99.5% 純度.

【 0 3 7 7 】

【 化 3 0 6 】



10

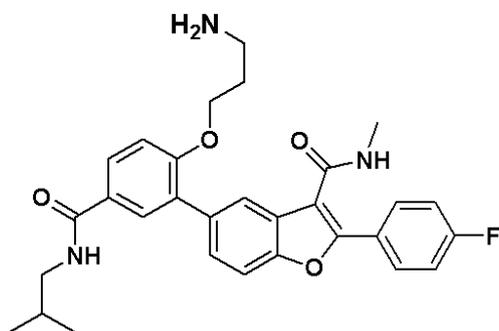
5-(2-(3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロポキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.93 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 2.09 (m, 2 H), 2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.12 - 3.26 (m, 2 H), 3.79 (t, J=6.65 Hz, 2 H), 4.11 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 7.03 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.45 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.48 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.59 (dd, J=8.78, 1.76 Hz, 1 H), 7.65 - 7.74 (m, 4 H), 7.79 - 7.90 (m, 3 H), 8.08 - 8.24 (m, 2 H). LCMS m/z 648.19 (M + H), 保持時間 2.458分. HPLC 保持時間 10.158分 (Sunfire C18), 99.4% 純度および12.111分 (Gemini C18), 99.7% 純度.

【 0 3 7 8 】

【 化 3 0 7 】



30

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

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.93 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.82 - 1.93 (m, 1 H), 2.15 (m, 2 H), 2.91 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.08 - 3.24 (m, 4 H), 4.17 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 7.06 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 2 H), 7.82 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 2 H), 7.90 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 8.28 (br. s., 2 H). LCMS 保持時間 1.537分, m/z 518.16 (M + H). HPLC 保持時間 10.734分 (Sunfire C18), 99.2% 純度および10.881分 (Gemini C18), 99.3% 純度. LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLC

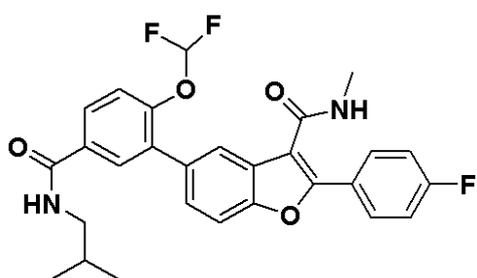
50

グレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。

10

【 0 3 7 9 】

【 化 3 0 8 】



20

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

小さなマイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (23.02 mg, 0.05 mmol)、アセトニトリル (400 μL)、水 (400 μL)、および2-クロロ-2,2-ジフルオロ-1-フェニルエタノン (47.6 mg, 0.250 mmol)を加えた。該バイアルを密閉し、該反応混合液を、110 °にて8分間、マイクロ波加熱 (Biotage Initiator) で処理した。該粗反応混合液をアセトニトリルでさらに希釈し、濾過し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%TFA (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30x100mm カラムで、10分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、生成物 (35%) を白色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.86 - 1.01 (m, 6 H), 1.89 (dt, J = 13.50, 6.83 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 4.58 Hz, 3 H), 3.12 - 3.28 (m, 2 H), 6.61 - 7.04 (m, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 8.54 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.55, 1.83 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 4.27 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.78 (t, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 8.55, 2.44 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H). LCMS m/z 511.21 (M + H), 保持時間 2.393分. HPLC 保持時間 12.213分 (Sunfire C18), 99.3% 純度および15.427分 (XBridge C18), 99.8% 純度. LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA with 1 mL/分の速度にて、10分で30-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 9

30

40

50

5% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールドを用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters Phenyl XBridge C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で30-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水) , (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。

【 0 3 8 0 】

### 3-プロモ-N-イソブチル-5-イソプロポキシベンズアミド

大きなスクリュートップバイアルに、3-プロモ-5-ヒドロキシ安息香酸(1 g, 4.61 mmol)、ピリジン(10 mL)、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン、HCl(0.972 g, 5.07 mmol)(EDAC)を、2-メチルプロパン-1-アミン(0.504 mL, 5.07 mmol)とともに加えた。該バイアルの蓋をし、該混合液を終夜振盪させた。該反応混合液を、10 mLの氷冷 1 M HCl溶液を用いて酸性化した。該混合液をジクロロメタンで希釈し、抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。該反応混合液を濾過した後、240g Thomson シリカゲルカートリッジの上部に加えた。該生成物を、0-12%(3000mL)メタノール/ジクロロメタンで溶出し、3-プロモ-5-ヒドロキシ-N-イソブチルベンズアミド(95%)を黄色の固形物として得た。LCMS 保持時間 1.632分, m/z 273.99 (M + H), 93% 純度. LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水) , (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で30-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水) , (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。密閉チューブに、3-プロモ-5-ヒドロキシ-N-イソブチルベンズアミド(380.4 mg, 1.398 mmol)、DMF(15 mL)、2-ヨードプロパン(0.210 mL, 2.097 mmol)、および炭酸カリウム(290 mg, 2.097 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、終夜、90 °Cまで加熱した。該反応混合液を冷却し、分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機溶液を、1M HCl、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートした。得られたオレンジ色の油状物をジクロロメタンに溶解させ、Biotage Horizonを用いて、110 g Thomson シリカゲルカラムで、0-5%メタノールおよび2000mLの溶媒を用いて精製して、ほぼ定量的収量の3-プロモ-N-イソブチル-5-イソプロポキシベンズアミドを薄黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50 mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水) , (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で30-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水) , (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.87 - 1.04 (m, 6 H), 1.23 - 1.37 (m, 6 H), 1.79 - 2.00 (m, 1 H), 3.25 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.57 (dt, J=12.05, 6.02 Hz, 1 H), 6.29 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.19 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H). LCM S 保持時間 2.413分, m/z 315.01 (M + H), 95% 純度.

10

20

30

40

50

## 【 0 3 8 1 】

## 3-プロモ-N-イソブチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

大きなスクリュートップバイアルに、予め合成した3-プロモ-4-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(100 mg, 0.351 mmol)、ピリジン(5 mL)、2-メチルプロパン-1-アミン(0.038 mL, 0.386 mmol)、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン、HCl(EDAC)(74.0 mg, 0.386 mmol)およびHATU, 2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(400 mg, 1.053 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、室温で終夜振盪させた。該粗反応混合液をメタノールで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10 μm C18 30x100mm カラムで、9分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに11分のホールドにて精製して、75mg(62%)の黄色の固形物を得た。LC/MSデータは、島津分析用LC/Micromass Platform LC (ESI+)(220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC(254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 0.98 - 1.11 (m, 6 H), 1.91 - 2.09 (m, 1 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 7.57 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.68 (br. s., 1 H). HPLC 保持時間 17.141分 (Sunfire C18), 99.5% 純度および15.912分 (Gemini C18), 100% 純度. LCMS 保持時間 2.367分, m/z 341.99 (M + H).

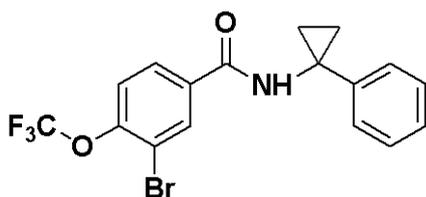
10

20

30

## 【 0 3 8 2 】

## 【 化 3 0 9 】



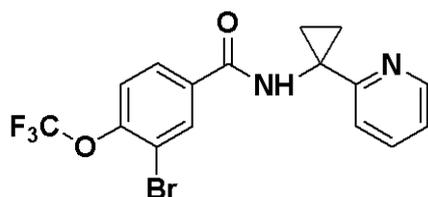
40

## 3-プロモ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.40 (d, J = 4.52 Hz, 4 H), 7.16 - 7.30 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 4 H), 7.58 (dd, J = 8.66, 1.38 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.66, 2.13 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 9.42 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 2.56分, m/z 401.97 (M + H). HPLC 保持時間 15.171分 (Sunfire C18), 98.8% 純度および16.066分 (Gemini C18), 100% 純度.

## 【 0 3 8 3 】

## 【化 3 1 0】



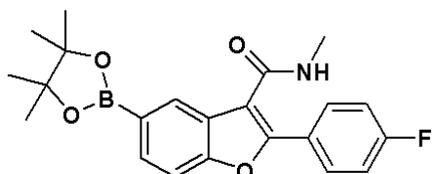
3-ブロモ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 7.57 (dd,  $J=8.78$ , 1.25 Hz, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 2 H), 8.03 (dd,  $J=8.53$ , 2.26 Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J=2.01$  Hz, 1 H), 8.43 (t,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 8.63 (d,  $J=5.52$  Hz, 1 H). LCMS 保持時間 1.420分,  $m/z$  402.95 (M + H). HPLC 保持時間 5.611分 (Sunfire C18), 93.8% 純度および11.206分 (Gemini C18), 98.4% 純度.

10

## 【 0 3 8 4】

## 【化 3 1 1】



20

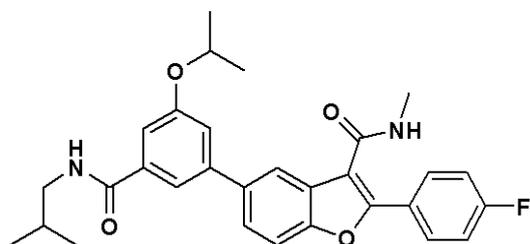
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(2.000 g, 4.79 mmol)、ジオキサソ(20 mL)、トリエチルアミン(1.993 mL, 14.38 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(4.87 g, 19.17 mmol)、そして最後に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.235 g, 0.144 mmol)を加えた。該バイアルを $\text{N}_2$ でフラッシュし、密閉し、油浴中において80 で終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、0.1M HCl溶液、次いで食塩水で洗浄した。該茶色の混合液を、1:1 硫酸マグネシウム/セライトのプラグに通し、溶媒をエバポレートした後、濃い茶色の固形物を得た。該粗生成物を50mLのジクロロメタンに溶解させ、予め平衡化した240g Thomson シリカゲルカートリッジの上部に加えた。該生成物を、0-2%メタノール/ジクロロメタンで溶出して、80%収率の2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミドを黄褐色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.34 (s, 12 H), 2.92 - 2.95 (m, 3 H), 7.20 (t,  $J=8.91$  Hz, 2 H), 7.50 (d,  $J=8.28$  Hz, 2 H), 7.74 (dd,  $J=8.28$ , 1.00 Hz, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 8.14 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  396.18 (M + H), 保持時間 2.455分, 90% 純度.

30

## 【 0 3 8 5】

## 【化 3 1 2】



40

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

中程度の大きさのマイクロ波用バイアルに、1(465 mg, 1.0 mmol)、ジオキサソ(15 mL)

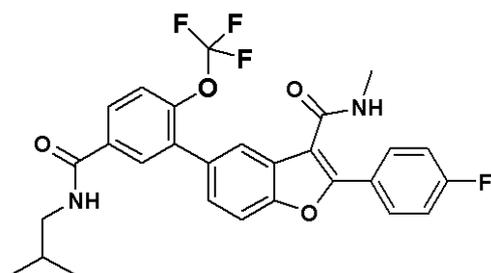
50

、水(1.500 mL)、3-ブロモ-N-イソブチル-5-イソプロポキシベンズアミド(377 mg, 1.200 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(82 mg, 0.200 mmol)、リン酸三カリウム(849 mg, 4.00 mmol)、そして最後に酢酸パラジウム(II)(44.9 mg, 0.200 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、Biotage Initiatorにおいて13分間、マイクロ波加熱(150 )で処理した。該反応混合液を150mLのジクロロメタンで希釈し、1M HCl溶液、次いで水、最後に食塩水で洗浄した。該溶液を、1:1 セライト/硫酸マグネシウムのパッドを通して濾過した後、エバポレートして、茶色の油状物を得た。該粗生成物をジクロロメタンに溶解させ、予め平衡化した100g Biotage シリカゲルカートリッジの上部に加えた。該生成物を、0-3%メタノール/ジクロロメタン溶媒混合液で溶出して、薄い黄褐色の固形物として生成物を得た(51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.95 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.35 (d, J=6.02 Hz, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 3 H), 3.14 - 3.29 (m, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 7.96 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H). LCMS 保持時間 2.588分, m/z 503.25 (M + H), 98% 純度.

10

【0386】

【化313】



20

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

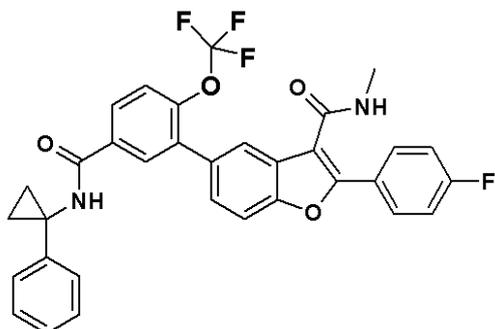
LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5mm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Phenyl Xbridge C18 3.5mm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.94 (dd, J=6.78, 2.26 Hz, 6 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 7.83 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 2 H). LCMS 保持時間 2.565分, m/z 529.13 (M + H). HPLC 保持時間 11.166分 (Sunfire C18), 99.5% 純度および11.813分 (Phenyl Xbridge C18), 86.7% 純度.

30

40

【0387】

## 【化 3 1 4】



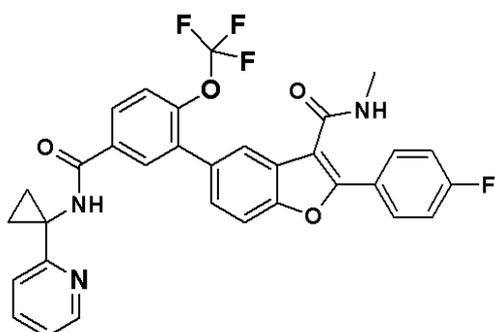
10

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.20 - 1.39 (m, 4 H), 2.89 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 4 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.61 (d,  $J=8.53$  Hz, 1 H), 7.83 (d,  $J=1.26$  Hz, 1 H), 7.98 (dd,  $J=8.66, 2.38$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J=2.01$  Hz, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 8.50 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 2.796分,  $m/z$  589.23 (M + H). HPLC 保持時間 11.419分 (Sunfire C18), 98.9% 純度および12.424分 (Phenyl Xbridge C18), 100% 純度.

## 【 0 3 8 8 】

## 【化 3 1 5】



20

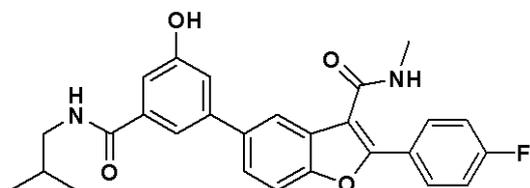
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.21 - 1.33 (m, 2 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 2.89 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 7.01 (m, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.40 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.43 (br. s., 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 3 H), 7.62 (d,  $J=8.53$  Hz, 1 H), 7.86 (d,  $J=1.26$  Hz, 1 H), 8.04 (dd,  $J=8.66, 2.38$  Hz, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 3 H), 8.36 - 8.42 (m, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 1.768分,  $m/z$  590.13 (M + H). HPLC 保持時間 7.645分 (Sunfire C18), 99.0% 純度および12.041分 (Phenyl Xbridge C18), 99.9% 純度.

30

## 【 0 3 8 9 】

## 【化 3 1 6】



40

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

250mL RBFに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-イソプロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.3409 g, 2.67 mmol) / ジクロ

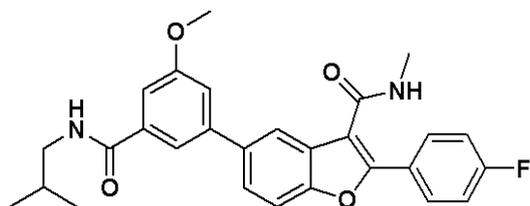
50

ロメタン(20 mL)を加えた。該フラスコをセプタム(septa)で密閉し、N<sub>2</sub>下に設置し、5分間攪拌した。次いで、この混合液に、(冷)1M トリクロロボラン(8.00 mL, 8.00 mmol) / ジクロロメタンを加えた。該溶液を室温で6時間攪拌した。該反応混合液を、0℃まで冷却し、メタノールを加えて該溶液をクエンチした。該フラスコを室温まで昇温させ、揮発性物質を除去して、定量的収量の黄褐色の固形物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.06 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.97 - 2.12 (m, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 3 H), 3.29 (t, J = 6.53 Hz, 2 H), 7.27 - 7.40 (m, 4 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 8.03 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H), 8.56 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 2.157分, m/z 461.03 (M + H), 97.6% 純度.

【0390】

【化317】

10



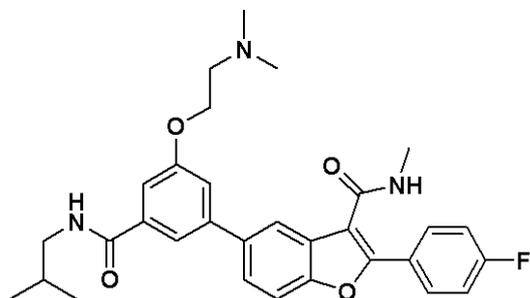
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters Phenyl XBridge C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.87 - 1.03 (m, 6 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 2.93 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.42 (dd, J=2.38, 1.38 Hz, 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 (br. s., 2 H), 7.97 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H). LCMS m/z 475.22 (M + H), 保持時間 2.373分.. HPLC 保持時間 10.268分 (Sunfire C18), 96.7% 純度および12.104分 (XBridge Phenyl C18), 99.2% 純度.

【0391】

【化318】

40



50

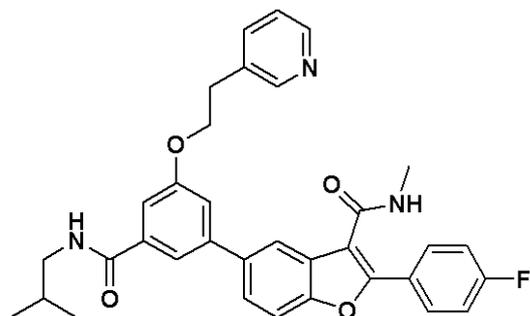
5-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.95 (d, J = 6.78 Hz, 6 H), 1.87 - 1.98 (m, 1 H), 2.89 (s, 6 H), 2.93 (d, J = 4.52 Hz, 3 H), 3.21 (t, J = 6.40 Hz, 2 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 4.54 - 4.64 (m, 2 H), 7.22 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.58 (d, J = 5.27 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.12 (dd, J = 8.91, 5.40 Hz, 2 H). LCMS 保持時間 1.543分, m/z 532.28 (M + H). HPLC 保持時間 6.816分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および12.073分 (Phenyl Xbridge C18), 98.2% 純度.

【0392】

【化319】

10



20

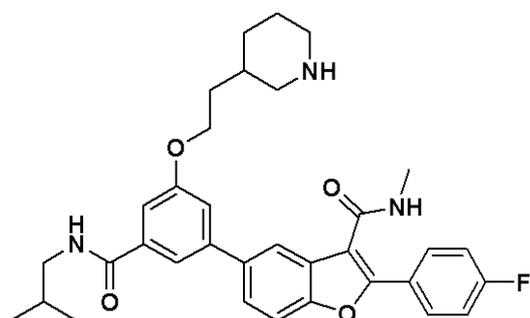
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.94 (d, J = 6.53 Hz, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.92 (d, J = 4.27 Hz, 3 H), 3.13 - 3.30 (m, 4 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 7.22 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 3 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.72 (br. s., 2 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 8.11 (dd, J = 8.03, 5.52 Hz, 2 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.72 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 1.632分, m/z 566.26 (M + H). HPLC 保持時間 7.216分 (Sunfire C18), 98.1% 純度および12.073分 (Phenyl Xbridge C18), 99.0% 純度.

【0393】

【化320】

30



40

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

LC/MSデータは、Waters Acquity SDS 分析用 LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220 nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Acquity UPLC BEH 1.7 μm C18, 2.1 x 50mm カラム、ならびに0.8 mL/分の速度にて、2.2分で2-98%B(B = 100% HPLCグレードのアセトニトリル/0.05% TFA), (A = 100% HPLCグレードの水/0.05% TFA)のグラジエント。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% TFA (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレ

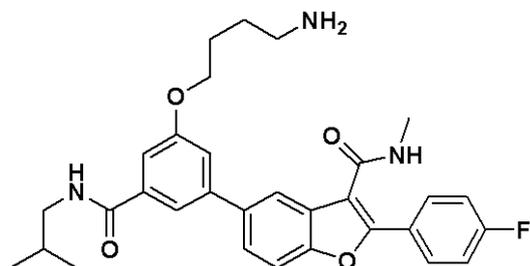
50

ードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.99 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.36 (dd,  $J=12.30, 3.01$  Hz, 1 H), 1.69 - 1.89 (m, 3 H), 1.91 - 2.16 (m, 4 H), 2.77 (t,  $J=12.17$  Hz, 1 H), 2.87 - 2.95 (m, 1 H), 3.23 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 3.29 - 3.40 (m, 4 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 4.19 (t,  $J=6.02$  Hz, 2 H), 7.24 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.36 (dd,  $J=10.54, 1.51$  Hz, 2 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 3 H). LCMS  $m/z$  572.16 (M + H). HPLC 保持時間 6.518分 (Sunfire C18), 98% 純度.

【 0 3 9 4 】

【 化 3 2 1 】



10

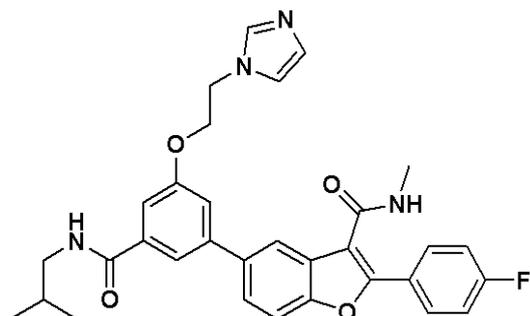
5-(3-(4-アミノブトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.99 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.86 - 2.04 (m, 5 H), 2.95 - 3.00 (m, 3 H), 3.06 (t,  $J=7.15$  Hz, 2 H), 3.21 - 3.27 (m, 2 H), 4.19 (t,  $J=5.40$  Hz, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 7.38 (dd,  $J=3.76, 1.25$  Hz, 2 H), 7.64 - 7.70 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 3 H), 8.60 (br. s., 1 H). LCMS  $m/z$  532.00 (M + H). HPLC 保持時間 6.386分 (Sunfire C18), 100% 純度.

20

【 0 3 9 5 】

【 化 3 2 2 】



30

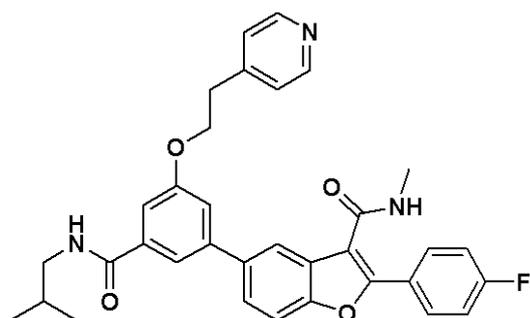
5-(3-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.06 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 2.03 (d,  $J=6.78$  Hz, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.31 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 4.62 (t,  $J=4.77$  Hz, 2 H), 4.79 (br. s., 2 H), 7.35 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.49 (d,  $J=2.76$  Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.73 - 7.77 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 3 H), 9.17 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  555.00 (M + H). HPLC 保持時間 6.295分 (Sunfire C18), 95.2% 純度.

40

【 0 3 9 6 】

## 【化 3 2 3】



10

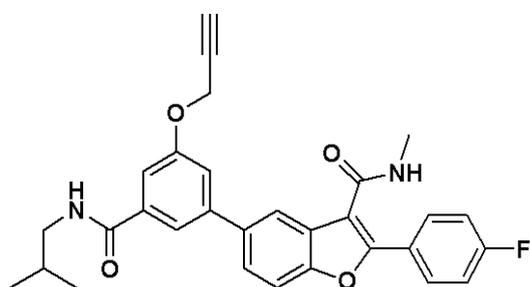
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.05 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.24 - 3.33 (m, 2 H), 3.54 (t,  $J=5.90$  Hz, 2 H), 4.60 (t,  $J=5.77$  Hz, 2 H), 7.27 - 7.38 (m, 2 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 7.71 - 7.75 (m, 2 H), 7.78 (t,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 3 H), 8.12 (d,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 8.80 (d,  $J=6.78$  Hz, 2 H). LCMS  $m/z$  566.00 (M + H). HPLC 保持時間 6.4921分 (Sunfire C18), 98.6% 純度.

## 【 0 3 9 7】

## 【化 3 2 4】

20



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

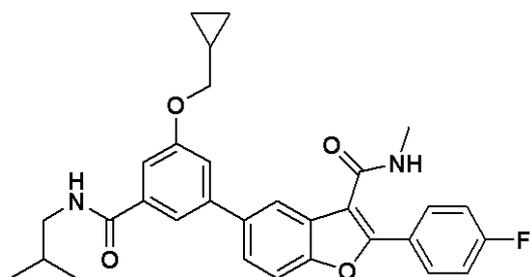
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.07 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.94 - 2.18 (m, 1 H), 3.00 - 3.13 (m, 4 H), 3.30 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 4.94 - 4.98 (m, 2 H), 7.27 - 7.42 (m, 2 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 7.68 - 7.79 (m, 2 H), 7.82 (t,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 3 H). LCMS  $m/z$  499.00 (M + H). HPLC 保持時間 9.984分 (Sunfire C18), 99.4% 純度.

30

## 【 0 3 9 8】

## 【化 3 2 5】

40



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

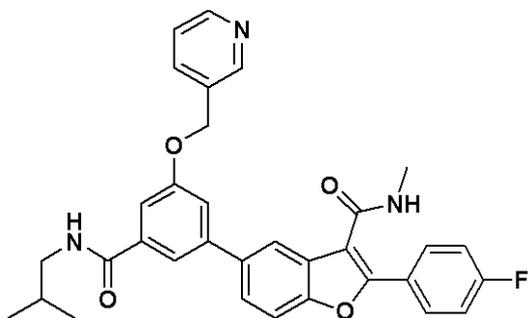
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.48 (d,  $J=14.81$  Hz, 2 H), 0.72 (d,  $J=7.78$  Hz, 2 H), 1.06 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.51 - 1.59 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.30 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 4.04 (d,  $J=6.78$  Hz, 2 H), 7.33 (t,  $J=8.66$  Hz, 1 H)

50

z, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J=9.04 Hz, 3 H), 7.97 - 8.09 (m, 3 H). LCMS m/z 515.17 (M + H). HPLC 保持時間 10.878分 (Sunfire C18), 91.4 % 純度.

【 0 3 9 9 】

【 化 3 2 6 】



10

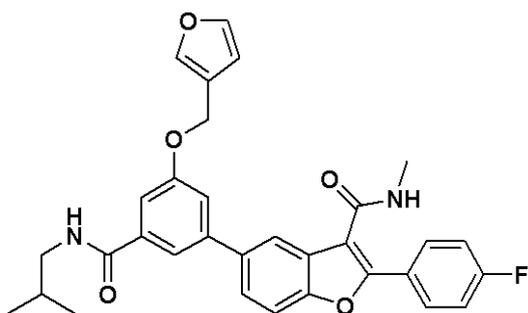
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.06 (d, J=6.78 Hz, 6 H), 2.03 (dt, J=13.55, 6.78 Hz, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.30 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.33 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J=6.40, 1.38 Hz, 2 H), 7.69 - 7.80 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.96 - 8.09 (m, 4 H), 8.64 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H). LCMS m/z 552.05 (M + H). HPLC 保持時間 6.401分 (Sunfire C18), 100 % 純度.

20

【 0 4 0 0 】

【 化 3 2 7 】



30

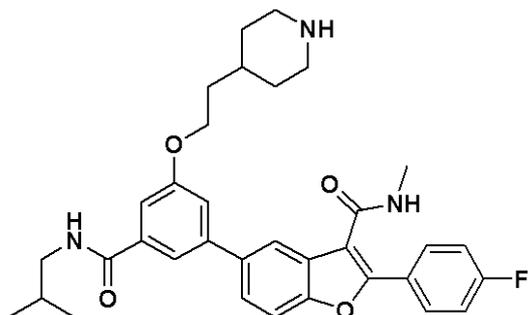
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(フラン-3-イルメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.06 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.30 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.33 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 4 H), 8.01 (d, J=11.54 Hz, 3 H). LCMS m/z 541.00 (M + H). HPLC 保持時間 10.426分 (Sunfire C18), 90.0% 純度.

40

【 0 4 0 1 】

## 【化 3 2 8】



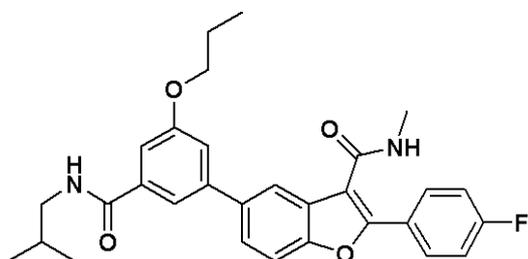
10

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.06 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.30 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.33 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 7.59 (br. s., 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 4 H), 8.01 (d,  $J=11.54$  Hz, 3 H). LCMS  $m/z$  572.17 (M + H). HPLC 保持時間 6.571分 (Sunfire C18), 95.8% 純度.

## 【 0 4 0 2】

## 【化 3 2 9】



20

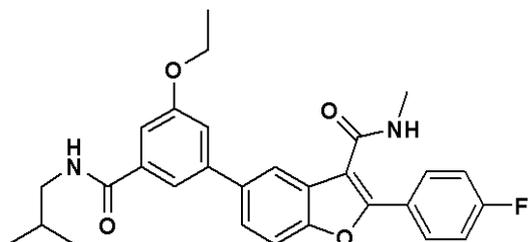
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-プロポキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{THF-d}_8$ ) ppm 0.87 - 0.98 (m, 6 H), 1.07 (t,  $J=7.40$  Hz, 3 H), 1.79 - 1.96 (m, 3 H), 2.93 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 3.21 (t,  $J=6.40$  Hz, 2 H), 4.05 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 7.22 (t,  $J=8.66$  Hz, 2 H), 7.30 (br. s., 1 H), 7.39 - 7.56 (m, 2 H), 7.56 - 7.79 (m, 4 H), 7.97 (s, 1 H), 8.12 (dd,  $J=8.53, 5.52$  Hz, 2 H). LCMS  $m/z$  503.15 (M + H). HPLC 保持時間 11.141分 (Sunfire C18), 98.9% 純度.

30

## 【 0 4 0 3】

## 【化 3 3 0】



40

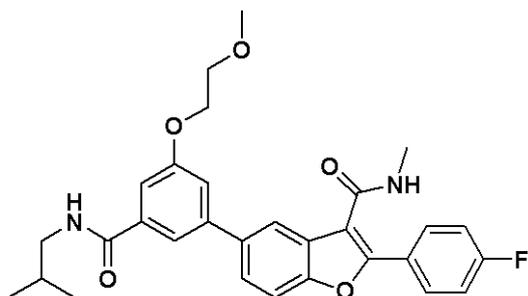
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-エトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.06 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.47 - 1.62 (m, 3 H), 1.92 - 2.15 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.30 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 4.26 (q,  $J=6.94$  Hz, 2 H), 7.33 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 7.70 - 7.83 (m, 3 H), 7.97 - 8.09 (m, 3 H). LCMS  $m/z$  489.00 (M + H). HPLC 保持時間 10.464分 (Sunfire C18), 93.7% 純度.

## 【 0 4 0 4】

50

## 【化 3 3 1】

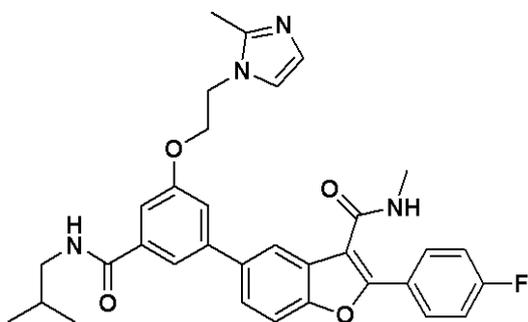


2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 0.86 - 1.05 (m, 6 H), 1.82 - 2.02 (m, 1 H), 2.86 - 3.04 (m, 3 H), 3.21 (t,  $J=6.40$  Hz, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 3 H), 3.72 (t,  $J=4.77$  Hz, 2 H), 4.21 (t,  $J=4.77$  Hz, 2 H), 7.22 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.55 - 7.83 (m, 4 H), 7.97 (s, 1 H), 8.12 (d,  $J=8.78, 5.52$  Hz, 2 H). LCMS  $m/z$  519.10 (M + H). HPLC 保持時間 9.676分 (Sunfire C18), 100% 純度.

## 【 0 4 0 5】

## 【化 3 3 2】

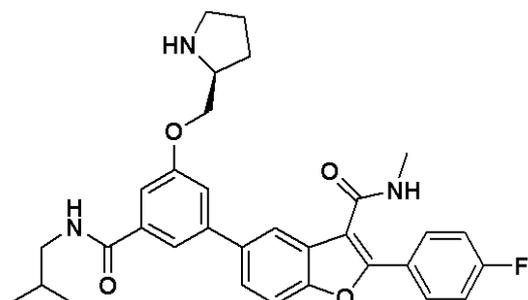


2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(2-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.99 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.94 - 3.02 (m, 3 H), 3.23 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 4.53 (t,  $J=4.89$  Hz, 2 H), 4.65 (t,  $J=4.89$  Hz, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.38 (d,  $J=1.51$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J=2.01$  Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 3 H), 7.75 (t,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 3 H). LCMS  $m/z$  569.12 (M + H). HPLC 保持時間 6.340分 (Sunfire C18), 100% 純度.

## 【 0 4 0 6】

## 【化 3 3 3】



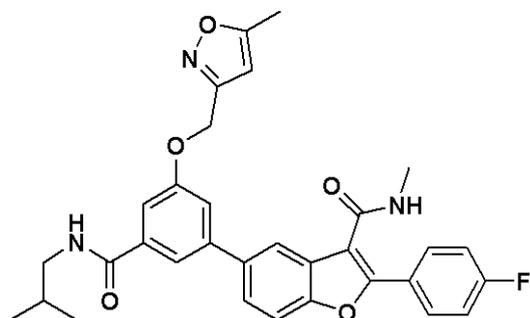
(S)-2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 1.06 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.98 - 2.12 (m, 2 H), 2.16 - 2.32 (m, 2 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.31 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.38 (d,  $J=1.51$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J=2.01$  Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 3 H), 7.75 (t,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 3 H). LCMS  $m/z$  569.12 (M + H). HPLC 保持時間 6.340分 (Sunfire C18), 100% 純度.

2 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 4.34 (dd, J=10.54, 8.28 Hz, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 7.27 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.71 - 7.82 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.97 - 8.10 (m, 3 H). LCMS m/z 544.12 (M + H). HPLC 保持時間 6.326分 (Sunfire C18), 95.8% 純度.

【 0 4 0 7 】

【 化 3 3 4 】



10

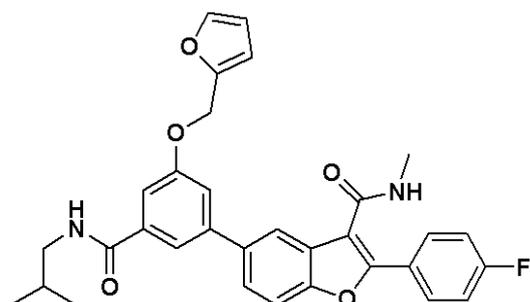
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 0.92 - 0.99 (m, 6 H), 1.83 - 1.99 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.90 - 2.98 (m, 3 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 5.18 - 5.25 (m, 1 H), 6.17 - 6.25 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.57 - 7.68 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.76 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 8.07 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 556.00 (M + H). HPLC 保持時間 10.106分 (Sunfire C18), 90.0% 純度.

20

【 0 4 0 8 】

【 化 3 3 5 】



30

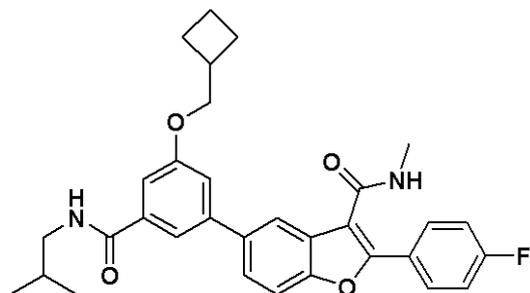
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d8) ppm 0.98 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H), 2.92 - 3.00 (m, 3 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 6.42 (dd, J=3.05, 1.83 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=3.36 Hz, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 3 H), 7.43 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=12.51 Hz, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 3 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 2 H). LCMS m/z 541.17 (M + H). HPLC 保持時間 10.401分 (Sunfire C18), 90.0% 純度.

40

【 0 4 0 9 】

## 【化 3 3 6】



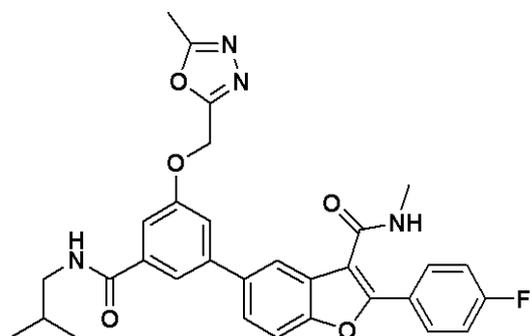
5-(3-(シクロプロチルメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

10

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, THF-d8) ppm 0.95 (d,  $J=6.71$  Hz, 6 H), 1.86 - 2.02 (m, 6 H), 2.10 - 2.21 (m, 2 H), 2.87 - 2.97 (m, 3 H), 3.20 (d,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 4.07 (d,  $J=6.71$  Hz, 2 H), 7.23 (t,  $J=8.85$  Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  529.00 (M + H). HPLC 保持時間 11.771 分 (Sunfire C18), 94.2% 純度.

## 【0 4 1 0】

## 【化 3 3 7】



20

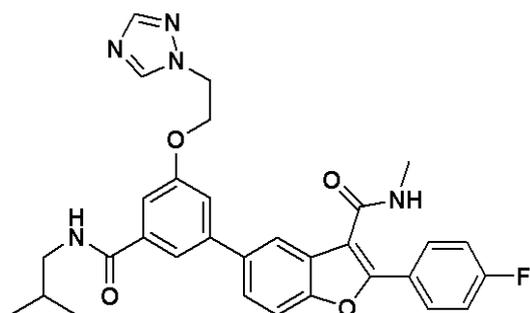
2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-5-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 0.90 - 1.02 (m, 6 H), 1.84 - 2.00 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.94 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.00 (d,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 8.08 - 8.21 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  557.11 (M + H). HPLC 保持時間 8.964 分 (Sunfire C18), 92.0% 純度.

## 【0 4 1 1】

## 【化 3 3 8】



40

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

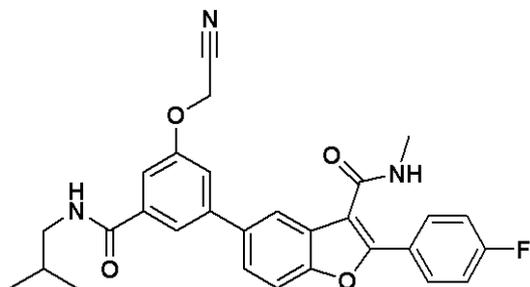
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 0.87 - 1.01 (m, 6 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 2.93 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 4.49 (t,  $J=5.14$  Hz, 2 H), 4.61 (t,

50

J=5.02 Hz, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.39 - 7.42 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.96 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 8.06 - 8.17 (m, 3 H), 8.30 (s, 1 H). LCMS m/z 556.11 (M + H). HPLC 保持時間 7.969分 (Sunfire C18), 92.0% 純度.

【 0 4 1 2 】

【 化 3 3 9 】



10

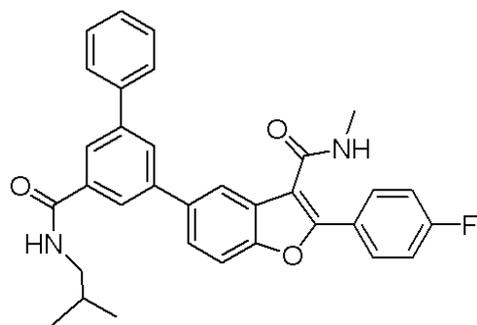
5-(3-(シアノメトキシ)-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.96 (d, J=6.71 Hz, 6 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 2.85 - 2.98 (m, 3 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 8.08 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 500.00 (M + H). HPLC 保持時間 9.584分 (Sunfire C18), 95.9% 純度.

20

【 0 4 1 3 】

【 化 3 4 0 】



30

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

Biotage マイクロ波用バイアルに、1,4-ジオキササン(2.0 mL)、水(200 μL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(16.42 mg, 0.040 mmol)、5-(3-クロロ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(96 mg, 0.2 mmol)、リン酸三カリウム(170 mg, 0.800 mmol)、酢酸パラジウム(II)(8.98 mg, 0.040 mmol)、およびフェニルボロン酸(73.2 mg, 0.600 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、N<sub>2</sub>でフラッシュし、マイクロ波において150 °Cで15分間加熱した。溶媒を、Thermo/Savant SpeedVacにおいて除去し、該粗生成物をDMF(1.8 mL)に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いたプレパラティブHPLCにより、アセトニトリル/水/0.1%TFA(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 30x100mm カラムで、8分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分、ならびに10分のホールドにて、精製した。目的の生成物を有する該チューブを、SAVANT/THERMO Speedvacにおいて終夜エバポレートした。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+)(220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%T

40

50

FA/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1% TFA/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nm および256nmにて) を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% TFA (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド) を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10

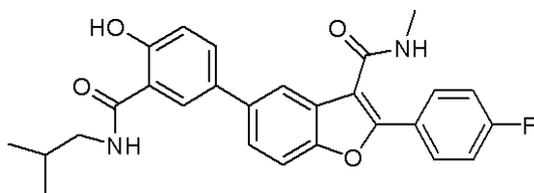
10

mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド) を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 0.99 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 2.91 - 3.03 (m, 3 H), 3.21 - 3.27 (m, 2 H), 7.25 (t,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.49 (t,  $J=7.53$  Hz, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.75 (d,  $J=8.28$  Hz, 3 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H), 8.00 (d,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 8.03 - 8.10 (m, 3 H). LCMS  $m/z$  521.33 (M + H), 保持時間 2.715分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 11.531分, 95% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 12.868分, 92% 純度.

【0414】

【化341】

20



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

350mLの密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(3-(イソブチルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.14 g, 2.4 mmol)、ジクロロエタン(250 mL)および三臭化ホウ素-硫化メチル複合体(6.0 g, 19.2 mmol)を加えた。該容器を密閉し、該混合液を攪拌しながら90 で終夜加熱した。該反応混合液を0 まで冷却し、100mLの冷メタノールを加え、該混合液を30分間攪拌した後、ほぼ乾固するまでエバポレートした。メタノールを加えた後、エバポレートを繰り返して、黄褐色の固形物を得た(78%)。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50 mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1% TFA/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1% TFA/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて) を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm

30

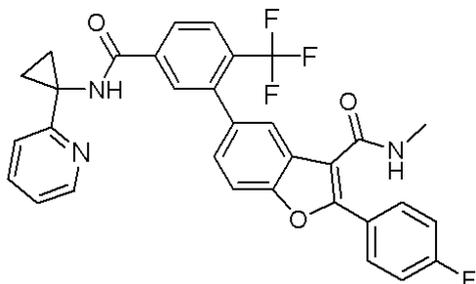
40

50

H), 3.24 (t, J=6.41 Hz, 2 H), 6.96 (d, J=8.55 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.70 Hz, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 2 H), 7.67 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.99 (d, J=2.14 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2 H), 8.35 (br. s., 1 H). LCMS m/z 461.18 (M + H), 保持時間 2.613分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 10.033分, 100% 純度および (Gemini C18) 保持時間 9.748分, 100% 純度.

【 0 4 1 5 】

【 化 3 4 2 】



10

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

Biotage マイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド (39.5 mg, 0.1 mmol)、ジオキサソラン (2 mL)、水 (0.200 mL)、3-クロロ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (37.5 mg, 0.110 mmol) (室温で、DMF中において、HATUおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンを用いて、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸と1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩をカップリングさせることによって製造した)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 8.21 mg, 0.020 mmol)、リン酸三カリウム (85 mg, 0.400 mmol)、そして最後に、酢酸パラジウム(II) (4.49 mg, 0.020 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、10分間、マイクロ波加熱(100 )で処理した。該反応混合液を冷却した後、溶媒を除去し、該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、11.2mg(20%収率)の目的のピリジルカルボキサミドを黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.22 - 1.33 (m, 2 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 2.87 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 7.03 (dd, J=7.40, 4.89 Hz, 1 H), 7.23 (t, J=8.66 Hz, 2 H), 7.33 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.40 (

20

30

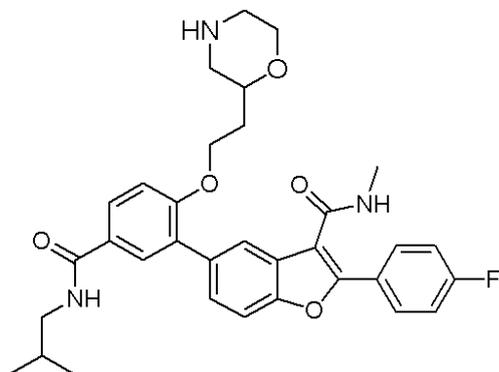
40

50

d, J=7.53 Hz, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 7.73 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 3 H), 8.40 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.193分, m/z 574.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 7.435分 (Sunfire C18), 97.5% 純度および11.823分 (Gemini C18), 100% 純度.

【 0 4 1 6 】

【 化 3 4 3 】



10

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

2ドラムのバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(イソブチルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(46.0 mg, 0.1 mmol)、DMF (2 mL)、4.0当量(60  $\mu$ L, 0.400mmol)のDBU、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.4mmol)および4.0当量のtert-ブチル 2-(2-プロモエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(236 mg, 0.400 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、該反応混合液を85  $^{\circ}$ Cで18時間加熱した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18 19 x 150 mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒混合物をロータリーエバポレーターで除去し、得られた白色の固形物(19.2mg)を2mLのジクロロエタン(200  $\mu$ Lのトリフルオロ酢酸を含有)に溶解させた。該酸混合液を60分間攪拌した。その後、揮発性物質を除去し、該プロセスを再度繰り返して、20mg(29%収率, 2工程)の2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(イソブチルカルバモイル)-2-(2-(モルホリン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFAを白色の固形物として得た。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。  $^1$ H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.93 (d, J=6.53 Hz, 6 H), 1.87 (m, 3 H),

20

30

40

50

2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.08 - 3.12 (m, 2 H), 3.16 - 3.20 (m, 2 H), 3.31 (d, J=9.54 Hz, 2 H), 3.95 - 4.11 (m, 3 H), 4.23 - 4.31 (m, 1 H), 4.35 (br. s., 1 H), 7.08 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.25 (t, J=8.66 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.54 (t, J=5.65 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 3 H). LCMS m/z 574.5 (M + H), 保持時間 = 2.390分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.870分, 99.3% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 10.973分, 99.2% 純度.

## 【 0 4 1 7 】

tert-ブチル 2-(2-プロモエチル)モルホリン-4-カルボキシレート

10

25mLの丸底フラスコに、2-(モルホリン-2-イル)エタノール(100 mg, 0.762 mmol)、DCM (1 mL)、およびトリエチルアミン(0.106 mL, 0.762 mmol)を加えた。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.177 mL, 0.762 mmol) / DCM(1 mL)を、シリンジを介して滴下した。該混合液を、窒素下において室温で3時間、攪拌した。揮発性物質を除去し、無色の油状物(176 mg, 100% 収率, 96% 純度)についてのNMRを得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.39 (s, 9 H), 1.47 - 1.61 (m, 2 H), 2.83 (br. s., 1 H), 3.28 - 3.42 (m, 3 H), 3.46 (q, J=6.10 Hz, 2 H), 3.68 (d, J=11.29 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=10.38 Hz, 2 H), 4.45 (t, J=5.04 Hz, 1 H).

## 【 0 4 1 8 】

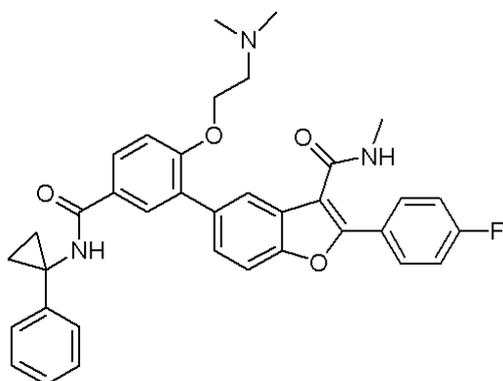
25mLの丸底フラスコに、0 にて、tert-ブチル 2-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン-4-カルボキシレート(0.176 g, 0.762 mmol)、DCM(4 mL)、1H-イミダゾール(0.104 g, 1.524 mmol)、ペルブロモメタン(perbromomethane)(0.379 g, 1.143 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(0.190 g, 0.723 mmol)を加えた。該混合液を、徐々に室温に到達させながら終夜攪拌した。該黄色の溶液を50 mLのDCMでさらに希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。その後、該粗生成物をシリカゲルのプラグに押し通し、溶媒を除去して、213mgの薄黄色の油状物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.40 (s, 9 H), 1.94 (q, J=6.86 Hz, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.76 - 2.91 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 4 H), 3.50 - 3.61 (m, 1 H), 3.68 (br. s., 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 2 H).

20

## 【 0 4 1 9 】

30

## 【 化 3 4 4 】



40

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

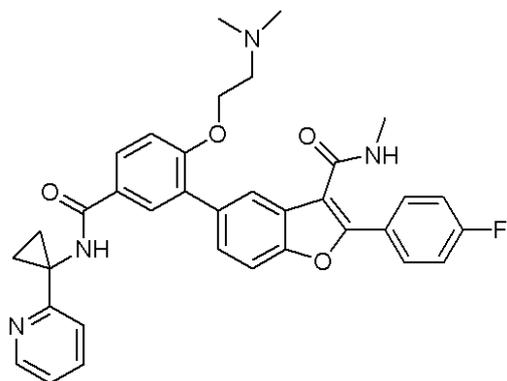
小さなマイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピル(phenylcyclopropyl)カルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(11.3mgs, 0.022 mmol)(三臭化ホウ素-硫化メチル複合体を用いたメトキシ前駆体の脱メチル化により得た(1,2-ジクロロエタン, 90 ))、ジオキサソ(2 mL)、トリフェニルホスフィン(105 mg, 0.400 mmol)、2-(ジメチルアミノ)エタノール(0.025 mL, 0.250 mmol)、およびジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(69.1 mg, 0.300 mmol)を加えた。該バイアルをクリンプさせ、該反応混合液を、Biotage Initiatorにおいて2

50

0分間、マイクロ波加熱(140 )で処理した。溶媒を窒素気流下において除去し、該粗生成物を2mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Sunfire 5 $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 20 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、14.5 mg(90%収率)の5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド、TFA塩を白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%TFA/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%TFA/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Gemini C18 3.0 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10 mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10 mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10 mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。NMRスペクトルは、Bruker DRX400スペクトロメータを用いて室温にて記録した。化学シフトは、用いた重水素化溶媒に対するppmで報告した。結合定数は、ヘルツで報告した。ピーク多重度は以下の略語を用いて報告した: s (1重線), d (2重線), dd (2重の2重線), t (3重線), m (多重線), br (ブロード). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.22 - 1.27 (m, 2 H), 1.28 - 1.33 (m, 2 H), 2.70 (s, 6 H), 2.90 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.41 - 3.46 (m, 2 H), 4.47 - 4.53 (m, 2 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 7.14 - 7.27 (m, 5 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.47 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.89 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=4.02, 2.01 Hz, 2 H), 8.03 - 8.10 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H). LCMS m/z 592.4 (M + H), 保持時間 = 2.065分. HPLC 保持時間 = 7.025分 (Sunfire C18), 95.2% 純度および11.979分 (Gemini C18), 95.7% 純度.

【0420】

【化345】



5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFA LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフル

10

20

30

40

50

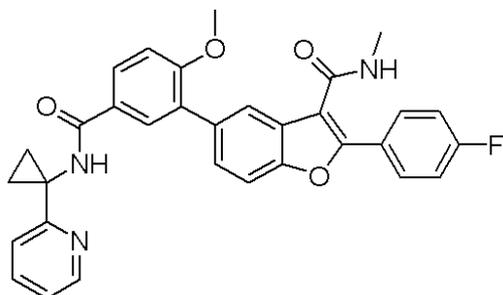
オロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.32 - 1.37 (m, 2 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 2.90 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.47 - 3.54 (m, 2 H), 4.48 - 4.55 (m, 2 H), 7.17 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=6.90, 5.65 Hz, 1 H), 7.49 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 7.86 (td, J=7.78, 1.51 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 7.99 - 8.09 (m, 3 H), 8.54 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 9.07 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.412分, m/z 593.4 (M + H). HPLC 保持時間 = 5.185分 (Sunfire C18), 96.4% 純度および11.558分 (Gemini C18), 98.2% 純度.

10

20

【 0 4 2 1 】

【 化 3 4 6 】



30

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

LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex-Luna 10 μM C18, 3.0 x 50mm カラム、ならびに、5 mL/分の速度にて、4分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.31 - 1.40 (m, 2 H), 1.56 - 1.65 (m, 2 H), 2.82 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.24 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=6.78, 5.52 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.03 Hz, 1 H),

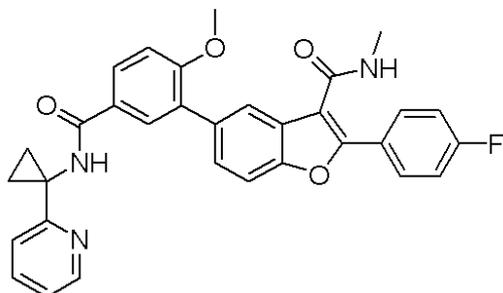
40

50

7.52 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 7.93 - 8.02 (m, 4 H), 8.45 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.557分, m/z 536.10 (M+H). HPLC 保持時間 = 6.683分 (Sunfire C18), 96.3% 純度および11.493分 (Gemini C18), 99.5% 純度.

【 0 4 2 2 】

【 化 3 4 7 】



10

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

還流コンデンサーを備えた100mLの丸底フラスコに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(400 mg, 0.747 mmol)、DCE(42 mL)および三臭化ホウ素-硫化メチル複合体(1868 mg, 5.97 mmol)を加えた。該溶液を窒素下に設置し、90 で終夜撹拌した。該反応混合液を室温まで冷却し、メタノールでクエンチし、ほぼ乾固するまでエバポレートした。該混合物を10 mLのメタノールに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/0.1%トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10 μm C18 30x100mm カラムで、10分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、234mg(60%収率)の2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.25 - 1.31 (m, 2 H), 1.59 - 1.66 (m, 2 H), 2.90 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 6.91 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=6.90, 5.40 Hz, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.45 - 7.65 (m, 5 H), 7.79 (dd, J=8.41, 2.13 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.08 - 8.17 (m, 2 H), 8.39 - 8.45 (m, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 = 1.495分, m/z 522.33 (M + H), 94% 純度.

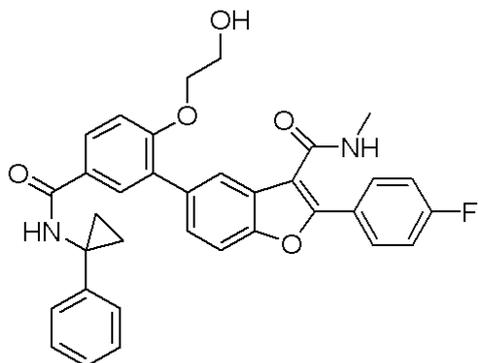
20

30

【 0 4 2 3 】

40

## 【化 3 4 8】



10

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

小さなスクリュウキャップバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (19.5 mg, 0.037 mmol) / DMF (1.3 mL)、(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン (0.024 mL, 0.112 mmol)、および DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン, 0.023 mL, 0.150 mmol) を加えた。該バイアルの蓋をし、80 で18時間振盪させた。DMF を窒素気流下において除去して、5-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ))-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを黄褐色の油状物として得た。次いで該混合液に、1.3 mL のテトラヒドロフランを2当量の1 M HCl (0.075 mL, 0.075 mmol) とともに加えた。該溶液を室温で1時間攪拌した。該反応混合液を分液漏斗に移し、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム、食塩水で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。該生成混合液 (product mixture) を濾過し、溶媒をエバポレートした。該粗生成物を1.8 mL のアセトニトリルおよび200  $\mu$ L のDMF に溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Sunfire C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 20 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートした後、15.2mgの2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ))-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (70%収率, 2工程) を得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nm にて) において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5  $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、4分で0-100%B (B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール) のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて) を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル) のグラジエント、および10分のホールド) を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Gemini C18 3.0  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B (B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール) のグラジエント、および10分のホールド) を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.20 - 1.27 (m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 2 H), 2.87 - 2.96 (m, 3 H), 3.75 - 3.83 (m, 3 H), 4.10 (t, J=4.89 Hz, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 7.16 - 7.25 (m, 4 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.43 (d, J=4.27 Hz, 1 H),

20

30

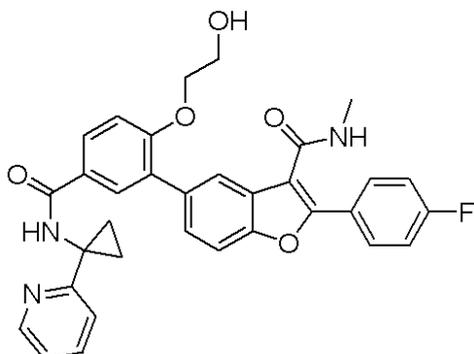
40

50

7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.87 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.671分, m/z 565.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 9.454分 (Sunfire C18), 95.0% 純度および11.61分 (Gemini C18), 99.7% 純度.

【 0 4 2 4 】

【 化 3 4 9 】



10

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

LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、なら  
 びに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフル  
 オロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。H  
 PLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5m  
 m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度に  
 て、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5  
 %HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグ  
 レードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。そ  
 の後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x  
 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10  
 分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLC  
 グレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグ  
 レードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系および  
 カラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 1.23 - 1.29 (m, 2 H), 1.62 -  
 1.68 (m, 2 H), 2.91 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.80 (t, J=4.77 Hz, 2 H), 4.13 (t, J=4.  
 89 Hz, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 7.14 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.37  
 - 7.47 (m, 2 H), 7.49 - 7.61 (m, 3 H), 7.93 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 8.00 (d  
 , J=2.26 Hz, 1 H), 8.03 - 8.06 (m, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.  
 35 - 8.41 (m, 1 H). LCMS m/z 566.4 (M + H), 保持時間 = 2.038分. HPLC (Sunfire C  
 18) 保持時間 = 5.916分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 10.474  
 分, 100% 純度.

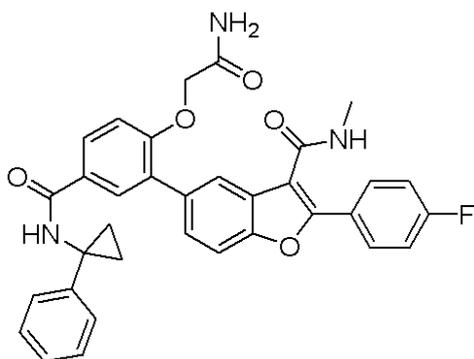
20

30

40

【 0 4 2 5 】

## 【化 3 5 0】



10

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

小さなスクリュウキャップバイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (15.6 mg, 0.030 mmol) / DMF (2 mL)、2-プロモアセトアミド (41.4 mg, 0.300 mmol)、および DBU (1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデカ-7-エン, 0.060 mL, 0.400 mmol) を加えた。該バイアルの蓋をし、75 °C で終夜振盪させた。該粗反応混合液を冷却し、エバポレートし、2 mL のアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブ HPLC を用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸 (ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル/90% 水/0.1% トリフルオロ酢酸であって、溶媒 B は 10% 水/90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった) を用いて、Xterra C18 19 x 100mm カラムで、12分にわたる 25-100% B のグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに 8 分のホールドにて、精製した。溶媒を終夜エバポレートして、9.9mg (54.9% 収率) のカルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MS データは、島津分析用 LC / Micromass Platform LC (ESI+) (220nm にて) において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、4 分で 0-100% B (B = 90% HPLC グレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLC グレードの水), (A = 90% HPLC グレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLC グレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび 1 分のホールド。HPLC 純度は、島津分析用 LC (254nm および 256nm にて) を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10 分で 10-100% B (B = 95% HPLC グレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLC グレードの水), (A = 95% HPLC グレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/5% HPLC グレードのアセトニトリル) のグラジエントおよび 10 分のホールド) を用いて、決定した。その後、該 HPLC 純度を、島津分析用 LC を用いて、Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10 分で 10-100% B (B = 95% HPLC グレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLC グレードの水), (A = 95% HPLC グレードの水/10 mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLC グレードのメタノール) のグラジエントおよび 10 分のホールド) を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.21 - 1.26 (m, 2 H), 1.26 - 1.33 (m, 2 H), 2.87 - 2.92 (m, 3 H), 4.4 7 (s, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 4 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.52 - 7.61 (m, 2 H), 7.84 - 7.92 (m, 2 H), 7.93 - 8.00 (m, 2 H), 8.09 - 8.20 (m, 3 H), 8.29 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.522 分, m/z 578.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 8.693 分 (Sunfire C18), 91.0% 純度および 11.423 分 (Gemini C18), 92% 純度.

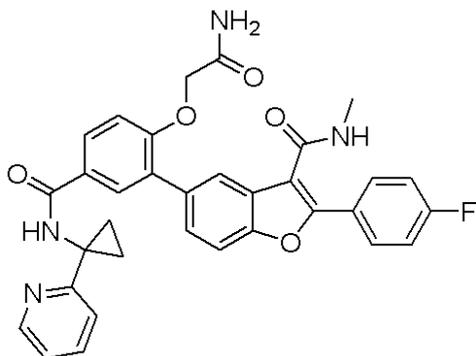
20

30

40

## 【 0 4 2 6 】

## 【化 3 5 1】



10

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

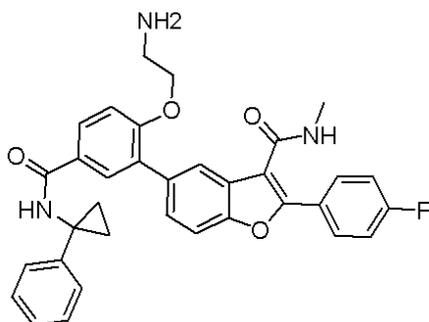
LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3.0 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.25 - 1.37 (m, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 2.88 - 2.96 (m, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 6.51 (br. s., 1 H), 6.79 (br. s., 1 H), 7.10 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 3 H), 7.52 - 7.66 (m, 4 H), 7.72 - 7.82 (m, 1 H), 7.94 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.03 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 2 H), 8.50 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 8.91 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 = 2.578分, m/z 580.3 (M + 2H). HPLC 保持時間 = 9.368分 (Sunfire C18), 96.0% 純度および10.756分 (Gemini C18), 97.9% 純度。

20

30

## 【 0 4 2 7】

## 【化 3 5 2】



40

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

2ドラムのバイアルに、3 mLのDMF中の2-(4-フルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミ

50

ド(40.2 mg, 0.078 mmol)を、3当量の2-(2-プロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(58.8 mg, 0.232 mmol)および4当量のDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン, 0.46 mL, 0.308 mmol)とともに、加えた。該バイアルの蓋をし、75 にて終夜振盪させた。該粗反応混合液をエバポレートし、2 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/0.1%トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Xterra C18 19 x 100mm カラムで、12分にわたる25-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに8分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、10.7mgのフタルイミド中間体を白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。 LCMS m/z 694.4 (M+H), 保持時間 = 3.128分, 93.7% 純度. 小さなスクリュウキャップバイアルに、2 mLのメタノール中の該フタルイミド中間体, 5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)-5-(1-フェニルシクロ-プロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(10.7 mg, 0.015 mmol)、および無水ヒドラジン(0.780  $\mu$ L, 0.025 mmol)を加えた。該バイアルを予め平衡化した油浴(75 に設定)中に設置し、該溶液を90分間還流した。該生成物を室温まで冷却し、溶媒をエバポレートした。得られた油状物を10mLのDCMで希釈し、1mLの0.5M NaOHで洗浄し、抽出した。溶媒をエバポレートし、該粗生成物を1.8 mLのアセトニトリルおよび200  $\mu$ LのDMFに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Sunfire C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 20 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、7.0 mg(14%収率, 2工程)の5-(2-(2-アミノエトキシ)-5-(1-フェニルシクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド, TFAを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/100%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Gemini C18 3.0 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.21 - 1.27 (m, 2 H), 1.28 - 1.35 (m, 2 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.39 (t, J=4.77 Hz, 2 H), 4.38 (t, J=5.02 Hz, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 5 H), 7.29 - 7.35 (m, 2 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.87 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 3 H), 8.07 (d, J=1.00 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.023分, m/z 564.3 (M+H). HPLC 保持時間 = 6.931分 (Sunfire C18), 100% 純度および11.423分 (Gemini C18), 98.9% 純

10

20

30

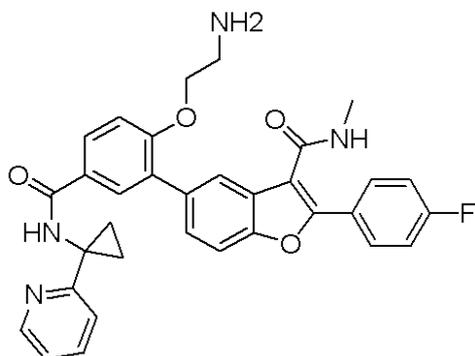
40

50

度.

【 0 4 2 8 】

【 化 3 5 3 】



10

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

LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.23 - 1.33 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.41 (t, J=5.14 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=5.14 Hz, 2 H), 6.58 (br. s., 2 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 3 H), 7.46 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.52 - 7.70 (m, 4 H), 7.93 (dd, J=8.53, 2.26 Hz, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 8.41 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H). LCMS m/z 565.4 (M + H), 保持時間 = 1.628分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.048分, 99.9% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 10.531分, 100% 純度.

20

30

【 0 4 2 9 】

5-プロモ-2,4-ジメトキシ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド

250mLの丸底フラスコに、クロロホルム(60 mL)を、2,4-ジメトキシ安息香酸(2.0 g, 10.98 mmol)とともに加えた。該溶液を0 まで冷却し、臭素(0.566 mL, 10.98 mmol)を5分かけて滴下した。該溶液を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。得られた固形物を濾過し、冷クロロホルムで洗浄し、減圧下で乾燥させて、2.49g(8.6mmol, 78%収率)の5-プロモ-2,4-ジメトキシ安息香酸を黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 30mm カラム、ならびに、1.0 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.88 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.45

40

50

3分, m/z 262.99 (M+H), 93% 純度.

【0430】

2ドラムのバイアルに、5-プロモ-2,4-ジメトキシ安息香酸(1.044 g, 4mmol)、DMF(48.2 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.79 mL, 16.00 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン, 2HCl(0.911 g, 4.40 mmol)、そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V), 6.08 g, 16.00 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、室温で16時間振盪させた。該粗反応混合液を10mLのDCMで希釈し、5mLの1M HClで洗浄し、抽出し、20mLの食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。該溶液をシリカゲルのプラグに押し通し、乾固するまでエバポレートした。20mLのジエチルエーテルでトリチュレートして、1.6gの5-プロモ-2,4-ジメトキシ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミドを黄褐色の固形物として得た(76%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.22 - 1.32 (m, 2 H), 1.59 - 1.67 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.47 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.62 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.39 - 8.52 (m, 2 H). LCMS 保持時間 = 2.162分, m/z 379.2 (M+2H), 96% 純度.

10

【0431】

5-プロモ-2-メトキシ-4-メチル安息香酸

LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。黄色の固形物, 63.5% 収率. LCMS 保持時間 = 1.545分, m/z 246.99 (M+H), 90% 純度. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.21 - 2.44 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.17 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 12.72 (br. s., 1 H).

20

【0432】

5-プロモ-2-メトキシ-4-メチル-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド

LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 μm C18, 2.0 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1% トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。黄褐色の固形物, 68% 収率, 100% 純度. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.34 - 1.42 (m, 2 H), 1.58 - 1.66 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 7.40 (dd, J=6.90, 5.90 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.97 (td, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.60 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 3.525分, m/z 362.88 (M+H), 98% 純度.

30

【0433】

メチル 4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾエート

250mLのエrlenmeyerフラスコに、メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゾエート(7.5 g, 41.4 mmol)および硫酸の25% 溶液(40 mL, 188 mmol)を加えた。該溶液を0 °Cまで冷却し、亜硝酸ナトリウムの飽和溶液(4.29 g, 62.2 mmol)を滴下した。該オレンジ色の混合液を15分間攪拌した。その後、得られたジアゾニウム溶液を、500mLの3% 硫酸を含有する1Lのフラスコに、非常にゆっくりと注ぎ入れた。該溶液を5分間攪拌した後、分液漏斗に移した。該反応混合液を、150mLのDCMで希釈し、抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、赤色の固形物を得た。得られた固形物をヘキサンのトリチュレートして、5.71 gの目的のフェノールを赤色の粉末として得た(73% 収率)。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、2

40

50

分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ppm 3.67 - 3.72 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 6.39 (dd,  $J=8.66$ , 2.13 Hz, 1 H), 6.45 (d,  $J=2.13$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=8.66$  Hz, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.070分,  $m/z$  183.09 (M+H), 96% 純度.

【 0 4 3 4 】

メチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-プロモ-2-メトキシベンゾエート

密閉チューブに、2-プロモアセトアミド(2.272 g, 16.47 mmol)、DMF(50 mL)、炭酸セシウム(7.15 g, 21.96 mmol)およびメチル 4-ヒドロキシ-2-メトキシベンゾエート(1.00 g, 5.49 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、85 °Cで16時間加熱した。該反応混合液をDCMで希釈し、10mLの1M HCl、水、および食塩水で連続的に洗浄した。該溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、1.2 gのメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-2-メトキシベンゾエート(78%収率)を黄色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu\text{m}$  C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 3.71 - 3.76 (m, 3 H), 3.80 - 3.84 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 6.56 (dd,  $J=8.66$ , 2.38 Hz, 1 H), 6.65 (d,  $J=2.26$  Hz, 1 H), 6.77 (br. s., 1 H), 6.92 (br. s., 1 H), 7.75 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.385分,  $m/z$  240.2 (M+H), 92% 純度.

【 0 4 3 5 】

250mLの丸底フラスコに、メチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-2-メトキシベンゾエート(1.2 g, 5.14 mmol)およびクロロホルム(40 mL)を加えた。該混合液を窒素雰囲気下に設置し、0 °Cまで冷却した。臭素(0.263 mL, 5.14 mmol)を滴下し(3mLのクロロホルム中)、該溶液を、終夜、室温まで昇温させた。該オレンジ色の固形物を氷浴で冷却し、濾過し、冷クロロホルム、次いでジエチルエーテルで連続的に洗浄した。該生成物を減圧下で乾燥させて、1.7 g(91%収率)のメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-プロモ-2-メトキシベンゾエートをオレンジ色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5  $\mu\text{m}$  C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 3.76 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 7.10 (br. s., 2 H), 7.96 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 1.793分,  $m/z$  319.1 (M+H), 90% 純度.

【 0 4 3 6 】

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

マイクロ波用バイアルに、5-プロモ-2,4-ジメトキシ-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド(41.5 mg, 0.110 mmol)、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(39.5 mg, 0.1 mmol)、ジオキササン(2.00 mL)、水(0.200 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 8.21 mg, 0.020 mmol)、リン酸三カリウム(85 mg, 0.400 mmol)および酢酸パラジウム(II)(4.49 mg, 0.020 mmol)を加えた。溶媒を除去し、該粗反応混合物を2 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 3.5  $\mu\text{m}$  C18 4.6x150mm カラムで、20

分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、18.1mg(30.4%収率)の目的のピリジルカルボキサミドを黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 10 μm C18, 3.0 x 50mm カラム、ならびに、5 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Water s Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 1.60 - 1.67 (m, 2 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.07 (s, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 7.10 - 7.23 (m, 3 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.57 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.68 (td, J=7.72, 1.63 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 2 H), 8.47 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H). LCMS m/z 566.2 (M + H), 保持時間 = 2.608分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.816分, 93.9% 純度および (Gemini C18) 保持時間 = 11.676分, 95.8% 純度.

10

20

## 【0437】

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

## 別の合成

密閉チューブに、5-プロモ-2-メトキシ-4-メチル-N-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ベンズアミド(1.9024 g, 5.27 mmol)、ジオキサソ(70 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(2.529 g, 6.40 mmol)、炭酸セシウム(2.57 g, 7.90 mmol)、水(14.00 mL)、そして最後に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.304 g, 0.263 mmol)を加えた。該容器を密閉し、油浴において85 °Cで16時間加熱した。該混合液を室温まで冷却し、20 mlのDCMで希釈し、セライトのプラグに押し通した。得られた暗色の溶液 (dark solution) を濃縮して、灰色の油状物を得た。この残渣に、20 mlの0.5N HCl、続いて20 mlの水を加えた。該フラスコを氷浴において30分間冷却し、得られた固形物を濾過により集めて、10 mlの水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。該粗生成物を1:1 酢酸エチル/ヘキサソに溶解させ、シリカゲルのプラグに押し通した。溶媒を除去して、1.65gの生成物を薄い黄褐色の固形物として得た。

30

40

## 【0438】

メチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンゾエート

密閉チューブに、メチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-プロモ-2-メトキシベンゾエート(318 mg, 1.0 mmol)、ジオキサソ(30 mL)、水(6.00 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド(593 mg, 1.500 mmol)、炭酸セシウム(489 mg, 1.500 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23.11 mg, 0.020 mmol)を加えた。該容器を密閉し、該混合液を85 °Cで終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、200mLのDCMで希釈

50

し、50mLの1M HCl、次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成物を抽出し、得られた黄色の溶液を乾固するまでエバポレートした。水層を合わせて、氷浴において5分間冷却し、生じた固形物を濾過し、減圧下で乾燥させた。その後、該固形物を合わせて、ジエチルエーテル、次いで氷冷アセトニトリル(各々10mL)で連続的にトリチュレートして、171.6mg(30%収率)のメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンゾエートを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters Phenyl XBridge C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 3.04 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 7.33 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H). LCMS m/z 507.3 (M + H), 保持時間 = 2.635分 HPLC 保持時間 = 8.193分 (Sunfire C18), 100% 純度および保持時間 = 10.678分 (Phenyl XBridge C18), 100% 純度。

10

20

40

50

## 【 0 4 3 9 】

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

30

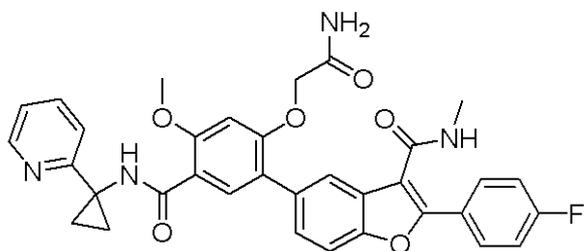
50mLの丸底フラスコに、メタノール(7mL)およびTHF(7 mL)の1:1 混合液中のメチル 4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシベンゾエート(171.6 mg, 0.295 mmol)を加えた。次いで、この溶液に、4当量の1M 水酸化ナトリウム水溶液(1.2 mL, 1.2 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、該粗生成物を50mLの1:1 DCM/酢酸エチルで希釈し、10mLの1M HCl、次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートした。水層を合わせて、氷浴において冷却し、フラスコの側面に生じた生成物を濾過し、減圧下で乾燥させた。該固形物を合わせて、10mLのDMFに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10 $\mu$ m C18 30x100mm カラムで、12分にわたる40-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、87mg(60%収率)の4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸を白色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18, 4.6 x 30mm カラム、ならびに、4 mL/分の速度にて、2分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmお

よび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/10mM炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) ppm 2.97 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.79 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.31 (br. s., 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H). LC/MS m/z 493.00 (M + H), 保持時間 = 1.618分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.108分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 6.383分, 99.3% 純度.

10

【0440】

【化354】



20

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

25mLのフラスコに、4-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(48.8 mg, 0.099 mmol)、DMF(2 mL)、N-エチル-N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン(0.069 mL, 0.396 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(19.94 mg, 0.149 mmol)、そして最後に、HATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V), 151 mg, 0.396 mmol)を加えた。該フラスコをセプタムで密閉し、N<sub>2</sub>下に設置し、室温で終夜撹拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、22分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに8分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、53.0mg(87%収率)の5-(2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを黄色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC/Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水)、(A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC(254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水)、(A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレード

30

40

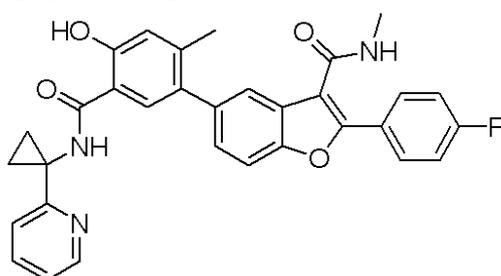
50

のアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150 mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) ppm 1.46 - 1.53 (m, 2 H), 1.69 - 1.76 (m, 2 H), 2.96 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.16 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.52 (br. s., 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 3 H), 7.92 - 8.01 (m, 2 H), 8.03 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.36 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 8.94 (s, 1 H). LCMS m/z 609.5 (M + H), 保持時間 = 2.030分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.800分, 99.4% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 9.546分, 99.7% 純度.

10

【 0 4 4 1 】

【 化 3 5 5 】



20

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

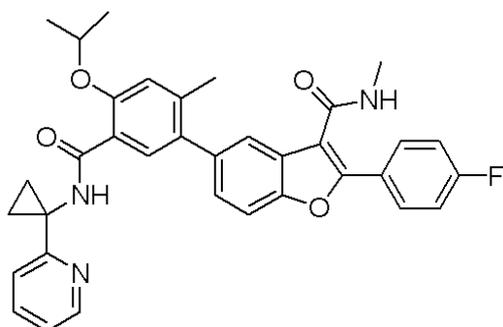
250mLの丸底フラスコに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(1.0008 g, 1.821 mmol)、およびDCM(18 mL)を加えた。該溶液を窒素雰囲気下に設置し、0 °Cまで冷却した。黄褐色の混合液に、1M トリクロロボラン(9.10 mL, 9.10 mmol)を滴下した。該混合液を、終夜、ゆっくりと室温まで昇温させた。該反応混合液を0 °Cまで冷却し、100mLの冷メタノールを加え、該混合液を30分間攪拌した後、ほぼ乾固するまでエバポレートした。メタノールを加えた後、エバポレートを繰り返して、黄褐色の固形物を得た(82%収率)。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 μm C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 酢酸アンモニウム/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 3.02 (d, J=4.02 Hz, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 7.18 (t, J=8.78 Hz, 3 H), 7.32 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 1 H), 7.83 - 7.97 (m, 3 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 - 8.39 (m, 4 H), 8.66 (br. s., 1 H). LCMS m/z 536.5 (M + H), 534.4 (M - H), 保持時間 = 3.446分, 90% 純度.

30

40

【 0 4 4 2 】

## 【化 3 5 6】



10

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

マイクロ波用バイアルに、2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(16.6 mg, 0.031 mmol)、ジオキサン(2 mL)、トリフェニルホスフィン(32.5 mg, 0.124 mmol)、(E)-ジ-tert-ブチル ジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(21.41 mg, 0.093 mmol)およびプロパン-2-オール(5.92  $\mu$ L, 0.077 mmol)を加えた。該バイアルを密閉し、20分間、マイクロ波加熱(140 )で処理した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、6mg(25%収率)の2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを無色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.24 - 1.31 (m, 2 H), 1.46 (d, J=6.02 Hz, 6 H), 1.64 - 1.69 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.89 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 4.83 - 4.95 (m, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.03 Hz, 2 H), 7.52 - 7.59 (m, 2 H), 7.62 (d, J=1.26 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 2 H), 8.36 - 8.43 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H). LC MS m/z 578.4 (M + H), 保持時間 = 2.746分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.695分, 98.38% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.003分, 95.9% 純度.

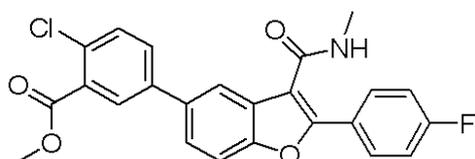
20

30

40

## 【 0 4 4 3】

## 【化357】

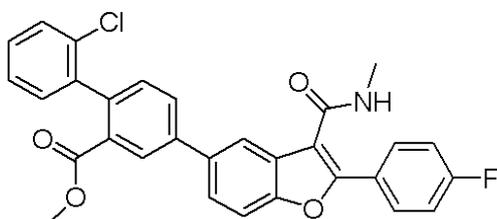


メチル 2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

150mLの密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.5 g, 1.198 mmol)、ジオキサソ(7.18 mL)、水(1.437 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.028 g, 0.024 mmol)、4-クロロ-3-(メトキシカルボニル)フェニル硼酸(0.385 g, 1.797 mmol)、および炭酸セシウム(0.586 g, 1.797 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴において、85 で終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、該粗生成物を100mLの酢酸エチルで希釈し、50mLの水、次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成溶液を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒をエバポレートして、クルードな黄色の固形物を得た。該固形物をジエチルエーテル(30mL x2)およびヘキサン(30mL x1)でトリチュレートした後、減圧下で乾燥させて、394mgのアイボリー色の固形物を得た(53%収率)。LC/MSデータは、島津分析用 LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 μm C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 2.92 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H), 7.57 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=1.25 Hz, 2 H), 7.82 (dd, J=8.41, 2.38 Hz, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 3 H). LCMS m/z 438.3 (M + H), 保持時間 = 3.518分, 90% 純度.

## 【0444】

## 【化358】



メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレート

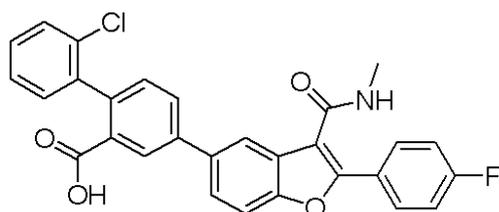
マイクロ波用バイアルに、ジオキサソ(6 mL)、水(0.600 mL)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 16.42 mg, 0.040 mmol)、メチル 2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(87.6 mg, 0.2 mmol)、リン酸三カリウム(0.170 g, 0.800 mmol)、酢酸パラジウム(II)(8.98 mg, 0.040 mmol)、および2-クロロフェニル硼酸(0.094 g, 0.600 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、N<sub>2</sub>でフラッシュし、130 で10分間、マイクロ波において加熱した。溶媒を除去し、該粗反応混合物を4 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 19x150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、43.8mg(80%収率)のメチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニ

ル-2-カルボキシレートを黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た： Phenomenex Luna 3 μm C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 2.92 - 2.97 (m, 3 H), 3.60 - 3.62 (m, 3 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 3 H), 7.37 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.92 (dd, J=7.91, 2.13 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.12 - 8.19 (m, 2 H), 8.29 (d, J=2.01 Hz, 1 H). LCMS m/z 514.2 (M + H), 保持時間 =3.908分, 93% 純度.

10

【0445】

【化359】



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

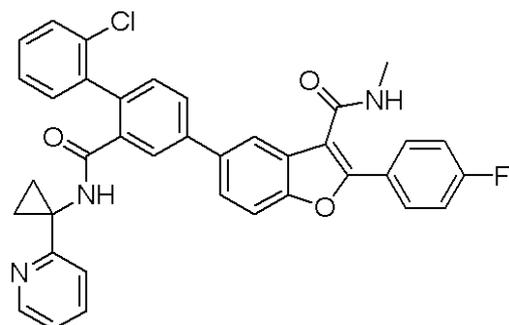
20

25mLの丸底フラスコに、メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボキシレート(43.8 mg, 0.079 mmol)、メタノール(1 mL)、THF(1 mL)および8当量の水酸化ナトリウムの1M 溶液(0.63 mL, 0.63 mmol)を加えた。該混合液を室温で48時間攪拌した。該粗生成物を20mLの酢酸エチルで希釈し、0.5M HClを用いて酸性にし、抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートして、47.2mg(96%収率)の2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボン酸を黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た： Phenomenex Luna 3 μm C18, 2 x 50mm カラム、ならびに0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 LCMS m/z 500.2 (M + H), 保持時間 = 3.426分, 90% 純度.

30

【0446】

【化360】



40

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

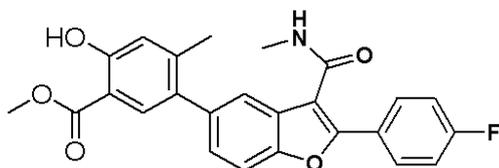
25mLのフラスコに、2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ビフェニル-2-カルボン酸(39.6 mg, 0.079 mmol)、DMF(2 mL)、N-エ

50

チル-N,N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.055 mL, 0.317 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(15.94 mg, 0.119 mmol)、そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V), (120 mg, 0.317 mmol)を加えた。該フラスコを密閉し、該混合液を室温で終夜撹拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、40.7mg(70%収率)の5-(2'-クロロ-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)ピフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters X Bridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.90 - 1.10 (m, 2 H), 1.42 - 1.53 (m, 2 H), 2.94 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 7.11 (dd, J=6.90, 5.40 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.30 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.73 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J=7.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 2 H), 8.06 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 8.41 (d, J=4.02 Hz, 1 H). LCMS m/z 617.3 (M + H), 保持時間 = 2.765分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.823分, 100% 純度および (X Bridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.871分, 99.8% 純度.

【0447】

【化361】



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

100mLの丸底フラスコに、メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(350.5 mg, 0.783 mmol) / DCM(8 mL)を加えた。次いで、この溶液に、窒素下において、三塩化ホウ素の1M 溶液(3.92 mL, 3.92 mmol)を加え、該混合液を室温で終夜撹拌した。該反応混合液を氷浴において冷却し、10mLのメタノールをゆっくりと加えた。溶媒を減圧下で除去した。該フラスコを再び冷却し、25mLの氷冷メタノールを加え、得られた固形物を濾過して、264.5mg(78%収率)のメチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-

10

20

30

40

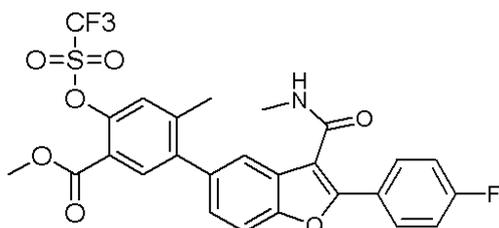
50

ヒドロキシ-4-メチルベンゾエートをアイボリー色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMF- $d_7$ ) ppm 2.30 (s, 3 H), 2.95 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.76 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 8.33 (br. s., 1 H). LCMS 保持時間 = 3.636, m/z 434.3 (M + H), 100% 純度.

10

【 0 4 4 8 】

【 化 3 6 2 】



メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート

20

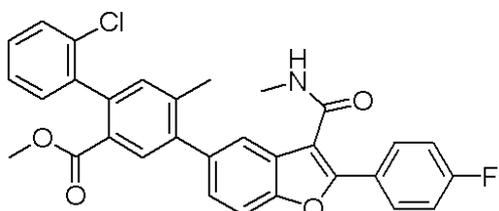
25mLの丸底フラスコに、メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(260 mg, 0.600 mmol)、DCM(6 mL)、トリエチルアミン(0.166 mL, 1.200 mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(321 mg, 0.900 mmol)を加えた。該溶液を室温で終夜撹拌した。次いで、該反応混合液に、DMF(6mL)を、トリエチルアミン(0.166 mL, 1.200 mmol)および1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(321 mg, 0.900 mmol)とともに加えた。該混合液を、65 まで48時間加熱した。該粗生成混合液を室温まで戻し、100mLのDCMで希釈し、50 mLの冷0.1M HCl、水および食塩水で連続的に洗浄した。溶媒をエバポレートし、得られた粗生成物を10mLのジエチルエーテル(x2)でトリチュレートして、180.7mg(44.7% 収率)のアイボリー色の固形物を得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.37 (s, 3 H), 2.82 (d, J=4.58 Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.36 - 7.47 (m, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (d, J=8.54 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H). LCM S m/z 566.3 (M + H), 保持時間 = 3.913分, 90% 純度.

30

40

【 0 4 4 9 】

【 化 3 6 3 】



メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボキシレート

50

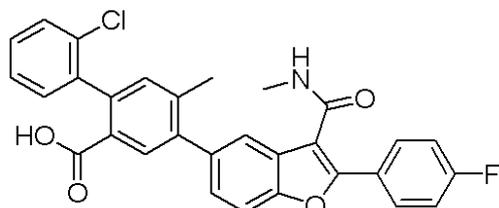
小さな密閉チューブに、メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート (67.3 mg, 0.1 mmol)、ジオキサソ(3 mL)、水(0.600 mL)、2-クロロフェニルボロン酸(18.76 mg, 0.120 mmol)、炭酸セシウム(32.6 mg, 0.100 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.311 mg, 2.000  $\mu$ mol)を加えた。該チューブを密閉し、80 で終夜加熱した。該反応液を室温まで冷却し、セライトのプラグを通して濾過し、窒素気流下においてほぼ乾固するまで濃縮した。該粗反応混合物を、6 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 3.5  $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、48mg(89%収率)のメチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルピフェニル-2-カルボキシレートを得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1$ H NMR (500 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 2.35 (s, 3 H), 2.91 (d, J=4.58 Hz, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 7.21 - 7.26 (m, 3 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.39, 1.68 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44 (m, 1 H), 7.50 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.24 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.53 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 2 H). LCMS m/z 528.4 (M + H), 保持時間 = 4.036分, 98.3% 純度.

10

20

【0450】

【化364】



30

2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルピフェニル-2-カルボン酸

25mLの丸底フラスコに、メチル 2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルピフェニル-2-カルボキシレート(48 mg, 0.091 mmol)、THF(2.2 mL)、メタノール(2.2 mL)、および1M 水酸化ナトリウム水溶液(0.728 mL, 0.728 mmol)を加えた。該フラスコを密閉し、室温で48時間攪拌した。揮発性物質を除去し、該粗生成物を30mLの酢酸エチルで希釈し、10mLの1M HCl、食塩水で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾固するまでエバポレートした。得られた生成物を10mLのジエチルエーテルでトリチュレートして、47.2mg(96%収率)の2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルピフェニル-2-カルボン酸を黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1$ H NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) ppm 2.42 (s, 3 H), 2.97 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 5 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.78 - 7.85 (m, 2 H), 7.99 (s, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 2 H), 8.35 - 8.4

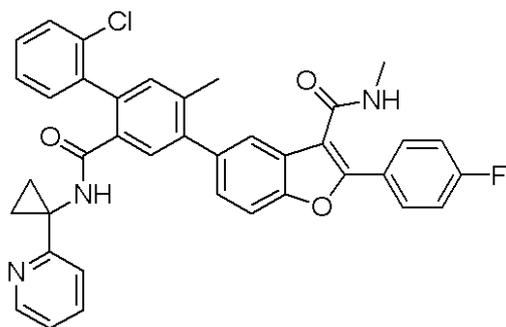
40

50

3 (m, 1 H). LCMS m/z 514.3 (M + H), 保持時間 = 3.950分, 95.4% 純度.

【 0 4 5 1 】

【 化 3 6 5 】



10

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

25mLのフラスコに、2'-クロロ-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチルビフェニル-2-カルボン酸(47.2 mg, 0.087 mmol)、DMF(2 mL)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン(0.061 mL, 0.349 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(17.56 mg, 0.131 mmol)、そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V), 133 mg, 0.349 mmol)を加えた。該フラスコをセブタムで密閉し、N<sub>2</sub>下に設置し、室温で5時間攪拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 μm C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、66.1mg(92%収率)の5-(2'-クロロ-5-メチル-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)ビフェニル-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 μm C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。

20

30

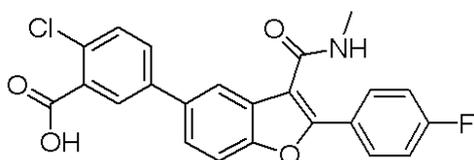
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.85 - 0.96 (m, 1 H), 0.99 - 1.09 (m, 1 H), 1.38 - 1.53 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.90 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 3 H), 7.77 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 2 H), 8.37 - 8.42 (m, 1 H). LCMS m/z 631.39 (M + H), 保持時間 = 2.925分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.118分, 99.9% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.519分, 100% 純度.

50

【 0 4 5 2 】

【 化 3 6 6 】

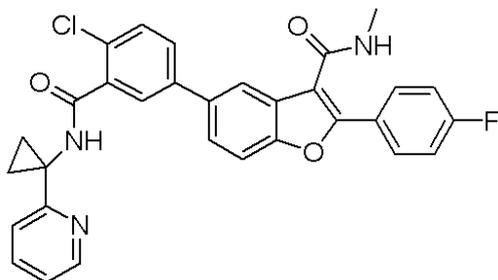


2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

別の方法:150mLの密閉チューブに、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.0 g, 2.4 mmol)、ジオキサン(14.4 mL)、水(2.9 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.055 g, 0.048 mmol)、5-ボロノ-2-クロロ安息香酸(0.720 g, 3.59 mmol)、および炭酸セシウム(1.171 g, 3.59 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、油浴において、85 で終夜加熱した。該反応混合液を冷却し、150mLの酢酸エチルで希釈し、20mLの0.5M HCl、次いで食塩水で連続的に洗浄した。該生成溶液を、セライトのプラグを通して濾過した後、乾固するまでエバポレートした。得られた固形物を、10mLの1:1のDMFおよびアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 3.5 μm C18 4.6x150mm カラムで、20分にわたる50-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに5分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、319.5mg(32%収率)の2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸を白色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 10 μm C18, 3.0 x 50mm カラム、ならびに、5 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのメタノール/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび1分のホールド。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.83 - 2.91 (m, 3 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.65 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 2 H), 7.98 - 8.05 (m, 2 H), 8.08 (d, J=2.26 Hz, 1 H), 8.43 - 8.53 (m, 1 H), 13.50 (br. s., 1 H). LCMS m/z 424.0 (M + H), 保持時間 = 3.10 5分, 100% 純度.

【 0 4 5 3 】

【 化 3 6 7 】



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

250mLの丸底フラスコに、2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(0.299 g, 0.705 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.142 g, 1.058 mmol)、DMF(8.50 mL)、N-エチル-N,N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン(0.493 mL, 2.82 mmol)、およびHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V

), 1.073 g, 2.82 mmol)を加えた。該フラスコを密閉し、N<sub>2</sub>下に設置し、室温で終夜撹拌した。該反応混合液を50mLの酢酸エチルで希釈し、5mLの1M HClで洗浄し、抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートして、赤色の油状物を得た。次いで、該粗反応混合物をほぼ乾固するまでエバキュエートし、8 mLの1:1のメタノールおよびDMFに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10 μm C18 30 x100mm カラムで、8分にわたる50-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに7分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、261.3 mg(66.4%収率)の5-(4-クロロ-3-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを薄黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Waters Sunfire 5 μm C18, 4.6 x 50mm カラム、ならびに4 mL/分の速度にて、3分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3.0 μm 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で20-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.33 - 1.40 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 2.83 - 2.91 (m, 3 H), 7.27 (dd, J=6.78, 5.27 Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.63 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.69 - 7.96 (m, 7 H), 7.97 - 8.06 (m, 2 H), 8.50 (d, J=4.52 Hz, 2 H), 9.34 (s, 1 H). LCMS m/z 540.39 (M + H), 保持時間 = 1.643分, 94.2% 純度. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.388分, 94% 純度および (Gemini C18) 保持時間 = 11.238分, 99.6% 純度.

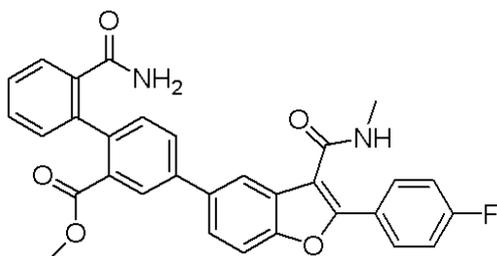
10

20

30

【 0 4 5 4 】

【 化 3 6 8 】



40

メチル 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ピフェニル-2-カルボキシレート

マイクロ波用バイアルに、ジオキササン(9 mL)、水(0.900 mL)、2-カルバモイルフェニルボロン酸(148 mg, 0.900 mmol)、メチル 2-クロロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート(131 mg, 0.3 mmol)、リン酸三カリウム(255 mg, 1.200 mmol)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシピフェニル-2-イル)ホスフィン(S-Phos, 24.63 mg, 0.060 mmol)、および酢酸パラジウム(II)(13.47 mg, 0.060 mmol)を加えた。該バイアルの蓋をし、脱気し、N<sub>2</sub>でフラッシュし、130 °Cで13分間、マイクロ波において加熱した。該反応混合液を濾過し、溶媒を窒素気流下において除去した

50

。次いで、該粗生成物を4 mLのアセトニトリルに溶解させ、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を用いて、Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18 19x150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、58.3mg(36%収率)のメチル 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ピフェニル-2-カルボキシレート

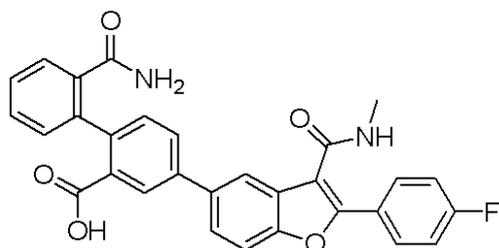
を黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た： Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。  $^1$ H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 2.93 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 6.35 (br. s., 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 7.52 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 7.58 - 7.71 (m, 3 H), 7.81 (dd, J=8.03, 2.01 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 3 H). LCM S m/z 523.3 (M + H), 保持時間 = 3.051分, 96% 純度.

10

【 0 4 5 5 】

【 化 3 6 9 】

20



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

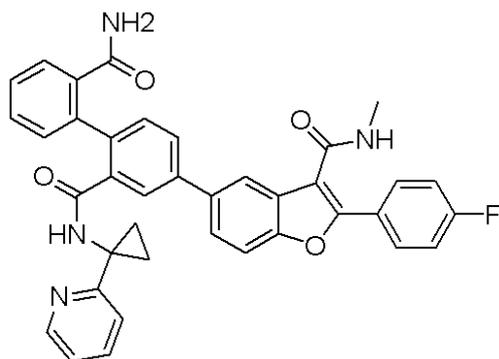
25mLの丸底フラスコに、メチル 2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ピフェニル-2-カルボキシレート(58.3 mg, 0.107 mmol)、メタノール(1 mL)、THF(1 mL)および8当量の水酸化ナトリウムの1M 溶液(0.856 mL, 0.856 mmol)を加えた。該混合液を20mLの酢酸エチルで希釈し、0.5M HClを用いて酸性にし、該粗生成物を抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。該生成溶液を濾過し、乾固するまでエバポレートして、52mg(98%収率)の2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ピフェニル-2-カルボン酸を黄色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た： Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 LCMS m/z 509.3 (M + H), 保持時間 = 2.695分, 90% 純度.

30

40

【 0 4 5 6 】

## 【化 3 7 0】



10

4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-N2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)ピフェニル-2,2'-ジカルボキサミド, TFA

25mLの丸底フラスコに、2'-カルバモイル-4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ピフェニル-2-カルボン酸(52mg, 0.104 mmol)、DMF(2 mL)、N-エチル-N,N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.075 mL, 0.429 mmol)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(21.57 mg, 0.161 mmol)、そして最後に、HATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(V), 163 mg, 0.429 mmol)を加えた。該フラスコを密閉し、該混合液を室温で終夜撹拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、20分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。溶媒をエバポレートして、上記で示される2つの回転異性体を得た。LC/MSデータは、島津分析用LC / Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た:

20

Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水),(A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水),(A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。異性体A:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.53 - 0.79 (m, 2 H), 1.36 (d, J=4.27 Hz, 2 H), 2.95 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 6.79 (br. s., 1 H), 6.88 - 7.00 (m, 2 H), 7.16 - 7.26 (m, 4 H), 7.39 (td, J=7.72, 1.88 Hz, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 3 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.69 (ddd, J=10.23, 8.22, 1.88 Hz, 2 H), 7.91 (d, J=2.01 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.51 Hz, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 2 H), 8.25 - 8.31 (m, 1 H), 9.01 (s, 1 H). LCMS m/z 625.4 (M + H), 保持時間 = 2.310分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.796分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 10.793分, 100% 純度. 異性体B:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.64 - 0.92 (m, 2 H), 1.39 (d, J=4.02 Hz, 2 H), 2.93 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 6.76 (br. s., 1 H), 6.88 (dd, J=6.90, 5.14 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 7.20 - 7.30

30

40

50

(m, 3 H), 7.31 - 7.43 (m, 3 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.59 (dd, J=7.15, 1.88 Hz, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 2 H), 7.82 (dd, J=7.78, 2.01 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 8.26 (d, J=4.27 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H). LCMS m/z 625.4 (M + H), 保持時間 = 2.275分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.688分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 10.821分, 100% 純度.

【 0 4 5 7 】

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

エチル 2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート (500 mg, 1.665 mmol) / アセトニトリル (10 mL) 混合液に、N<sub>2</sub> 下において室温にて、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン テトラフルオロボレート (708 mg, 1.998 mmol) を加えた。該混合液を、室温で20時間攪拌した (該混合液は明るい黄色に変化した)。該混合液をエバポレートした。該残渣に、10 ml H<sub>2</sub>O を加えた。該水性部分 (aqueous) をデカントし、該残渣を2 x 5 ml のH<sub>2</sub>O でさらに洗浄した。該混合物をMeOH (約10 ml) に溶解させ、不溶性部分を濾過した。該濾液を、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 60, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.44 - 7.24分 (220 nmにてUV検出) を用いて、精製した。目的の画分を合わせて、エバポレートして、黄色の固形物を得た。該黄色の固形物を、Biotage Horizon フラッシュクロマトグラフィ (0~70% EtOAc/ヘキサン, 3 x 80 g シリカゲルカラム) によりさらに精製して、薄黄色の固形物を得た (108.9 mg)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.95 (m, 2H), 7.26 (ddと重なり of t, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.03 (t, J = 8.39, 1H), 4.39 (q, J = 7.17, 2H), 1.36 (t, J = 7.17, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (470.45 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -112.36, -142.29。C4におけるF原子の位置を、H6とH7間の<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>Hスルーボンド相関、<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC、および<sup>13</sup>C NMRにおけるF-C4カップリングにより確認した (125.75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (144.8 ppm, d, J = 247, C4)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 319.14, HPLC 保持時間 = 1.718分。約7.69 - 8.20分にて収集した少量の画分を、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>Hスルーボンド相関、<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC、および<sup>13</sup>C NMRにおけるF-C6カップリング (125.75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (152.5 ppm, d, J = 242 Hz, C6) により、C6でのF-原子の異性体であることを確認した (プレパラティブHPLC UVトレースの%領域に基づいて、C4:C6は約3:1); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.04 (dd, J = 8.55, 5.49, 2H), 7.59 (d, J = 8.85, 1H), 7.38 (d, J = 10.07, 1H), 7.25 (t, J = 8.70, 2H), 4.40 (q, J = 7.17, 2H), 1.41 (t, J = 7.17, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (470.45 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -112.29, -138.52。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 319.14, HPLC 保持時間 = 1.798分。

【 0 4 5 8 】

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

MeOH (2 mL) / THF (2 mL) 混合液中のエチル 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート (108.9 mg, 0.342 mmol) の混合液に、N<sub>2</sub> 下において室温にて、水酸化ナトリウム (1.0 mL, 1.0 mmol) (1 M水溶液) を加えた。該混合液を100 で1.5時間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、1.5 ml の1N HCl を加え、次いで10 ml のH<sub>2</sub>O を加えた。該白色の沈殿物を濾過し、3 x 2 ml のH<sub>2</sub>O で洗浄し、乾燥させた (73 mg

)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.98 (m, 2H), 7.25 (ddと重なりのt, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.02 (t,  $J = 8.39$ , 1H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 291.01, HPLC 保持時間 = 1.478分.

【 0 4 5 9 】

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

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸 (73 mg, 0.252 mmol)、メチルアミン、HCl (25.5 mg, 0.377 mmol)、HOBT水和物 (65.5 mg, 0.428 mmol) およびEDC塩酸塩 (87 mg, 0.453 mmol) の混合物に、 $\text{N}_2$ 下において室温にて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.220 mL, 1.258 mmol) を加えた。該混合液を室温で16時間撹拌した。濃縮した後、該混合液に、5 mlの1N HCl、次いで14 mlの $\text{H}_2\text{O}$ を加えた。白色の固形物を濾過し、3 x 5 mlの $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させた (64 mg)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.89 (dd,  $J = 8.09$ , 5.34, 2H), 7.25 (ddと重なりのt, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (t,  $J = 8.55$ , 1H), 2.96 (s, 3H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 304.06, HPLC 保持時間 = 1.262分.

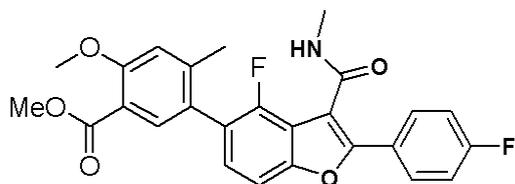
【 0 4 6 0 】

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

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド (64 mg, 0.211 mmol) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) の白色の懸濁液に、 $\text{N}_2$ 下において室温にて、トリエチルアミン (0.059 mL, 0.422 mmol) を加えた。該混合液を0 まで冷却した後、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド (113 mg, 0.317 mmol) を加えた。その後、該混合液を室温で2時間35分撹拌した (該白色の懸濁液は、約10分間撹拌した後、薄黄色の溶液に変化した)。該混合液を室温で終夜静置した後、エバポレートした。残渣を氷-水浴中で冷却し、2 mlの $\text{H}_2\text{O}$ を加えた。該固形物を濾過し、3 x 2 mlの $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させた (94 mg)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.95 (m, 2H), 7.59 (dd,  $J = 9.00$ , 1.00, 1H), 7.50 (dd,  $J = 9.00$ , 7.50, 1H), 7.30 (t,  $J = 8.55$ , 2H), 2.99 (s, 3H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 436.04, HPLC 保持時間 = 1.678分.

【 0 4 6 1 】

【 化 3 7 1 】



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

$\text{H}_2\text{O}$  (0.2 mL) / 1,4-ジオキサソ (1 mL) 混合液中の、上記で製造した4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート (推定 0.211 mmol)、メチル 2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,

10

20

30

40

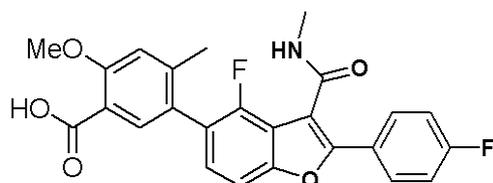
50

2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(0.078 g, 0.253 mmol)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0.024 g, 0.021 mmol)および炭酸セシウム(0.103 g, 0.317 mmol)の混合液を、95 で2時間30分攪拌した。該混合液を室温で終夜静置した。該混合液を、3.5 mlの1,4-ジオキサンで希釈し、Whatman PVDF 0.45  $\mu\text{m}$  ディスク(および3 x 1 mlの洗浄)により濾過した。該濾液を濃縮した。該混合物に、3.5 mlの1N HCl、次いで6 mlの $\text{H}_2\text{O}$ を加えた(黄色の固形物がフラスコの壁に析出した)。水性部分をデカントし、残渣を3 x 2 mlの $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させた。LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 466.27, HPLC 保持時間 = 1.708分。

10

【0462】

【化372】



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

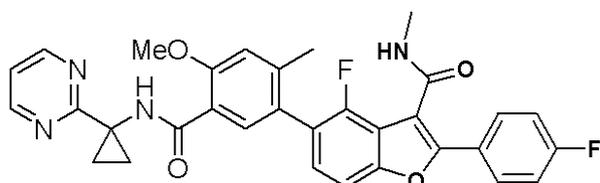
20

MeOH(2 mL)/THF(2 mL)混合液中の上記で製造したメチル 5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(推定 0.211 mmol)に、 $\text{N}_2$ 下において室温で、水酸化ナトリウム(0.84 mL, 0.84 mmol)を加えた。該混合液を室温で24時間攪拌した。該混合液に2 mlの1N HClを加え、オフホワイト色の固形物が形成されるまで濃縮した。該混合物に5 mlの $\text{H}_2\text{O}$ を加え、固形物を濾過し、3 x 2 mlの $\text{H}_2\text{O}$ で洗浄し、乾燥させた(75.1 mg)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.95 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.24, 1H), 7.30 - 7.25 (mと重なるのt, 3H), 7.13 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 452.23, HPLC 保持時間 = 1.582。

30

【0463】

【化373】



40

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

DMF(1 mL)中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(30 mg, 0.066 mmol)、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン, TFA(33.1 mg, 約75%純粋, 推定 0.133 mmol,)および2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート(64.0 mg, 0.199 mmol)の混合液に、 $\text{N}_2$ 下において室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.058 mL, 0.332 mmol)を加えた。該混合液を室温で20時間攪拌した。該混合液をMeOHで希釈し、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10%  $\text{H}_2\text{O}$ -0.1% TFA, 開始%B = 50

50

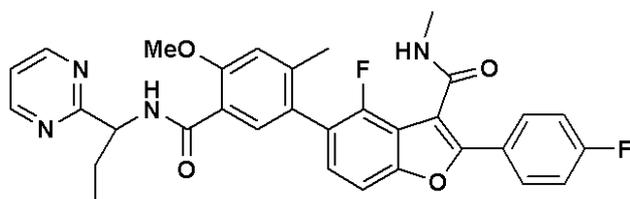
、最終%B = 100、グラジエント時間 = 10分、停止時間 = 12分、流速 = 25 mL/分、カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 220 nmにてUV検出、画分収集: 7.25-7.73分、を用いて精製した。画分を合わせてエバポレートした後、残渣をプレパラティブTLC(2つの500 um x 20 x 20 cm プレート, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によりさらに精製して、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。分析TLC Rf = 0.32 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.65 (d, J = 4.88, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.55, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 7.28 - 7.25 (tと重なるのm, 1H), 7.23 (t, J = 4.88, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.51 (m, 2H)。 <sup>19</sup>F NMR (470.45 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -112.81, -123.16。 LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 569.38, HPLC 保持時間 = 1.660分。 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.29分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.18分。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95%MeOH-5%H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.39分。

10

20

【 0 4 6 4 】

【 化 3 7 4 】



30

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

4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)プロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドは、上記の4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドの合成の間に、少量の副生成物として形成され、プレパラティブ逆相HPLCによる精製の間に単離された(画分収集: 7.82 - 8.48分)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 (d, J = 7.32, 1H), 8.87 (d, J = 4.88, 2H), 8.70 (q, J = 4.58, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.24, 1H), 7.46 (t, J = 4.88, 1H), 7.42 (t, J = 9.00, 2H), 7.30 (dd, J = 8.39, 7.17, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.80 (d, J = 4.58, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.32, 3H)。 LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 571.35, HPLC 保持時間 = 1.743分。 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15

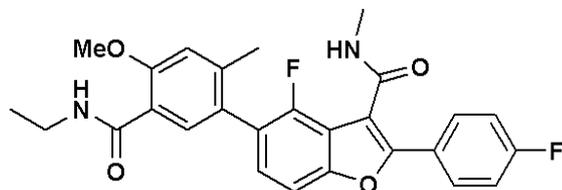
40

50

分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.33分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.69分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.23分.

【 0 4 6 5 】

【 化 3 7 5 】



10

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

5-(5-(エチルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドは、上記の4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドの合成の間に、少量の副生成物として形成され、プレパラティブTLCによる精製の際に単離された(主要な生成物のバンドの真上のバンド)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.95 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.55, 1H), 7.30-7.25 (ddと重なり of t, 3H), (7.13 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.17, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.17, 3H).

20

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 479.30, HPLC 保持時間 = 1.670分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.94分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.31分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.20分.

30

【 0 4 6 6 】

メチル 2,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

40

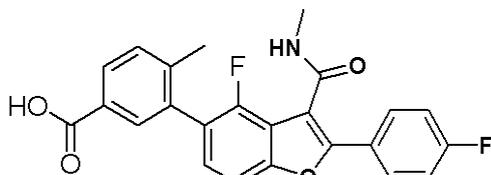
DMF(25 mL)中のメチル 5-ヨード-2,4-ジメチルベンゾエート(1 g, 3.45 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1.050 g, 4.14 mmol)、酢酸カリウム(1.015 g, 10.34 mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)([1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), ジクロロメタン)(0.284 g, 0.345 mmol)の混合液を、N<sub>2</sub>下において、100 °Cで20時間攪拌した。該混合液を室温まで冷却し、30 mlのH<sub>2</sub>Oを加えた。暗色の固形物を濾過し、3 x 5 mlのH<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥させた。該固形物を、Biotage Horizon フラッシュクロマトグラフィー(0~70% EtOAc/ヘキサン)により精製して、該生成物を白色の固形物として得た(442.7 mg)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.26 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて

50

、実施した。 HPLC メソッド： 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 291.14, HPLC 保持時間 = 1.933分.

【 0 4 6 7 】

【 化 3 7 6 】



10

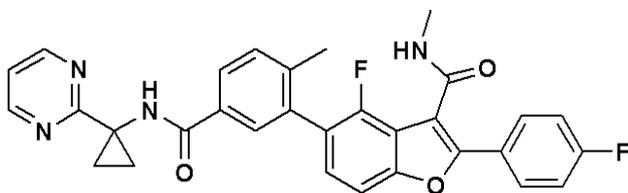
3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド： 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 422.19, HPLC 保持時間 = 1.653分.

【 0 4 6 8 】

【 化 3 7 7 】

20



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド： 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.80-7.18分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。得られた物質をプレパラティブTLC(500 um x 20 x 20 cm プレート, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によりさらに精製した。 分析TLC R<sub>f</sub> = 0.35 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

30

8.64 (d, J = 4.88, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.93, 1.83, 1H), 7.84 (d, J = 1.83, 1H), 7.54 (d, J = 8.54, 1H), 7.46 (d, J = 7.93, 1H), 7.34 - 7.27 (tと重なるm, 3H), 7.22 (t, J = 4.88, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (470.45 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -112.72, -123.10. LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド： 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 539.32, HPLC 保持時間 = 1.585分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド： 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.64分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 4.66分.

40

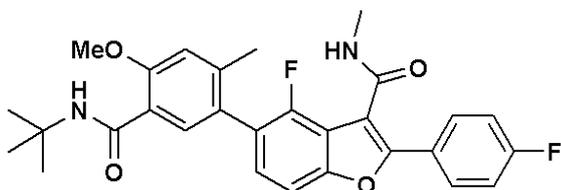
分析HPLCメソッド： 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 =

50

8.43分.

【0469】

【化378】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.68 - 9.29分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.88 (dd,  $J = 8.55, 5.19, 2H$ ), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.55, 1H$ ), 7.23-7.17 (重なりのみ, 3H), 7.06 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

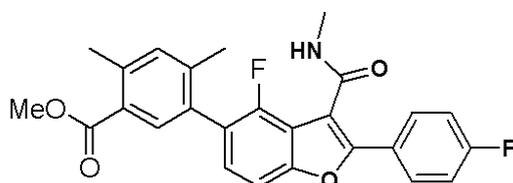
LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 507.33, HPLC 保持時間 = 1.837分.

分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.19分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.50分.

分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu$ m, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.25分. 30

【0470】

【化379】

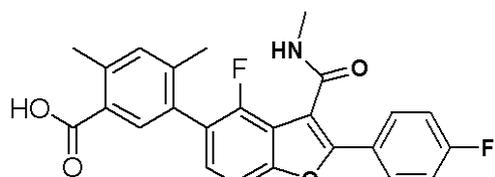


メチル 5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-  
-イル)-2,4-ジメチルベンゾエート 40

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) および Waters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 450.11, HPLC 保持時間 = 1.852分.

【0471】

## 【化380】



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

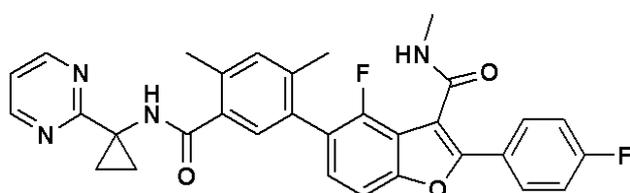
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.95 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.55$ , 1H), 7.30-7.25 (sおよび重なり of m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LC

/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。  
HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 436.09, HPLC 保持時間 = 1.735分.

10

## 【0472】

## 【化381】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Sunfire Prep C18 19 x 100 5um, 画分収集: 6.93 - 7.43分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ピークは通常ブロードであった) 8.93 (s, 1H), 8.71 (ブロードのs, 1H), 8.68 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.33 (s, 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (470.45 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) -110.88, -121.61. LC

20

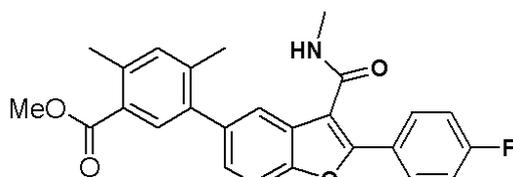
30

C/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。  
HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 553.22, HPLC 保持時間 = 1.645分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.26分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.23分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.00分.

40

## 【0473】

## 【化382】



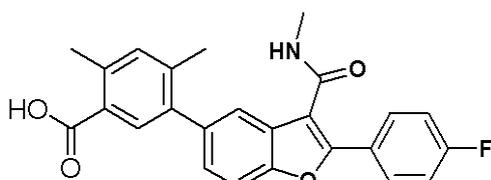
メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2,4-ジメチルベンゾエート

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 432.10, HPLC 保持時間 = 1.928分。

10

## 【0474】

## 【化383】



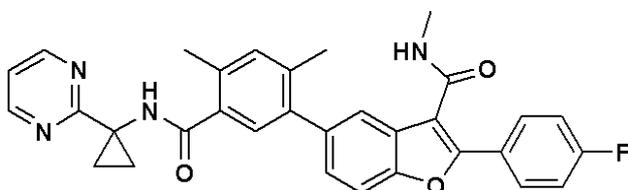
5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2,4-ジメチル安息香酸

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 418.10, HPLC 保持時間 = 1.810分。

20

## 【0475】

## 【化384】



30

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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Sunfire Prep C18 19 x 100 5um, 画分収集: 7.75 - 8.16分(220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。

40

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.67 (d, J = 4.88, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.65 (dと重なったs, 1H), 7.64 (d, J = 8.50, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 7.24 (t, J = 4.88, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 535.23, HPLC 保持時間 = 1.722分。

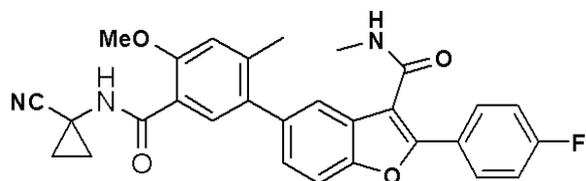
分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施し

50

た。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.24分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.62分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.24分.

【 0 4 7 6 】

【 化 3 8 5 】



10

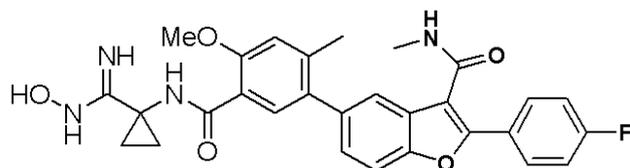
5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 498.21, HPLC 保持時間 = 1.647分.

20

【 0 4 7 7 】

【 化 3 8 6 】



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

30

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 30, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 6.82 - 7.62分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。

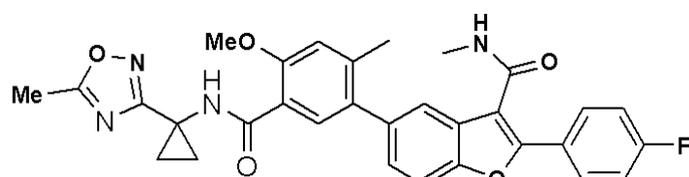
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.96 (dd, J = 8.24, 5.80, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.24, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.54, 1H), 7.28 (t, J = 8.70, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 531.22, HPLC 保持時間 = 1.457分.

40

【 0 4 7 8 】

【 化 3 8 7 】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾ

50

ール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドは、記載と同様の条件下(ただし溶媒としてPhMeを用いた)において、2-(4-フルオロフェニル)-5-(5-(1-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドから製造された。該粗混合物をプレパラティブTLC(20 x 20 cm x 500 um プレート, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)により精製して生成物を得て、それを島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 ml/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 7.95 - 8.47分 (220 nmにてUV検出)を用いて、さらに精製した。分析TLC Rf = 0.38 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.97 (dd, J = 7.93, 5.49, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.24, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.55, 1H), 7.27 (t, J = 8.39, 2H), 7.11 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 555.34, HPLC 保持時間 = 1.735分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.75分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.93分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 11.98分.

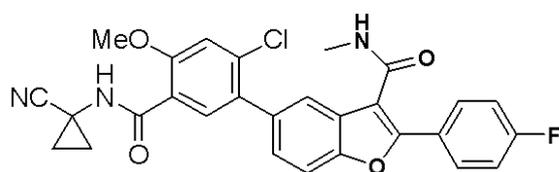
10

20

30

【0479】

【化388】



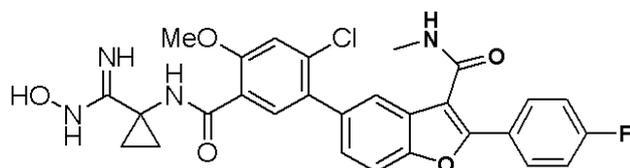
5-(2-クロロ-5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 518.20, 520.18, HPLC 保持時間 = 1.692分.

40

【0480】

【化389】



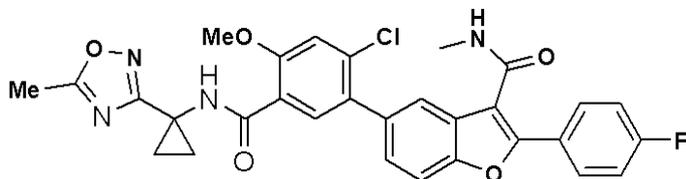
50

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

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 551.21, HPLC 保持時間 = 1.478分.

【0481】

【化390】



10

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

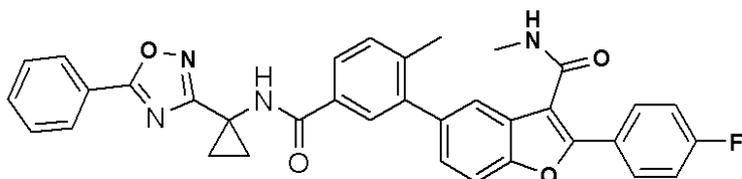
該混合液をまず、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 60, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 5分, 停止時間 = 6分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 50 mm S5, 画分収集: 3.85 - 4.21分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製した。目的の画分をエバポレートした後に得られた残渣を、プレパラティブTLC(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 cm x 20 cm x 0.5 mm プレート)によりさらに精製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.98 (sと重なり of dd, J = 5.19, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.22, 1H), 7.65 (d, J = 8.55, 1H), 7.45 (dd, J = 8.55, 1.83, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.85, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 575.10, HPLC 保持時間 = 1.817分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 7.92分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.21分.

20

30

【0482】

【化391】



40

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

該混合液をまず、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 9.11 - 9.39分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製し、目的の生成物を単離した。目的の画分をエバポレートした後の残渣を、プレパラテ

50

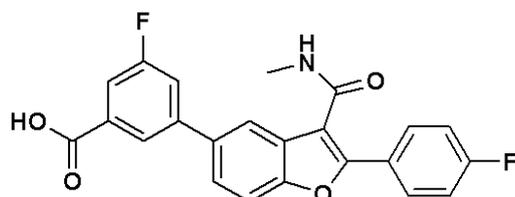
イブTLC(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 cm x 20 cm x 0.5 mm プレート)によりさらに精製した。

分析TLC Rf = 0.52 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.11 (d, J = 7.02, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (sと重なり of m, 1H), 7.68-7.64 (重なり of m, 3 H), 7.60-7.57 (重なり of m, 2 H), 7.45 (d, J = 8.55, 1H), 7.40 (d, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.28 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.50 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 4 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 87.20, HPLC 保持時間 = 1.950分.

10

【0483】

【化392】



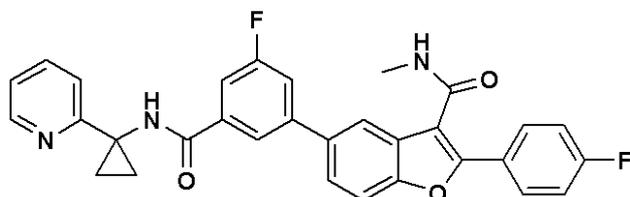
3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

20

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 408.15, HPLC 保持時間 = 1.757分.

【0484】

【化393】



30

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

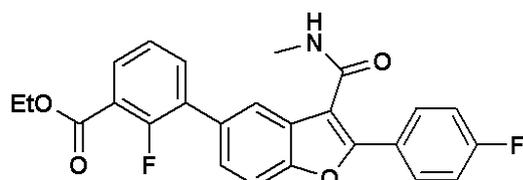
3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸(0.068 mmol スケール)と1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン二塩酸塩(TBTU, iPr<sub>2</sub>NET, DMF, 室温)とのカップリングの間に、該反応混合物から、該生成物が沈殿した。該混合物を4 mlのH<sub>2</sub>Oで希釈し、オフホワイト色の固形物を濾過し、3 x 2 mlのH<sub>2</sub>Oで洗浄した。該固形物を、3 x 1 mlのMeOHでさらに洗浄し、乾燥させた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.50 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.58, 1H), 8.47 (d, J = 3.97, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 - 8.00 (重なり of m, 3H), 7.83 (重なり of m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (dと重なり of dt, 1H), 7.43 - 7.40 (重なり of m, 3H), 7.17 (dd, J = 6.87, 5.34, 1H), 2.88 (d, J = 4.27, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.32 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 524.25, HPLC 保持時間 = 1.512分.

40

【0485】

50

## 【化394】



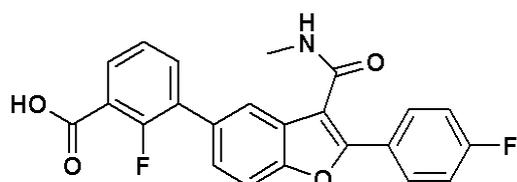
エチル 2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)ベンゾエート

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 436.01, HPLC 保持時間 = 1.820分.

10

## 【0486】

## 【化395】



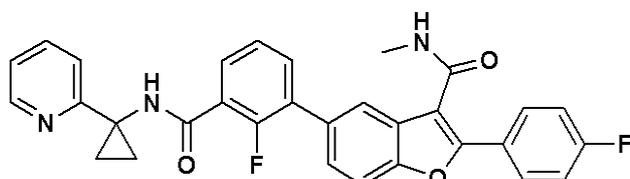
2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)安息香酸

LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 408.01, HPLC 保持時間 = 1.623分.

20

## 【0487】

## 【化396】



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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより以下の分離メソッドを用いて精製した後で、該生成物をTFA塩として得た: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, 画分収集: 8.11 - 8.43分(220 nmにてUV検出)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 8.64 (d, J = 5.19, 1H), 8.42 (t, J = 7.78, 1H), 7.97 (dd, J = 8.24, 5.49, 2H), 7.91 (d, J = 8.24, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (q, J = 6.61, 2H), 7.76 (t, J = 7.17, 1H), 7.71 (d, J = 8.55, 1H), 7.60 (d, J = 8.24, 1H), 7.43 (t, J = 7.78, 1H), 7.29 (t, J = 8.55, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.74 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 524.08, HPLC 保持時間 = 1.417分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析H

30

40

50

PLCメソッド：溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 10, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.57分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.09分. 分析HPLCメソッド：溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.08分.

## 【 0 4 8 8 】

## エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート

乾燥THF(30 ml)中の炭酸ジエチル(7.69 g, 65.14 mmol, 1.8当量)およびNaH(ヘキサン洗淨済)(90.47 mmol, 2.5当量)の懸濁液に、60 °にて、p-フルオロアセトフェノン(36.19 mmol)を滴下した。該反応液を、温度および添加速度を調節することによって、穏やかな還流で維持した(発熱性)。添加の完了後、該反応液を4時間還流加熱し、次いで室温まで冷却した。該反応混合液を、氷冷の酢酸(6.0 ml)および水(20 ml)に慎重に注ぎ入れた。該生成物をエーテルで抽出し、エーテル層を合わせて、飽和炭酸水素塩水溶液、食塩水で洗淨し、乾燥させた。エーテルをエバポレートし、該粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として2% EtOAc/ヘキサンを用いて、精製した。

収量 : 7.3 g (96%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, 3H, J = 7.12 Hz), 3.96 (s, 2H), 4.24 (q, 2H, J = 7.12 Hz), 7.17 (t, 2H, J = 7.59 Hz), 7.98 (m, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 211(M+H).

## 【 0 4 8 9 】

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

攪拌した塩化亜鉛(8.39 g, 1.14 mmol, 1当量) / トルエン溶液に、周囲温度にて、エチル 3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノエート(13 g, 2.74 mmol, 1当量)を加え、70 °で15分間攪拌した。ベンゾキノ(6.66 g, 0.72 mmol, 1当量)を該反応混合液に少しずつ加え、同じ温度で15-20分間攪拌した。ディーン-スターク装置を取り付け、該反応混合液を140 °で12時間加熱し、周囲温度まで冷却した。TLCによって、反応の完了を判定した。EtOAcを該反応液(reaction mass)に加え、濾紙により濾過し、無機物を除去した。食塩水を該反応混合液(濾液)に加え、抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗物質を得た。さらにそれを、カラムクロマトグラフィーにより、10% EtOAc/ヘキサン系を用いて、精製した。収量 : 8.0 g (43%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38-1.42 (t, 3H, J = 7.14 Hz), 4.37-4.42 (q, 2H, J = 7.13 Hz), 5.2 (br s, 1H), 6.87-6.9 (q, 1H, J = 3.81 Hz), 7.14-7.18 (q, 2H, J = 5.82 Hz), 7.36-7.39 (d, 1H, J = 8.80 Hz), 7.50-7.51 (d, 1H, J = 2.56 Hz), 8.00-8.03 (m, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 301(M+H).

## 【 0 4 9 0 】

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

1:1のMeOH/THF混合液中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボキシレート(1 g, 3.5 mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、60 °まで3時間加熱した。該混合液を、周囲温度まで冷却し、そして氷-水浴中において0 °まで冷却し、それを1.5 N HClを用いてゆっくりと酸性化した後、濃縮した。白色の沈殿物との混合物を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それを、水でさらに洗淨し、減圧乾燥させた。収量 : 0.9 g (94.6%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.82-6.85 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.46-7.49 (d, 1H, J = 8.84 Hz), 8.02-8.05 (m, 2H), 9.4 (s, 1H), 13.05 (s, 1H). LCMS : (ES-) m/z = 271.1

## 【 0 4 9 1 】

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

DMF中の2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸(1 g, 3.7 mmol, 1当量)、メチルアミン/THF(2 M 溶液)(0.689 g, 21.5 mmol, 1当量)、HOBT(0.83 g, 6.2 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(1.24 g, 6.6 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下におい

て周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(2.32 g, 18.5 mmol, 3.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。LCMSによって目的の生成物が示された。該混合液を濃縮して氷-水浴中で冷却し、水でさらに希釈した。白色の固形物を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.85 g (90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.5Hz), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.94-6.95 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.34-7.38 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.44-7.47 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.90-7.93 (m, 2H), 8.39-8.40 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 9.3 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 286.1(M+H).

【 0 4 9 2 】

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

10

2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(5 g, 17.5 mmol, 1当量) / ジクロロメタン(50 ml) 混合液に、N<sub>2</sub>下において周囲温度にて、トリエチルアミン(2.6 g, 26 mmol, 1.5当量)を加えた。該混合液を0 °Cまで冷却し、次いで、1,1,1-トリフルオロ (trifluoro) -N-フェニル-N(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(7.5 g, 21 mmol, 1.2当量)を加えた。その後、該混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該反応混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。該生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、230-400 シリカゲルおよび50% EtOAc/ヘキサンを用いて、さらに精製した。収量 : 6.2 g (85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.83-2.84 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.40-7.44 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.75-7.76 (d, 1H, J = 2.52 Hz), 7.88-7.90 (d, 1H, J = 8.96 Hz), 7.94-7.98 (m, 2H), 8.51-8.52 (d, 1H, J = 4.6 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 418(M+H).

20

【 0 4 9 3 】

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

1,4-ジオキサン/H<sub>2</sub>O(5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(3.5 g, 8.4 mmol, 1当量)、ボロン酸(1.95 g, 10.1 mmol, 1.2当量)の混合液に、炭酸セシウム(8.21 g, 26 mmol, 3当量)を加え、該混合液に窒素ガスを10分間通した。その後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.97 g, 0.8 mmol, 0.1当量)を該反応混合液に加え、該混合液に窒素ガスを10分間、再び通した。上記の反応混合液を、90 °Cで1時間、マイクロ波において加熱した。約50 mlの水を該反応混合液に加え、EtOAcで抽出した。有機層を、さらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として40% EtOAc/ヘキサンを用いて、さらに精製した。収量 ; 1.5 g (40%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.32 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.56 Hz), 3.85 (s, 3H), 7.39-7.43 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.49-7.51 (d, 1H, J = 8.16 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, 1H, J = 8.6), 7.83 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, 1H, J = 7.82 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.48-8.49 (d, 1H, J = 4.6 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 418 (M+H).

30

【 0 4 9 4 】

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

40

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(1 g, 2.4 mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、60 °Cまで5時間加熱した。該混合液を周囲温度まで冷却し、次いで氷-水浴中で冷却し、1.5 N HClでゆっくりとクエンチした後、濃縮した。白色の沈殿物との混合物を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それを水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.850 g (90%)。この酸はまた、記載と同様の方法において、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネートと4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)

50

安息香酸(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd, H<sub>2</sub>O/1,4-ジオキサン(1:5), 90 )とのカップリングによっても製造された。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.32 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.56-7.57 (d, 1H, J = 1.44 Hz), 7.75-7.77 (d, 1H, J = 8.48 Hz), 7.81-8.03 (m, 2H), 8.46-8.48 (d, 1H, J = 4.7 Hz), 12.92 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 404.0 (M+H).

【0495】

#### 1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン

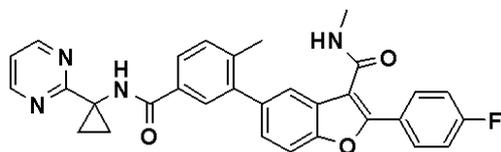
2-シアノピリミジン(5 g, 47.6 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において乾燥THFに溶解させた後、チタンイソプロポキド(titanium isopropoxide)(17 ml, 57.1 mmol, 1.2当量)を周囲温度にてゆっくりと加え、該反応混合液を15分間撹拌した。THF中のエチルマグネシウムブロミド(1M 溶液)(107 ml, 809 mmol, 2.5当量)を、周囲温度にてシリンジを介してゆっくりと加えた(EtMgBrを加えている間に、反応液は黒色になった)。その後、該反応液を1時間撹拌した。BF<sub>3</sub>·EtO(16.7 ml, 119.0 mmol, 2.5当量)を、0 にて、シリンジを介してゆっくりと加えた。該混合液を周囲温度にし、さらに1時間撹拌した。50 mlの水を該反応混合液に加え、セライトを通して濾過し、水および酢酸エチルで該ベッドを洗浄した。該反応液を、10%NaOH溶液(pH=9)を用いて塩基性にした後、DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄した。所要の生成物を、シリカゲル(230-400)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液としてDCM/メタノールを用いて、精製した。収量 : 2.1 g (30%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49-1.52 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 7.47-7.49 (t, 1H, J = 4.80), 8.83-8.84 (d, 2H, J = 4.80).

10

20

【0496】

【化397】



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

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.1 g, 0.25 mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.041 g, 0.3 mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.057 g, 0.42 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.086 g, 0.44 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 g, 1.3 mmol)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を、水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いてさらに精製し、そして最後にプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.15 g (14%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33-1.36 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.8 Hz), 7.26-7.29 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.86-7.87 (d, 2H, J = 4.4 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.67-8.68 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 9.20 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 521.2 (M+H). カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% MeCN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% MeCN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1mL/分.

30

40

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.908, 波長 : 220nm

HPLC メソッド : カラム-ZORBAX C18 (4.6X150mm-5.0 $\mu$ m) 10

A : バッファー : 20mM 酢酸アンモニウム

B : メタノール

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :19.7

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :19.7

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : ACN :バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
1	10
13	100
16	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.2

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.2

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :15.764

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :15.764

40

## 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸

3-フルオロ-4-メチル安息香酸(1 g, 6.48 mmol, 1当量)をトリフルオロメタンスルホン酸(10 ml)に溶解させ、該反応液を0℃まで冷却した。上記の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(1.46 g, 6.48 mmol, 1当量)を少しずつ加え、該反応液を室温で14時間攪拌した。上記の溶液を50 mlの氷水に注ぎ入れた後、得られた固形物を濾過した。該固形物を酢酸エチルに溶解させ、チオ硫酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、有機層を濃縮して、目的の生成物を薄茶色の固形物として得た。収量：1.5 g (83%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (s, 3H), 7.68 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.14 (s, 1H), 13.50 (br, 1H)。

【0498】

## メチル 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンゾエート

3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸(1.3 g, 4.6 mmol, 1当量)をメタノールに溶解させ、濃硫酸(0.49 ml, 9.2 mmol, 2当量)で処理した。上記の溶液を50℃で15時間攪拌した。その後、溶媒を除去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、有機層を10%炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄した。最後に、有機層を濃縮して、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、240-400 シリカゲルを用いて、および溶出液として10% EtOAc/ヘキサンを用いて、精製した。収量：1 g (77%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): 2.39 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.64 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.25 (s, 1H)。

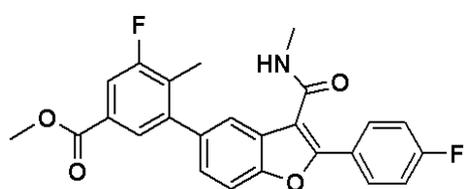
【0499】

## メチル 3-フルオロ-4-メチル-5-(3,3,4,4-テトラメチルボロラン (tetramethylborolan)-1-イル)ベンゾエート

メチル 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンゾエート(0.85 g, 2.89 mmol, 1当量)、酢酸カリウム(1.41 g, 14.45 mmol, 5当量)、ビスピナコラートジボロン(1.1 g, 4.33 mmol, 1.5当量)および1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(0.047 g, 0.057 mmol, 0.02当量)の混合物をDMFに溶解させ、該反応液を90℃で18時間攪拌した。その後、溶媒を除去し、水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を2 M HCl、10%塩化リチウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えた。得られた固形物を濾過し、乾燥させて目的の生成物を白色の固形物として得た。収量：0.35 g, (41%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): 1.35(s, 12H), 2.49 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.69-7.71 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.18 (s, 1H)。

【0500】

【化398】



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

1,4-ジオキササン/H<sub>2</sub>O(5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.5 g, 1.2 mmol, 1当量)、ボロン酸エステル (boronic ester) (0.42 g, 1.4 mmol, 1.2当量)の混合液に、炭酸セシウム(1.17 g, 3.6 mmol, 3当量)を加え、該溶液に窒素ガスを10分間通した。次いで、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.14 g, 0.12 mmol, 0.1当量)を該反応混合液に加え、窒素ガスを15分間、再び通した。上記反応混合液を、90℃で1時間、マイクロ波において加熱した。約100 mlの水を該反応混合液に加え、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、乾燥させ、濃縮して、該生成物を得た。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として40% EtOAc/ヘキサンを用いて、さらに精製した。収量：0.5 g (40%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.23 (d, 3H, J = 1.9 Hz), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 3.8 (s, 3H), 7.39-7.43 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.61 (s, 1H), 7.70-7.72 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.78-7.80 (d, 1H, J = 8.4 Hz),

10

20

30

40

50

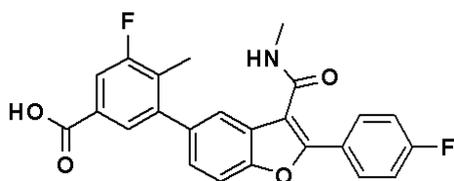
7.99-8.03 (m, 2H), 8.49-8.51 (d, 1H, J = 4.7 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 436 (M+H).  
Phenomina Luna C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm) M相 A : 10%CH<sub>3</sub>OH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
M相 B : 90%CH<sub>3</sub>OH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc

流速 : 5 ml/分  
時間 %B  
0.0 0.0  
2.0 100.0  
3.0 0.0  
保持時間 分 : 1.908, 波長 : 220nm

10

【 0 5 0 1 】

【 化 3 9 9 】



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

20

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(0.3 g, 0.68 mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、60℃まで5時間加熱した。該混合液を周囲温度まで冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。それを、1.5 N HClを用いてゆっくりと酸性化した後、濃縮した。白色の沈殿物との混合物を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それを、水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.2 g (60%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.22 (s, 3H), 2.82-2.84 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.66-7.70 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.78-7.80 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.49-8.51 (d, 1H, J = 4.76 Hz), 13.2 (s, 1H). LCMS : (ES-) m/z = 420.0 (M-H) Chromolith SpeedROD C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm) M相 A : 10%CH<sub>3</sub>OH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA M相 B : 90%CH<sub>3</sub>OH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA.

30

流速 : 5 ml/分  
時間 %B  
0.0 0.0  
2.0 100.0  
3.0 0.0  
保持時間 分 : 2.040, 波長 : 220nm

40

【 0 5 0 2 】

1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン

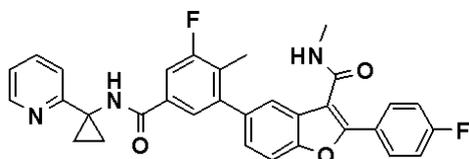
2-シアノピリジン(5 g, 48.0 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において乾燥THFに溶解させた。この混合液に、チタンイソプロポキシド(17 ml, 57.6 mmol, 1.2当量)を周囲温度にてゆっくりと加えた。該反応液を15分間攪拌した。THF(107 ml, 809 mmol, 2.5当量)中のエチルマグネシウムブロミド(1 M 溶液)を、室温にて、シリンジを介してゆっくりと加えた(EtMgBrを添加している間に、反応液は黒色になった)。次いで、該反応液を1時間攪拌し、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(16.7 ml, 120.0 mmol, 2.5当量)を0℃にてゆっくりと加えた。添加工程の完了後、反応液を周囲温度にして、もう1時間攪拌を続けた。最後に、50 mlの水を加え、該反応液を、セライトを通して濾過した。該ベッドを水および酢酸エチルでさら

50

に洗浄した。該濾液を、10%NaOH溶液(pH=9)を用いて塩基性にした後、DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄し、所要の生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液としてDCM/メタノールを用いて、精製した。収量：1.3 g (23%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.12-1.14 (m, 2H), 1.27-1.29 (m, 2H), 2.12 (ブロードのs, 2H), 7.03-7.07 (t, 1H), 7.33-7.35 (d, 1H), 7.60-7.62 (t, 1H), 8.48-8.49 (d, 1H)。

【0503】

【化400】



10

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

DCM中の3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.47 mmol, 1当量)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.075 g, 5.5mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.81 g, 0.015 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.16 g, 0.83 mmol, 1.8当量)の混合液に、周囲温度にて、窒素下において、ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g, 2.3 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いてさらに精製し、そしてさらに、プレパラティブHPLCを用いて精製を行った。収量：0.1 g (50%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39-1.42 (m, 2H), 1.67-1.70(m, 2H), 2.21-2.22 (d, 3H, J = 2.24 Hz), 2.9-3.0 (d, 3H, J = 4.88 Hz), 5.98-5.99 (s, 1H), 7.06-7.09 (dd, 1H, J = 5.2, 7.2 Hz), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.76 (d, 1H, J = 1.36 Hz), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.4 (s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 538.2 (M+H)。LCMS メソッド : カラム-Atlantis dC18 (50X4.6mm-5 μm) A: 10mM NH<sub>4</sub>OAc; B: アセトニトリル

20

30

流速	: 1mL/分
時間	%B
0.0-3.0	30-95
3.0-4.0	95
4.0-4.5	95-30
4.5-6.0	30

保持時間 分 : 3.665, 波長 : 220nm

HPLC メソッド情報 : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.441

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.441

純度 : 96%

10

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.592

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.592

純度 : 95.9%

20

30

#### 【 0 5 0 4 】

メチル 3,5-ジヒドロキシ-4-メチルベンゾエート

3,5-ジヒドロキシ-4-メチル安息香酸(5.0 g, 29.79 mmol, 1.0当量)およびPTSA(1.13 g, 5.94 mmol, 0.2当量)を50 mlのメタノールに溶解させ、該混合液を6時間、還流加熱した。メタノールをエバポレートした。得られた固形物を10%炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。該水溶液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。収量 : 5.25 g (96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93(s, 2H), 9.53(s, 2H)。LCMS : (ES+) m/z = 183 (M+H) メソッド: カラム : Phenomenex Luna C18 (4.6x30) mm, 5ミクロン M相 A : 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc M相 B : 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc

40

流速 : 5 ml/分

時間(分) %A %B

0.0 100.0 0.0

2.0 0.0 100.0

3.0 0.0 0.0

保持時間 分 : 0.956

波長 : 220nm

#### 【 0 5 0 5 】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート

50

メチル 3, 5-ジヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(3.5 g, 19.22 mmol, 1.0当量)を300 mlのDMFに溶解させた。この溶液に、炭酸カリウム(2.52 g, 18.26 mmol, 0.95当量)を加えた。この攪拌した懸濁液に、ベンジルブロミド(3.12 g, 18.26 mmol, 0.95当量)(50mlのDMFで希釈した)を3時間かけて滴下した。該溶液を周囲温度で終夜攪拌した。その後、DMFを減圧下においてエバポレートした。該残渣を水で洗浄し、該生成物をDCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。所要の生成物を、シリカゲル(240-400)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として10%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 1.6 g (30%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.07 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.33-7.35 (d, 1H, J = 7.04 Hz), 7.39-7.42 (t, 2H, J = 7.40 Hz), 7.46-7.48 (d, 2H, J = 7.48 Hz), 9.78 (s, 1H)。

10

## 【0506】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート(3.0 g, 11.02 mmol, 1.0当量)をDCMに溶解させ、次いでN-フェニルビス(トリフルオロメチルスルホニイミド)(5.9 g, 16.53 mmol, 1.5当量)を溶解させた。この攪拌した溶液に、TEA(3.34 g, 33.06 mmol, 3.0当量)を滴下した。得られた溶液を周囲温度で終夜攪拌した。この反応液に、水を加え、DCM層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。DCM層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートした。得られた油状物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として5%酢酸エチル/ヘキサンを用いて精製した。収量 : 4.0 g (80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) : 2.26 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 7.36-7.39 (d, 1H, J = 8.20 Hz), 7.43-7.45 (t, 2H, J = 7.60 Hz), 7.51 (s, 3H), 7.70 (s, 1H)。

20

## 【0507】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-メチル-5(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)ベンゾエート(1.2 g, 2.96 mmol, 1.0当量) / 1,4-ジオキササン溶液に、PdCl<sub>2</sub>(dppf) / DCM複合体(242 mg, 0.296 mmol, 0.1当量)を加え、続いてビス(ピナコラート)ジボロン(1.5 g, 5.93 mmol, 2.0当量)を加えた。この攪拌した溶液に、TEA(1.5 g, 14.83 mmol, および5.0当量)を加えた。該反応混合液を、110 °Cまでゆっくりと加熱し、密閉チューブにおいて2日間維持した。1,4-ジオキササンを減圧下においてエバポレートした。該残渣に、水を加え、水層をDCMで3回抽出した。DCM層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。該粗製物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として1%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 0.8 g (70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (s, 12H), 2.53 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.33-7.35 (d, 1H, J = 7.36 Hz), 7.39-7.42 (t, 2H, J = 7.50 Hz), 7.48-7.50 (d, 2H, J = 7.40 Hz), 7.67-7.68 (d, 1H, J = 1.20 Hz), 8.00-8.01 (d, 1H, J = 1.40 Hz)。

30

## 【0508】

## 【化401】



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

1,4-ジオキササン/H<sub>2</sub>O(5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.5 g, 1.2mmol, 1当量)、ボロン酸エス

40

50

テル(0.55 g, 1.4 mmol, 1.2当量)の混合液に、炭酸セシウム(1.37 g, 4.2 mmol, 3当量)を加え、該溶液に窒素ガスを10分間通した。次いで、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.12 g, 0.16 mmol, 0.1当量)を該反応混合液に加え、窒素ガスを15分間再び通した。上記反応混合液を、90 °Cで1時間、マイクロ波において加熱した。約100 mlの水を該反応混合液に加え、EtOAcで抽出した。有機層をさらに水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、60-120シリカゲルおよび40%EtOAc/ヘキサン系を用いて、さらに精製した。収量 : 0.3 g (48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.20 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 3.8 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 7.39-7.46 (m, 6H), 7.52-7.56 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H, J = 8.44 Hz), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.49-8.50 (d, 1H, J = 4.52 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 524.0 (M+H). Chromolith SpeedROD C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm) M相 A : 10%CH<sub>3</sub>OH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA M相 B : 90%CH<sub>3</sub>OH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

10

流速 : 5 ml/分

時間 %B

0.0 0.0

2.0 100.0

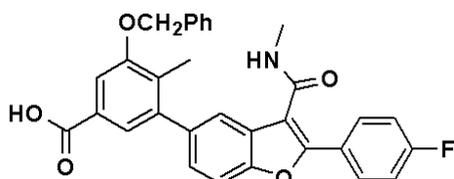
3.0 0.0

保持時間 分 : 2.303, 波長 : 220nm

20

【 0 5 0 9 】

【 化 4 0 2 】



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

30

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(0.3 g, 0.57mmol, 1当量)の混合液に、周囲温度にて、5当量のNaOHを加え、得られた混合液を60 °Cまで5時間加熱した。該混合液を周囲温度まで冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。該反応混合液を、1.5 N HClを用いて酸性化した後、濃縮した。白色の沈殿物との混合物を水で希釈し、濾過して、固形物を得た。それを水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.2 g (70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.19 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H, J = 4.56 Hz), 5.27 (s, 2H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.50-7.55 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, 1H, J = 8.44 Hz), 7.99-8.03 (m, 2H), 8.49-8.50 (d, 1H), 13.0 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 510 (M+H). Ascentis Express C18 (5.0X2.1-2.7 μm) M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

40

流速 : 5 ml/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0.0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

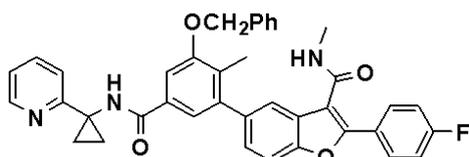
3.6 100.0 0.0

保持時間 分 : 1.963, 波長 : 220nm

【 0 5 1 0 】

50

## 【化403】



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

DCM中の3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.40 mmol, 1当量)、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.064 g, 0.47 mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.68 g, 0.012 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.064 g, 0.72 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.26 g, 2.0 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)(0.5%メタノール/DCMを用いる)によって、そしてプレパラティブHPLCによって精製した。収量: 0.17 g (70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.26-1.27 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.81-2.82 (s, 3H), 5.26 (s, 2H) 7.13-7.15 (q, 1H, J = 4.4 Hz), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.58 (d, 4H), 7.65-7.69 (t, 2H, J = 3.9 Hz), 7.74-7.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.43-8.48 (dd, 2H, J = 4.89 Hz), 9.186 (s, 1H)。LCMS: (ES+) m/z = 626 (M+H) Ascentis Express C18 (5.0X2.1-2.7 μm) M相 A: 2% MeCN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B: 98% MeCN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

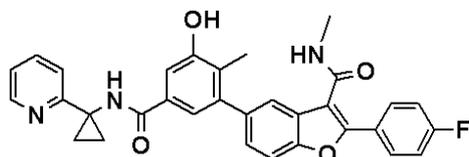
10

20

30

## 【0511】

## 【化404】



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

3-(ベンジルオキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.17 g, 0.27 mmol, 1当量) / DCM溶液に、BCl<sub>3</sub> / DCM(0.32 g, 2.7 mmol, 10当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で終夜撹拌した。LCMSにより目的の生成物が示された。該混合液を10%NaHCO<sub>3</sub>でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いてさらに精製し、そしてそれを、プレパラティブHPLCを用いてさらに精製した。収量: 0.048 g (33%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.22-1.24 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.82-2.83 (s, 3H, J = 4.4 Hz), 7.12-7.15 (q, 1H), 7.30-7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.65-7.69 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.74-7.7

40

50

6 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.43-8.48 (dd, 2H, J = 16, 4.8 Hz), 9.18 (s, 1H), 9.77 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 536.2 (M+H). カラム -Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% MeCN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% MeCN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.862, 波長 : 220nm

10

HPLC メソッド情報 : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
----	----

2	10
---	----

12	100
----	-----

15	100
----	-----

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.255

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.255

純度 : 95.2%

20

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
----	----

0	10
---	----

12	100
----	-----

15	100
----	-----

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.046

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.046

純度 : 95.8%

30

40

## 【 0 5 1 2 】

### 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾニトリル

2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジン(TMP)(550 mg, 3.93 mmol, 2.1当量) / THF(5 ml) 溶液を、窒素雰囲気下において、-78 °Cまで冷却した。N-ブチルリチウム(1.6 M / ヘキサン, 1.52 ml, 3.96 mmol, 2.1当量)を、温度を-70 °C以下に維持しながらゆっくりと加えた。添加後、該反応混合液を-50 °Cまで昇温させ、1時間攪拌した。該澄明な溶液が濁り、塩の形成が示された。該反応混合液を-80 °Cまで冷却し、2-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル(250 mg, 1.85 mmol, 1.0当量) / THF(1 ml)溶液を、温度を-70 °C以下に維持しながら

50

ゆっくりと加えた。その後、該混合液を-50 まで昇温させ、30分間攪拌した。該混合液を-78 まで再度冷却し、ヨウ素(516 mg, 2.03 mmol, 1.1当量) / THF(1 ml)の飽和溶液を、温度を-70 以下に維持しながらゆっくりと加えた。添加後、該混合液を周囲温度まで昇温させた。該反応混合液を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 ml)の飽和溶液に注ぎ入れ、30分間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質を減圧下においてエバポレートした。粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにおいて、溶出液として0.5%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、精製した。 収量 : 187 mg (38%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

2.55 (s, 3H), 7.13-7.15 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.48-7.50 (t, 1H, J = 4.80 Hz).

【0513】

10

#### 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸

ジオキサン 2 mlおよび60%硫酸(2 ml)中の2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾニトリル(450 mg, 1.71 mmol, 1.0当量)の混合液を、油浴中で115 にて12時間、加熱した。該混合液を室温まで冷却した後、それを10 gの氷上に注いだ。黄褐色の固形物を濾過し、水、次いで酢酸エチルで洗浄した。該固形物を集めて乾燥させて、2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸を黄褐色の結晶性固形物として得た。該濾液を分液漏斗に移した。酢酸エチル層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、さらなる2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸を得た。 収量 : 450 mg (93%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.48 (s, 3H), 7.27-7.29 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 7.74-7.78 (t, 1H, J = 7.82 Hz), 13.2 (b, 1H).

20

【0514】

#### メチル 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾエート

2-フルオロ-3-ヨード-4-メチル安息香酸(450 mg, 1.6 mmol, 1.0当量) / メタノール(5 ml)溶液に、触媒量の濃HCl(0.1 ml)を加えた。得られた溶液を、80 で終夜、還流加熱した。メタノールをエバポレートした。この残渣に、水を加え、水層を酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、エバポレートして、メチル 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾエートを得た。 収量: 450 mg (95%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}$ ): 2.49 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.30-7.32 (d, 1H, J = 7.84 Hz), 7.76-7.80 (t, 1H, J = 7.82 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 295 (M+H).

30

【0515】

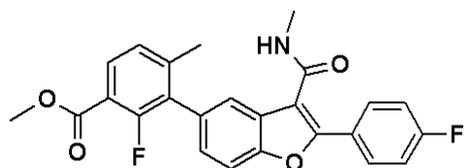
#### メチル 2-フルオロ-4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート

メチル 2-フルオロ-3-ヨード-4-メチルベンゾエート(1.1 g, 3.74 mmol, 1.0当量) /  $\text{DMF}$ 溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(305 mg, 0.37 mmol, 0.1当量)、続いてビス(ピナコラート)ジボロン(1.9 g, 7.48 mmol, 2.0当量)を加えた。この溶液に、酢酸カリウム(1.83 g, 18.7 mmol, 5.0当量)を加え、窒素ガスを10分間通した。得られた溶液を、80 にて40分間、マイクロ波照射した。反応混合液を食塩水溶液でクエンチした。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、澄明な酢酸エチル層を減圧下でエバポレートした。該粗製物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として1%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、精製した。 収量 : 400 mg (36%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (s, 12H), 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.98-7.00 (d, 1H, J = 7.84 Hz), 7.81-7.85 (t, 1H, J = 7.82 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 295 (M+H).

40

【0516】

【化405】



50

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

1,4-ジオキサン/H<sub>2</sub>O(5:1)中の2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(0.4 g, 0.96 mmol, 1当量)、ボロン酸エステル(0.366 g, 1.24 mmol, 1.3当量)の混合液に、炭酸セシウム(0.938 g, 2.87 mmol, 3当量)を加え、窒素ガスを10分間通した。次いで、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.111 g, 0.095 mmol, 0.1当量)を該反応混合液に加え、窒素ガスを再び該混合液に15分間通した。上記の反応混合液を、90 °Cにて1時間、マイクロ波において加熱した。約100 mlの水を該反応混合液に加え、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに精製し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、生成物を得た。得られた生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、60-120シリカゲルおよび溶出液として25%EtOAc/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 0.320 g (76%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.19 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.64 Hz), 3.85 (s, 3H), 7.31-7.34 (d, 2H, J = 8.28 Hz), 7.39-7.44 (t, 2H, J = 8.90 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.45-8.46 (d, 1H, J = 4.32 Hz) LCMS : (ES+) m/z = 436 (M+H)。メソッド: カラム : Chromolith SpeedRod C18 (4.6x30 )mm, 5ミクロン M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA 流速 : 5 ml/分

10

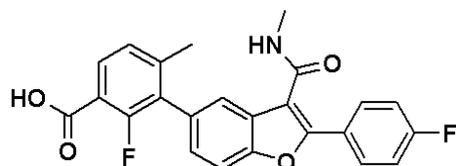
時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

20

保持時間 分 : 2.034  
波長 : 220nm

【 0 5 1 7 】

【 化 4 0 6 】



30

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

MeOH/THFの1:1 混合液中のメチル 3-フルオロ-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチルベンゾエート(0.320 g, 1当量)の混合液に、NaOHの1 M 溶液(0.088 g, 2.20 mmol, 3.0当量)を加え、90 °Cまで3時間加熱した。該混合液を、周囲温度まで冷却し、次いで氷-水浴中で冷却した。それを、1.5 N HClを用いて酸性化した後、揮発性物質をエバポレートした。白色の沈殿物との混合物を水で希釈し、濾過して、生成物を得た。それを、水でさらに洗浄し、減圧乾燥させた。収量 : 0.220 g (71%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.17 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.60 Hz), 7.28-7.33 (m, 2H, J = 4.33 Hz), 7.39-7.44 (m, 2H, J = 8.88 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 1.24 Hz), 7.78-7.83 (m, 2H, J = 5.93 Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.45-8.47 (d, 1H, J = 4.60 Hz), 13.13 (s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 422.0 (M+H)。メソッド: カラム : Chromolith SpeedRod C18 (4.6x30 )mm, 5ミクロン M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA 流速 : 5 ml/分

40

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

保持時間 分 : 1.961

波長 : 220nm

【 0 5 1 8 】

【 化 4 0 7 】

10



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

2-フルオロ-3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.1 g, 0.273 mmol, 1.0当量) / DMF(5.0 ml) 溶液に、1-(ピリジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.038 g, 0.285 mmol, 1.2当量)、TBTU(0.130 g, 0.403 mmol, 1.7当量)およびDIPEA(0.154 g, 1.187 mmol, 5.0当量)を加えた。混合液を、窒素雰囲気下において周囲温度で12時間、撹拌した。DMFを濃縮し、この残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、酢酸エチルをエバポレートした。該粗製物を、プレパラティブTLC(ヘキサン/EtOAc(5:5)で溶出)により精製した。該生成物を、DCMおよびヘキサンを用いた再結晶化により、さらに精製した。収量 : 0.045 g (39%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.23-1.25 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.0 Hz), 7.13-7.15 (t, 1H, J = 3.78 Hz), 7.27-7.29 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 7.33-7.35 (d, 1H, J = 4.26 Hz), 7.39-7.44 (m, 3H, J = 5.26 Hz), 7.56-7.60 (t, 2H, J = 7.56 Hz), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.80-7.82 (d, 1H, J = 8.44 Hz), 7.96-8.00 (m, 2H), 8.43-8.49 (m, 2H), 9.12 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 538.0 (M+H). メソッド: カラム : Chromolith SpeedRod C18 (4.6x30) mm, 5ミクロン M相 A : 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA M相 B : 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA 流速 : 5 ml/分

20

30

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

保持時間 分 : 1.813

波長 : 220nm

40

HPLC メソッド:

カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
3	10
14	100
17	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.566 (純度 : 98.287%)

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.041 (純度 : 97.3%)

10

カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.041 (純度 : 98.3%)

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.041 (純度 : 97.3%)

20

### 【 0 5 1 9 】

#### 2-メチルオキサゾール-4-カルボニトリル

エチルアセトイミデート塩酸塩 (25 g, 340 mmol, 1当量) およびアミノアセトニトリル (38.5 g, 410 mmol, 1.2当量) を、室温にて、ジクロロメタン (300 ml) に懸濁した。トリエチルアミン (148.4 ml, 380 mmol, 1.1当量) を1時間かけて滴下した。添加の完了後、該反応混合液を0 まで冷却し、水 (125 ml) を加え、有機層を分離し、水層を50 mlのジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン混合物 (mixture) を合わせて、50 mlまで濃縮した。ジエチルエーテル (500 ml) をこの溶液に加えた後、0 まで冷却した。上記の溶液に、エチルホルメート (13.93 g, 190 mmol, 0.55当量) を加え、次いでカリウムtert-ブトキシド (20.6 g, 172 mmol, 0.51当量) を加えた。該反応液を、室温で90分間および50 で90分間、撹拌した。クロロトリメチルシラン (56.5g, 520 mmol, 1.5当量) を還流条件にて加え、該反応液を50 で5時間撹拌した。その後、水を加え、該生成物をジクロロメタンで抽出し、有機層を水で洗浄し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物を無色の油状物として得た。収量 : 6 g (16%) 全収量. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.5 (s, 3H), 8.07 (s, 1H).

30

40

### 【 0 5 2 0 】

#### 1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン

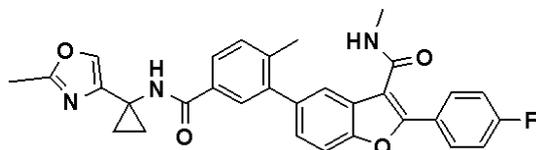
2-メチルオキサゾール-4-カルボニトリル (5 g, 46.1 mmol, 1当量) を室温にて乾燥THFに溶解させ、それにチタン(IV)イソプロポキシド (16 ml, 655 mmol, 1.2当量) を15分間かけて滴下した。得られた混合液を10分間撹拌し、エチルマグネシウムプロミド (85 ml, 17容積) を周囲温度にてゆっくりと滴下し、該反応液を1時間撹拌した。その後、BF<sub>3</sub>・エーレート (16.7 ml, 115 mmol, 2.5当量) を周囲温度にてゆっくりと加え、上記の溶液を周囲温度で3時間撹拌した。最後に、水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを10に

50

した。該反応混合液をジクロロメタンで抽出し、濃縮し、combi flashクロマトグラフィーによって精製した。収量：1.5 g (20%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.93 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.98 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 7.33 (s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 138.9 (M+H)。

【0521】

【化408】



10

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

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.37 mmol, 1当量)、1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.066 g, 0.47, 1.2当量)、HOBT(0.092 g, 0.68 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.14 g, 0.73 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.26 g, 2.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、溶出液として0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、その後、プレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.02 g (20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.10-1.13 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75-7.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.80-7.81 (s and m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.47-8.48 (d, 1H, J = 4.76 Hz), 9.1 (s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 524.2 (M+H)。LCMS メソッド : Chromolith SpeedROD C18 (4.6X3.0mm-5.0 μm) M相 A : 2% MeCN-98 %H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% MeCN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1mL/分

20

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
3.0	100.0

保持時間 分 : 2.018, 波長 : 220nm

30

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
4	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.757

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.757

純度 : 96.7%

40

50

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 12 100  
 15 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.993  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.993  
 純度 : 96.7%

10

## 【 0 5 2 2 】

## 1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロパンアミン

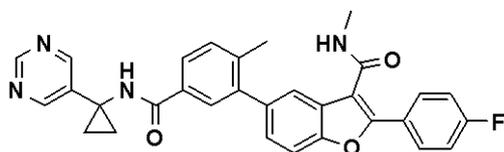
5-シアノピリミジン(5 g, 47.6 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において乾燥THFに溶解させた後、チタンイソプロポキシド(17 ml, 57.1 mmol, 1.2当量)を周囲温度にてゆっくりと加え、得られたものを15分間攪拌した。上記の攪拌した溶液に、エチルマグネシウムブロミド(1 M 溶液 / THF, 107 ml, 809.3 mmol, 2.5当量)を、周囲温度にてシリンジを介してゆっくりと加えた(EtMgBrを加えている間に、反応液が黒色へと変化した)。次いで、該反応液を1時間攪拌し、BF<sub>3</sub>·EtO(16.7 ml, 119.0 mmol, 2.5当量)を0 にてシリンジを介してゆっくりと加えた。その後、該反応液を周囲温度にして、もう1時間攪拌を続けた。最後に、50mlの水を加えることにより該反応液をクエンチし、該反応液をセライトに通し、該ベッドを水および酢酸エチルで洗浄した。該濾液を、10%NaOH溶液(pH=9)を用いて塩基性にした後、DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄した。所要の生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液としてDCM/メタノールを用いて精製した。収量: 0.1 g (5%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.04-1.08 (q, 2H, J = 3.96 Hz), 1.18-1.25 (q, 2H, J = 3.96 Hz), 8.26 (d, 2H), 9.05 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 136 (M+H).

20

30

## 【 0 5 2 3 】

## 【 化 4 0 9 】



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

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.1 g, 0.25 mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロパンアミン(0.041 g, 0.3 mmol, 1.2当量)(60% 純度)、HOBT(0.057 g, 0.42 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.086 g, 0.44 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.162 g, 1.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で終夜攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、最後に、プレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.02 g (20%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.34-1.35 (m, 2H), 1.41-1.42 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H,

40

50

J = 4.56 Hz), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.58 (d, 1H, J = 0.96 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.46-8.47 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.64 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.31 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 521.2(M+H). LCMS  
 メソッド : カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% ACN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% ACN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

10

保持時間 分 : 1.825, 波長 : 220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN :バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.061

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.061

純度 : 92.3%

20

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.542

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.542

純度 : 92.5%

30

40

#### 【 0 5 2 4 】

##### 1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンアミン

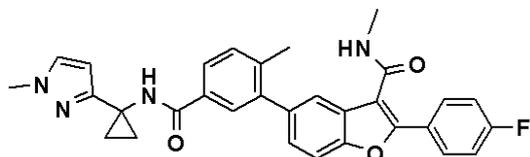
エチルマグネシウムプロミド(2.5 mol, 1 M/エーテル)を、-78 にて、Et<sub>2</sub>O(5 mL)中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル(0.5 g, 1 mmol)およびTi(Oi-Pr)<sub>4</sub>(1.1 mmol)の溶液に加えた。黄色の溶液を、10分間攪拌した。該溶液を1時間周囲温度まで昇温させた後、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(2 mmol)を加えた。該混合液を1時間攪拌した後、1 N HClおよびエーテルを加えた。NaOH(10%)を得られた2つの澄明な相に加え、該混合液をエーテルで抽出し

50

た。エーテル層を合わせて、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、減圧下において濃縮した。該残渣を、シリカゲル( $\text{Et}_2\text{O}$ )でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.94-1.05 (m, 4H), 2.32 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.92 (d, 1H), 7.23-7.24 (d, 1H). LCMS : (ES+) m/z 実測値 137.7.

【 0 5 2 5 】

【 化 4 1 0 】



10

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

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.37 mmol, 1当量)、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)シクロプロパンアミン(0.061 g, 0.44 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.057 g, 0.42 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.086 g, 0.44 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.16 g, 1.2mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撈拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、最後に、プレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.06 g (40%)  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DM SO-d}_6$ ): 1.12-1.16 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.82-2.83 (d, 3H,  $J = 4.64$  Hz), 3.37 (s, 3H), 5.9-6.0 (d, 1H,  $J = 2.12$  Hz), 7.39-7.48 (m, 5H), 7.58 (d, 1H,  $J = 1.68$  Hz), 7.75-7.77 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz), 7.81-7.83 (t, 2H,  $J = 2.87$  Hz), 7.98-8.46 (m, 2H), 8.47-8.48 (d, 1H,  $J = 4.52$  Hz), 9.14 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 523.2 (M+H). LCMS メソッド : カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7  $\mu\text{m}$ ) M相 A : 2% MeCN-98%  $\text{H}_2\text{O}$ -10mM  $\text{NH}_4\text{COOH}$  M相 B : 98% MeCN-2%  $\text{H}_2\text{O}$ -10mM  $\text{NH}_4\text{COOH}$  流速 : 1ML/分

20

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.0	70.0	30.0
2.5	0.0	100.0
4.0	0.0	100.0

30

保持時間 分 : 1.882, 波長 : 220nm

HPLC メソッド情報 : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.999

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.999

純度 : 96%

10

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :15.556

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :15.556

純度 : 97%

20

### 【 0 5 2 6 】

30

メチル 2-メトキシ-4-メチルベンゾエート

メチル 2-メトキシ-4-メチル安息香酸(1.5 g, 9.0 mmol, 1当量)を、DMFに溶解させ、それにヨウ化メチル(0.86 ml, 13.5 mmol, 1.5当量)を加え、続いて炭酸カリウム(3.11 g, 22.5 mmol, 2.5当量)を加えた。上記の混合液を室温で12時間攪拌した。最後に、該反応混合液をセライトに通した。該濾液をエバポレートし、水を加え、該生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、濃縮した。収量 : 1.6 g (98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.14 (d, 1H)。

### 【 0 5 2 7 】

40

メチル 5-ヨード-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート

メチル 2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(1.5 g, 8.32 mmol, 1当量)を、メタノールに溶解させた。この溶液に、一塩化ヨウ素(6.75 g, 41.6 mmol, 5当量)/メタノールを室温にて滴下した。該反応混合液を50 にて15時間加熱した。最後に、メタノールを濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、0.1 N HCl(50 ml)、水(100 ml)および食塩水溶液(100 ml)で洗浄した。該生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、60-120 シリカゲルを用いて、および溶出液として5%酢酸エチル/ヘキサンをを用いて、精製した。

収量 : 1.7 g (80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 307.0 (M+H)。

### 【 0 5 2 8 】

メチル 2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル

50

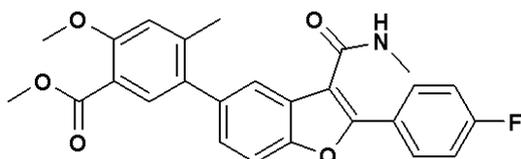
## )ベンゾエート

メチル 5-ヨード-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(1.5 g, 4.9 mmol, 1当量)、ビスピナコラートジボロン(1.49 g, 5.8 mmol, 1.2当量)、酢酸カリウム(1.44 g, 14.7 mmol, 3当量)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.4 g, 0.49 mmol, 0.1当量)を、DMF中に溶解させた。該混合液に窒素ガスを10分間通し、該混合液を90 °Cで14時間撹拌した。その後、該溶液をセライトに通した。該濾液をエバポレートし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィーにより、60-120シリカゲルを用いて、および溶出液として20%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 1.2 g (80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (s, 12H), 2.56 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 307.2 (M+H)。

10

【0529】

【化411】



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

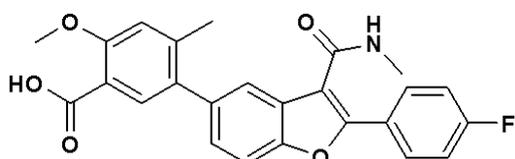
メチル-2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート(1.2 g, 3.92 mmol, 1当量)、2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.6 g, 3.92 mmol, 1当量)、炭酸セシウム(3.8 g, 11.7 mmol, 3当量)およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.13 g, 0.11 mmol, 0.03当量)を、1,4-ジオキサン/水に溶解させ、上記の溶液を90 °Cで10時間撹拌した。次いで、該反応混合液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出し、combi flashクロマトグラフィーにより、溶出液として40%酢酸エチル/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 0.95 g (55%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.3 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, J = 8.48 Hz), 8.00-8.01 (m, 2H), 8.48 (d, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 448 (M+H)。

20

30

【0530】

【化412】



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

メチル 5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチルベンゾエート(0.9 g, 2 mmol, 1当量)および水酸化ナトリウム(0.4 g, 10 mmol, 5当量)をメタノール/水(20/5 ml)に溶解させ、該反応液を50 °Cで10時間撹拌した。次いで、該反応混合液を濃縮し、水で希釈し、濃HClを用いて該溶液のpHを3にした。得られた固形物を濾過し、終夜乾燥させた。収量 : 0.72 g (82%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.29 (s, 3H), 2.87 (d, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.65 (d, 1H, J = 8.74 Hz), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.46 (q, 1H, J = 4.40 Hz), 12.5 (br s, 1H)。LCMS : (ES+) m/z = 434 (M+H) メソッド: M相 A : 水 M相 B : 0.1%アセトン/水 流速 : 2mL/分

40

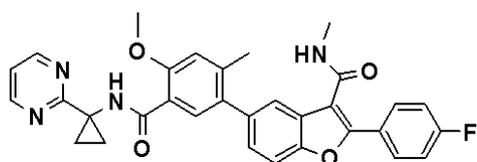
時間            %B  
 0-20            100  
 保持時間 分 : 1.741  
 波長 : 220nm

島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、さらなるLCMSを実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 434.10, HPLC 保持時間 = 1.653分.

10

【 0 5 3 1 】

【 化 4 1 3 】



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

20

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.46 mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.074 g, 0.55 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.105 g, 0.77 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.0158 g, 0.82 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.297 g, 2.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、そしてプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.055 g (45%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43-1.44 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.56 Hz), 4.01 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.26-7.29 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.33-7.36 (dd, 1H, J = 8.4, 4 Hz), 7.38-7.43 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.50-7.51 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.48-8.49 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.7 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 8.87 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 551.2 (M+H) カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% MeCN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% MeCN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1mL/分

30

時間            %A            %B  
 0.0            100.0        0.0  
 1.0            70.0           30.0  
 2.5            0.0            100.0  
 4.0            0.0            100.0

保持時間 分 : 1.946, 波長 : 220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 25 100  
 30 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.209  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.209  
 純度 : 99.4%

10

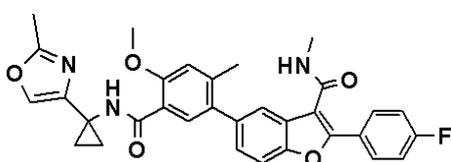
: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 25 100  
 30 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.549  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.549  
 純度 : 99.5%

20

【 0 5 3 2 】

30

【 化 4 1 4 】



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

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.34 mmol, 1当量)、1-(2-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.047 g, 0.34 mmol, 1当量)、EDCI.HCl(0.076 g, 0.4 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.054 g, 0.4 mmol, 2当量)およびTEA(0.14 ml, 1.02 mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、該反応液を室温で14時間攪拌した。該反応液を水で希釈し、該生成物をジクロロメタンで抽出し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物を得た。収量: 47 mg (25 %) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.12-1.15 (m, 2H), 1.21-1.24 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.60 Hz), 3.95 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.34-7.40 (t, 2H, J = 3.21 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.46-8.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 554.2 (M+H). : カラム-Ascentis Express C 18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% ACN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% ACN-2% H

40

50

20-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.0	70.0	30.0
2.5	0.0	100.0
4.0	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.964, 波長 : 220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :11.403

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :11.402

純度 : 98.8%

20

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.588

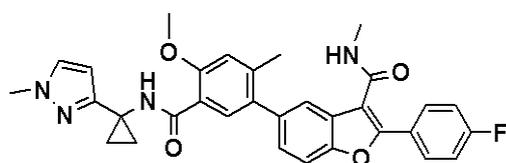
波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.588

純度 : 98.96%

30

【 0 5 3 3 】

【 化 4 1 5 】



40

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

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.35 mmol, 1当量)、1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3

50

-イル)シクロプロパンアミン(0.058 g, 0.42 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.08 g, 0.069 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.073 g, 0.014mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.297 g, 2.2 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撈拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、そしてプレパラティブHPLCにより最終的な精製を行った。収量 : 0.06 g (45%)  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.18-1.20 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.64 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.06-6.07 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.32-7.34 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 7.38.-7.42 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.48.-7.49 (d, 2H, J = 2.34 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.71-7.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.97-7.97-8.01 (m, 2H), 8.47-8.48 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.69 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 553.2 (M+H). : カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% MeCN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% MeCN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1 mL/分

10

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.937, 波長 : 220nm

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :11.289

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :11.289

純度 : 99.3%

30

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  

時間	B%
0	10
12	100
15	100

 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.548  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.548  
 純度 : 99.5%

10

## 【 0 5 3 4 】

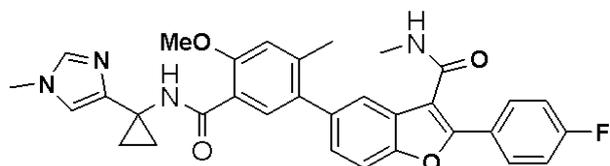
## 1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパンアミン

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.5 g, 4.6 mmol, 1当量)をTHFに溶解させ、それにチタンイソプロポキシド(1.6 g, 5.6 mmol, 2.5当量)を15分かけて滴下した。該混合液を室温で15分間攪拌した後、エチルマグネシウムブロミド(1.6 g, 11.5 mmol, 2.5当量)を室温にて15分かけて加えた。該反応混合液を1時間攪拌した。BF<sub>3</sub>エーテレート(0.8 g, 5.6 mmol, 2.2当量)を加え、該混合液を室温で1時間攪拌した。1 N NaOH溶液を該混合液に加えてpHを9-10にした。反応液をセライトを通して濾過し、該濾過物をDCMで洗浄した。有機混合液を濃縮し、残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10%クロロホルム/メタノールを用いて、精製した。収量: 0.6 g <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 138.2 (M+H).

20

## 【 0 5 3 5 】

## 【 化 4 1 6 】



30

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

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2 g, 1当量)、1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.07 g, 1.1当量)、EDCl.HCl(0.13 g, 1.5当量)、HOBT(0.094 g, 1.5当量)およびTEA(0.19 ml, 3当量)を、ジクロロメタンに溶解させ、上記の溶液を室温で18時間攪拌した。その後、水を加え、有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、該粗生成物をプレ

40

パラティブHPLCにより精製した。収量 : 24.69 mg (10%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.99-3.01 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.98-7.99 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LC MS : (ES+) m/z = 553.2 (M+H). メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% ACN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% ACN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH  
 流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.854  
波長 : 220nm

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン 10  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  

時間	B%
0	10
25	100
30	100

 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :11.685  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :11.685 20  
 純度 : 99.1%

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : 0.05%TFA/MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  

時間	B%
0	10
25	100
30	100

 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :13.396  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 13.396 30  
 純度 : 96.5%

プレパラティブHPLC メソッド: 40  
 カラム : Symmetry C18 (19X250X10 $\mu$ )  
 移動相: 0.1%TFA (A), MeCN (B)  

グラジエント:	時間	流速	A	B
	0	15ml/分	95	5
	10	15ml/分	55	45

 保持時間: 10.5分

### 【 0 5 3 6 】

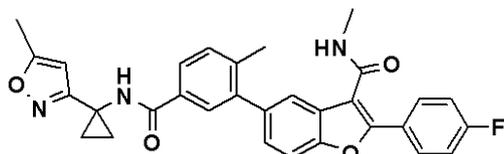
1-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)シクロプロパンアミン  
 5-メチルイソオキサゾール-3-カルボニトリル(1.0 g, 1 mmol)をTHFに溶解させた。Ti( 50

Oi-Pr)<sub>4</sub>(1.2 mmol)を5-10分間かけて滴下し、該反応混合液を室温で15分間攪拌した。次いで、それを0℃まで冷却し、EtMgBr(2.5 mmol)を10-15分間かけて滴下した。それを0℃で15分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。該混合液を再び0℃まで冷却し、BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>(2 mmol)を0℃にて5-10分間かけて滴下した。該混合液を、0℃で10分間および室温で1時間攪拌し、1 N NaOHを0℃にて加えた。DCMを該反応混合液に加えた後、5-10分間攪拌した。このアルカリ性の溶液を、セライトを通して濾過し、DCMで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10%クロロホルム/メタノールを用いて、精製した。収量：0.6g <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.96-1.05 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 5.59 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z 実測値 138.7.

【0537】

【化417】

10



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

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.37 mmol, 1当量)、アミン(0.06 g, 0.43 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.084 g, 0.62 mmol, 1.7当量)、EDC.HCl(0.127 g, 0.087 mmol, 1.8当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.239 g, 1.8 mmol, 5.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。LCMSにより目的の生成物が示された。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を、水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、そしてプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.03 g (20%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.24-1.29 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.81-2.82 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 6.05 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.57 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.75-7.82 (m, 3H), 7.97-8.0 (m, 2H), 8.46-8.47 (m, 1H), 9.24 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 524.2 (M+H). LCMS メソッド : カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm) M相 A : 2% ACN-98% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH M相 B : 98% ACN-2% H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH 流速 : 1mL/分

20

30

時間	%A	%B
0.0	100.0	0.0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.966, 波長 : 220nm

40

HPLC メソッド：カラム-ATLANTIS T3 (4.6X150mm-5.0 $\mu$ m)

A：バッファー：20mM 酢酸アンモニウム/水

B：MeCN

流速：1ml/分

時間	B%
20	0
35	5
35	30
100	35
100	40

波長：254 nm, 保持時間 分 :15.155

波長：220 nm, 保持時間 分 :15.155

10

HPLC メソッド：SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー：0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A：バッファー:MeCN (95:5)

移動相B：ACN:バッファー (95:5)

流速：1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長：254 nm, 保持時間 分 :18.678

波長：220 nm, 保持時間 分 :18.678

純度：99.4%

20

30

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー：0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A：バッファー:ACN (95:5)

移動相B：ACN:バッファー (95:5)

流速：1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長：254 nm, 保持時間 分 :17.135

波長：220 nm, 保持時間 分 :17.135

純度：99.5%

40

### 【 0 5 3 8 】

#### 5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド

BuLi (5 mmol) / エーテル溶液 (-78 ) に、5-メチルチアゾール (5 mol) / エーテル溶液 (-78 ) を1.5時間滴下した。DMF (5 mmol) / エーテル溶液を直ちに加え、該反応液を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。該混合液に氷を加え、次いで4 N HClをゆっくりと加えた。該混合液をエーテルで抽出した。固体のNaHCO<sub>3</sub>を用いて水層をpH 7.5にし、エーテル

50

で抽出した。エーテル抽出物を合わせて、乾燥させ、濾過し、濃縮して粗残渣を得て、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10%EtOAc/ヘキサンを用いて精製した。収量：6 g  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.56 (s, 3 H), 7.79 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 128 (M+H).

【0539】

#### 5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド(4.8 mmol) / DCM溶液に、ピリジン(4.8 mmol)および $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (4.8 mmol)を加えた。該反応混合液を周囲温度で12時間撹拌した後、DCMで希釈し、水で抽出した。有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濃縮して、クルードなオキシムを得た。収量：6 g; LCMS : (ES+) m/z = 143 (M+H).

10

【0540】

#### 5-メチルチアゾール-2-カルボニトリル

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム(4.2 mmol)をDCMに溶解させ、CDI(4.3 mmol)を少しずつ加えた。該反応混合液を室温で終夜撹拌した後、水を加えた。該混合液をDCMで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、粗残渣を得て、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10%EtOAc/ヘキサンを用いて精製した。収量：3.2 g;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.59 (s, 3 H), 7.71 (s, 1H).

【0541】

#### 1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン

5-メチルチアゾール (Methylthiazole) -2-カルボニトリル(1.0 g, 1 mmol)をTHFに溶解させた。Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub>(1.2 mmol)を該混合液に5-10分間かけて滴下し、該反応混合液を室温で15分間撹拌した。次いで、それを0℃まで冷却し、EtMgBr(2.5 mmol)を10-15分間かけて滴下した。該反応混合液を、0℃にて15分間、再び撹拌した後、周囲温度で1時間撹拌した。その後、0℃まで再び冷却した該混合液に、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(2.5 mmol)を5-10分間かけて滴下した。該混合液を0℃で10分間および周囲温度で1時間撹拌した後、0℃まで冷却した該混合液に1 N NaOHを加えた。DCMを該反応混合液に加え、5-10分間撹拌した。このアルカリ性の溶液を、セライトを通して濾過し、DCMで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10%クロロホルム/メタノールを用いて、精製した。収量：0.6 g;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (m, 2H) 1.31 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 7.26 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z 実測値 154.7.

20

30

【0542】

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

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2 g, 1当量)、1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(0.07 g, 1当量)、EDCI·HCl(0.13 g, 1.5当量)、HOBT(0.094 g, 1.5当量)およびTEA(0.19 ml, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の溶液を室温で18時間撹拌した。次いで、水を該混合液に加え、有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、該生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：65 mg (25%)  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.43-1.46 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.01-3.03 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.89 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.51 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.7 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 570.2 (M+H).

40

【0543】

#### 一般的方法

5-(5-(1-シアノシクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(448 mg)をブタン-1-オール(22.50 mL)に溶解させ、15のマイクロ波用バイアル(2-5mLサイズ)中に予め秤量したヒドラジドの中に均等に分配し、続いて固体のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.85 mg)を加えた。該バイアルを、アルゴンでフラッシュし、蓋をした後、Biotageマイクロ波反応器において165℃で30分間加熱した。該サン

50

ブルをSpeedVacにより乾燥させ、DMF(1.8 mL)に溶解させ、プレパラティブHPLCにより精製した。精製メソッド: Cw313a (19x100mm): 溶媒A = 5:95 MeCN:水; 溶媒B = 95:5 MeCN:水; モディファイヤー = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc; 0' (25 mL/分) = 30% B, 0.5' (12.5 mL/分) = 30%B, 2' (12.5 mL/分) = 30%B, 2.5' = 30%B, 22' = 95%B, 36' = 95%B. HPLC純度は、ESCiを備えたWaters ZQ 質量分析装置を用いて決定した。溶媒A = 5:95 MeCN:水; 溶媒B = 95:5 MeCN:水; モディファイヤー = 10 mM NH<sub>4</sub>OAc. 保持時間は分で記録した。

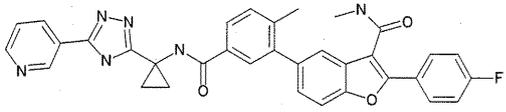
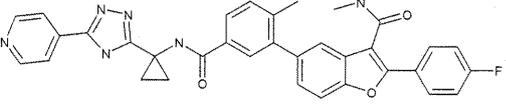
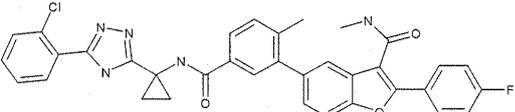
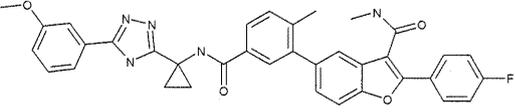
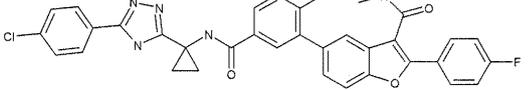
#### 分析メソッドA

Waters Xbridge 4.6x50mm 5 um C18v

10

時間	B%	流速(mL/分)
0.00'	5	2.00
8.00'	95	2.00
9.00'	95	2.00
9.01'	5	2.00
10.00	5	2.00

【表 157】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	4.73	89.3	587.33	A
	4.76	90.6	587.33	A
	5.44	88.5	620.37	A
	5.4	93.4	616.33	A
	5.37	100	620.187	A

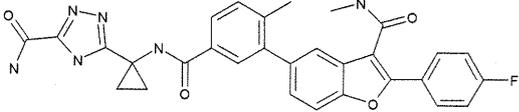
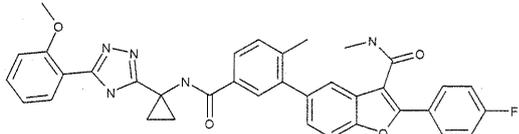
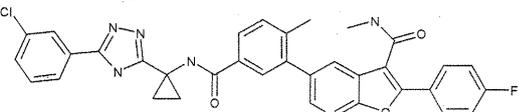
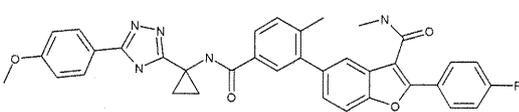
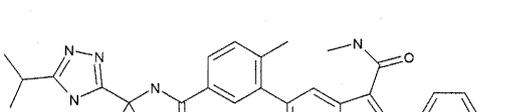
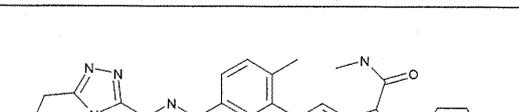
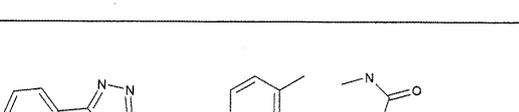
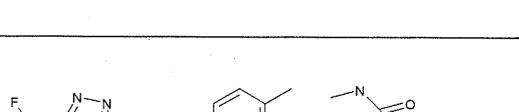
10

20

30

40

【表 158】

構造	HPLC 保持時間	% 純度	実測値 MS イオン	HPLC メソッド
	3.85	98.3	553.181	A
	5	100	616.218	A
	5.84	88.8	620.29	A
	4.86	100	616.166	A
	4.28	100	552.208	A
	4.32	100	552.207	A
	4.37	95	587.153	A
	4.94	94.9	578.118	A

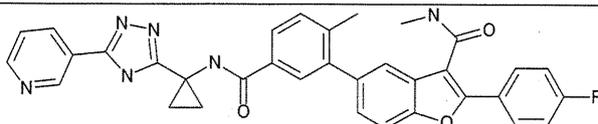
10

20

30

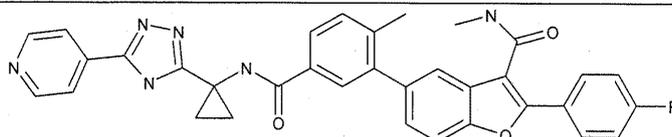
40

【表 1 5 9】



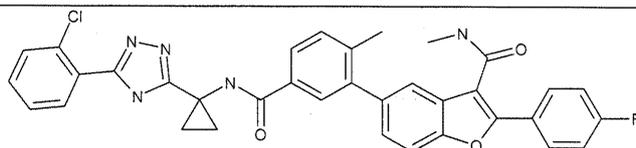
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.41 (br. s., 2 H) 1.62 (br. s., 2 H) 2.28 - 2.47 (m, 3 H) 2.89 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H) 7.29 - 7.51 (m, 5 H) 7.66 (s, 1 H) 7.75 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H) 7.86 - 7.99 (m, 2 H) 8.05 (dd,  $J=8.20, 5.86$  Hz, 2 H) 8.44 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H) 8.61 (br. s., 1 H) 9.17 (s, 1 H) 9.32 (br. s., 2 H)

10



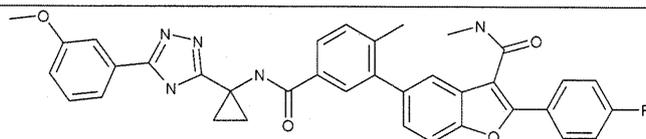
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.42 (br. s., 2 H) 1.61 (br. s., 2 H) 2.22 - 2.44 (m, 3 H) 2.56 - 2.63 (m, 3 H) 7.32 - 7.55 (m, 4 H) 7.66 (s, 1 H) 7.76 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H) 7.89 - 8.03 (m, 2 H) 8.04 (dd,  $J=8.50, 5.57$  Hz, 2 H) 8.44 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H) 8.66 (d,  $J=4.10$  Hz, 2 H) 9.33 (br. s., 1 H) 14.09 (br. s., 1 H)

20



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.42 (br. s., 2 H) 1.60 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H) 7.31 - 7.51 (m, 4 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.75 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 7.80 - 7.94 (m, 2 H) 8.05 (dd,  $J=8.20, 5.86$  Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 13.93 (br. s., 1 H)

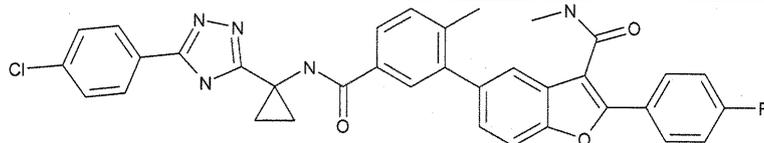
30



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.40 (br. s., 2 H) 1.60 (br. s., 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.89 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 7.23 - 7.49 (m, 5 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 7.90 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 8.05 (dd,  $J=8.20, 5.86$  Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 13.77 (br. s., 1 H)

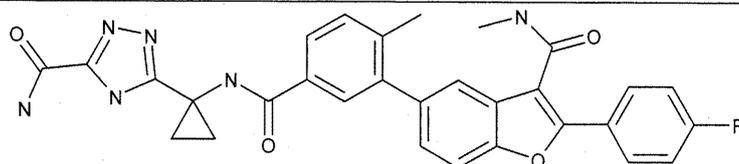
40

【表 160】



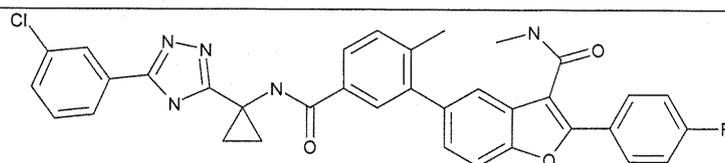
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.40 (br. s., 2 H) 1.60 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H) 7.32 - 7.54 (m, 4 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 7.96 - 8.11 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 9.31 (s, 1 H) 13.84 (br. s., 1 H)

10



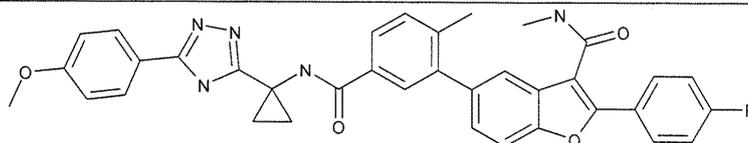
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.39 (br. s., 2 H) 1.57 (br. s., 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.89 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H) 7.36 - 7.60 (m, 3 H) 7.75 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 7.85 - 7.96 (m, 1 H) 8.04 (dd,  $J=8.20, 5.27$  Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (d,  $J=4.69$  Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 1 H) 14.10 (br. s., 1 H)

20



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.41 (br. s., 2 H) 1.61 (br. s., 2 H) 2.37 (s, 3 H) 2.89 (d,  $J=4.69$  Hz, 3 H) 7.28 - 7.58 (m, 4 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d,  $J=8.79$  Hz, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 1 H) 8.02 - 8.18 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.44 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 13.90 (br. s., 1 H)

30



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\langle\text{DMSO-d}_6\text{, CDCl}_3\rangle$ )  $\delta$  ppm 1.39 (br. s., 2 H) 1.59 (br. s., 2 H) 2.36 (br. s., 3 H) 2.89 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 6.99 (m, 2H) 7.29 - 7.54 (m, 4 H) 7.65 (s, 1 H) 7.75 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 7.82 - 7.99 (m, 3 H) 7.99 - 8.14 (m, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (br. s., 1 H) 9.29 (s, 1 H) 13.63 (br. s., 1 H)

40

【 0 5 4 4 】



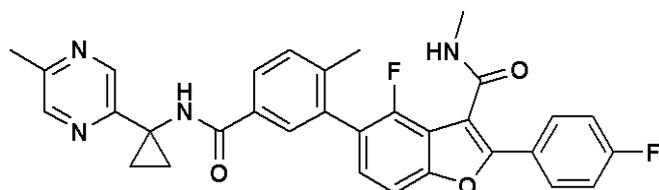
4 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.35 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (470.45 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) -110.73, -115.40, -121.76 ( $^{19}\text{F}$ 化学シフトは $\text{CFCl}_3$ を基準とした(0.0 ppm)). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$  = 557.12, HPLC 保持時間 = 1.662分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.31分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.29分.

10

分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.25分.

【 0 5 4 7 】

【 化 4 2 1 】



20

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

この実施例は、3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸と1-(5-メチルピラジン-2-イル)シクロプロパンアミン( $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4/\text{EtMgBr}/\text{BF}_3\text{OEt}_2$ を用いた反応により、5-メチルピラジン-2-カルボニトリルから得た)とのカップリングから製造され、島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、以下の分離メソッドを用いて精製した後で、TFA塩として単離された: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Sunfire Prep C18 19 x 100 5 $\mu\text{m}$ , 画分収集: 7.15 - 7.72分 (220 nmにてUV検出)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.44 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.93, 1.83, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.55, 1H), 7.49 (d, J = 7.93, 1H), 7.33 (d, J = 8.24, 1H), 7.29 (t, J = 8.85, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置(220 nmにてUV検出)およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLC メソッド: 溶媒A = 10%MeOH-90% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H) $^+$  = 553.22, HPLC 保持時間 = 1.647分. 分析HPLCは、島津-VP装置(220 nmおよび254 nmにてUV検出)を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeCN-95% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $\text{H}_2\text{O}$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.01分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.04分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5%MeOH-95% $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $\text{H}_2\text{O}$ -10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5  $\mu\text{m}$ , 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 10.24分.

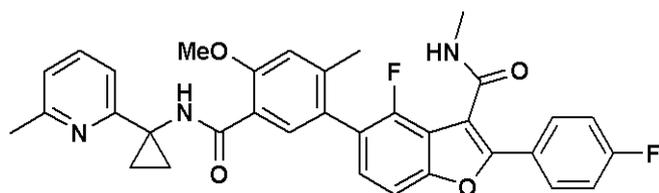
30

40

【 0 5 4 8 】

50

## 【化 4 2 2】

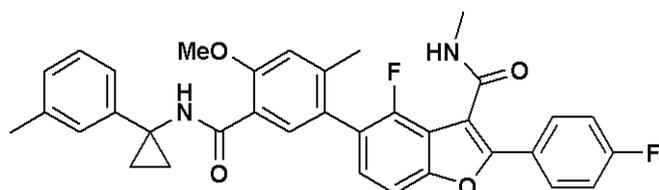


2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 20, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Sunfire Prep C18 19 x 100 5um, 画分収集: 8.12 - 8.62分 (220 nmにてUV検出)を用いて精製を行った。得られた物質を、プレパラティブTLC(500 um x 20 x 20 cm プレート, 5%MeOH/ $CH_2Cl_2$ )によりさらに精製した。分析TLC  $R_f$  = 0.44 (5% MeOH/ $CH_2Cl_2$ )。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.54, 1H), 7.59 (d, J = 1.22, 1H), 7.56 (t, J = 7.78, 1H), 7.34 (dd, J = 8.50, 1.83, 1H), 7.32 (d, J = 5.19, 1H), 7.28 (見かけ上のt, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.63, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。HPLCメソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 564.27, HPLC 保持時間 = 1.518分。分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeCN-95% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 95%MeCN-5% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 2.83分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 3.65分。分析HPLCメソッド：溶媒A = 5%MeOH-95% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 溶媒B = 95%MeOH-5% $H_2O$ -10 mM  $NH_4HCO_3$ , 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 um, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 13.04分。

## 【 0 5 4 9 】

## 【化 4 2 3】



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

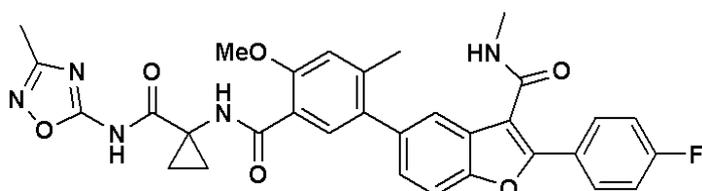
島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド：溶媒A = 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA, 溶媒B = 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Sunfire Prep C18 19 x 100 5um, 画分収集: 9.77 - 10.40分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.96 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.54, 1H), 7.58 (d, J = 1.83, 1H), 7.31 (dd, J = 8.24, 1.83, 1H), 7.26 (見かけ上のt, 2H), 7.17 (t, J = 7.63, 1H), 7.12 (sと重なったd, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.32, 1H), 6.99 (d, J = 7.32, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s,

3H), 1.35 (ブロードのm, 2H), 1.34 (ブロードのm, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+H)<sup>+</sup> = 563.27, HPLC 保持時間 = 1.962分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.30分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 9.32分. 分析HPLC  
メソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 12.78分.

10

【0550】

【化424】



20

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

島津-VP プレパラティブ逆相HPLCにより、分離メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 10分, 停止時間 = 12分, 流速 = 25 mL/分, カラム: Sunfire Prep C18 19 x 100 5μm, 画分収集: 7.07 - 7.87分 (220 nmにてUV検出)を用いて、精製を行った。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.74 (s, 1H), 8.48 (q, J = 4.78, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (sと重なったd, 1H), 7.50 (d, J = 1.53, 1H), 7.41 (t, J = 9.00, 2H), 7.33 (dd, J = 8.39, 1.68, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.78, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.23 (m, 2H). LC/MSは、島津-VP装置 (220 nmにてUV検出) およびWaters Micromassを用いて、実施した。 HPLC メソッド: 溶媒A = 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 0, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 2分, 停止時間 = 3分, 流速 = 5 ml/分, カラム: Phenomenex-Luna, 3.0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z (M+Na)<sup>+</sup> = 620.22, HPLC 保持時間 = 1.668分. 分析HPLCは、島津-VP装置 (220 nmおよび254 nmにてUV検出) を用いることにより実施した。 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeCN-95% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 溶媒B = 95% MeCN-5% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Sunfire C18, 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 6.33分; カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 5.18分. 分析HPLCメソッド: 溶媒A = 5% MeOH-95% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 溶媒B = 95% MeOH-5% H<sub>2</sub>O-10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 開始%B = 50, 最終%B = 100, グラジエント時間 = 15分, 停止時間 = 18分, 流速 = 1 ml/分, カラム: Xbridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm, 保持時間 = 8.65分.

30

40

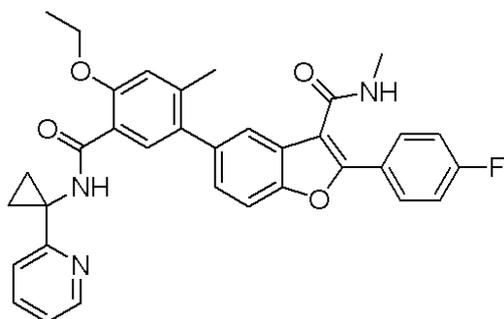
【0551】

2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドについて記載されたものと同様の方法において、プレパラティブHPLC、分析HPLCおよびLCMSについて同一の条件を用いて、以下の実施例を合成した。

50

【 0 5 5 2 】

【 化 4 2 5 】



10

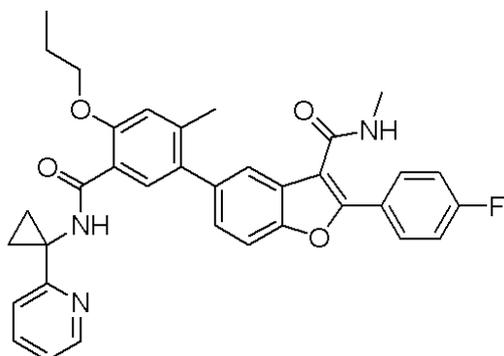
5-(4-エトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.28 - 1.35 (m, 2 H), 1.53 (t, J=6.86 Hz, 3 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 4.29 (q, J=6.86 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.14 - 7.28 (m, 4 H), 7.53 - 7.63 (m, 4 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.51 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H). LCMS m/z 564.6 (M + H), 保持時間 = 2.676分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.536分, 99.6% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.754分, 96.9% 純度.

20

【 0 5 5 3 】

【 化 4 2 6 】



30

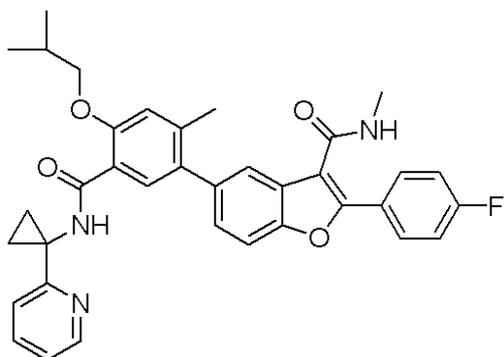
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-4-プロポキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.10 (t, J=7.40 Hz, 3 H), 1.27 - 1.34 (m, 2 H), 1.64 - 1.70 (m, 2 H), 1.90 - 2.00 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 4.20 (t, J=6.53 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.52 - 7.60 (m, 3 H), 7.61 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 2 H), 8.49 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS m/z 578.6 (M + H), 保持時間 = 2.838分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.074分, 99.8% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.011分, 99.4% 純度.

40

【 0 5 5 4 】

## 【化 4 2 7】



10

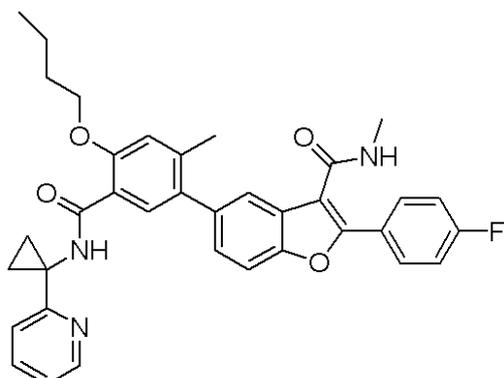
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-イソブトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.10 (d,  $J=6.78$  Hz, 6 H), 1.24 - 1.33 (m, 2 H), 1.64 - 1.71 (m, 2 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 4.03 (d,  $J=6.27$  Hz, 2 H), 7.03 - 7.12 (m, 2 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.50 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.54 - 7.66 (m, 4 H), 7.95 (s, 1 H), 8.10 - 8.22 (m, 2 H), 8.43 (d,  $J=4.02$  Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  592.6 (M + H), 保持時間 = 2.991分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.511分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.194分, 99.4% 純度.

20

## 【 0 5 5 5】

## 【化 4 2 8】



30

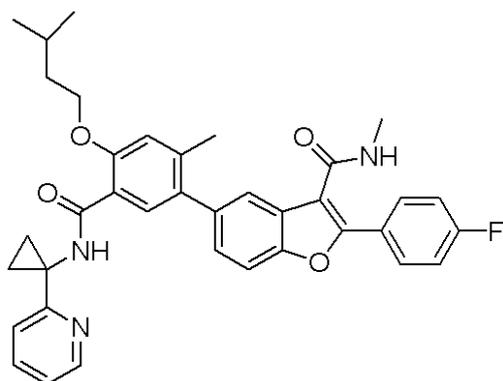
5-(4-ブトキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.00 (t,  $J=7.40$  Hz, 3 H), 1.27 - 1.37 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.64 - 1.71 (m, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 4.24 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.14 - 7.30 (m, 4 H), 7.51 - 7.64 (m, 4 H), 7.71 (td,  $J=7.78, 1.76$  Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 2 H), 8.51 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  592.5 (M + H), 保持時間 = 2.940分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.291分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.116分, 100% 純度.

40

## 【 0 5 5 6】

## 【化 4 2 9】



10

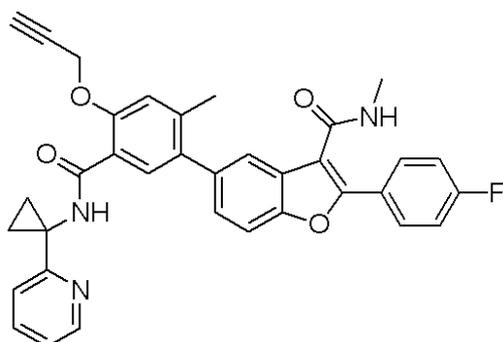
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(イソペンチルオキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.00 (d,  $J=6.53$  Hz, 6 H), 1.24 - 1.32 (m, 2 H), 1.64 - 1.70 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 4.27 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 7.06 - 7.12 (m, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.48 - 7.59 (m, 3 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.42 - 8.47 (m, 1 H), 8.62 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  606.6 (M + H), 保持時間 = 3.085分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.664分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.283分, 100% 純度.

20

## 【 0 5 5 7】

## 【化 4 3 0】



30

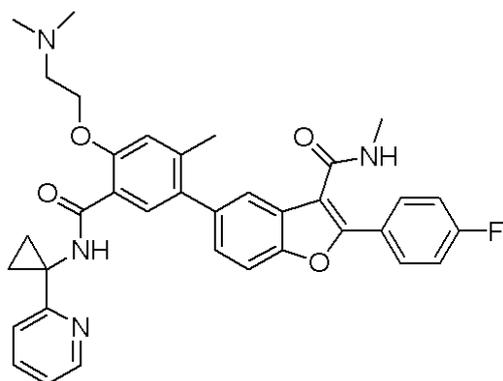
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-4-(プロパ-2-イニルオキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.28 (q,  $J=4.02$  Hz, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.89 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 3.19 (t,  $J=2.38$  Hz, 1 H), 5.00 (d,  $J=2.51$  Hz, 2 H), 7.00 (ddd,  $J=7.15, 4.77, 1.38$  Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.46 - 7.59 (m, 4 H), 7.63 (d,  $J=1.00$  Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 2 H), 8.35 - 8.41 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  574.5 (M + H), 保持時間 = 2.625分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.381分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.309分, 98.4% 純度.

40

## 【 0 5 5 8】

## 【化 4 3 1】



10

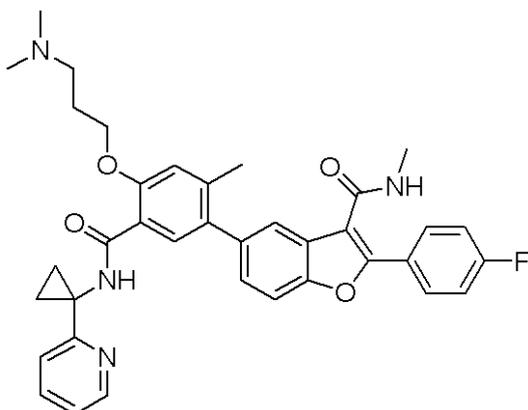
5-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.34 - 1.38 (m, 2 H), 1.60 - 1.66 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 2.91 (s, 6 H), 3.64 (t,  $J=5.02$  Hz, 2 H), 4.64 (t,  $J=5.02$  Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 4 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 3 H), 7.89 (br. s., 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 2 H), 8.51 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  607.5 (M + H), 保持時間 = 1.952分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.690分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.743分, 99.6% 純度.

20

## 【 0 5 5 9 】

## 【化 4 3 2】



30

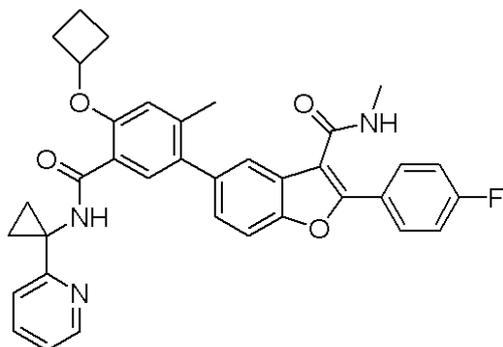
5-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.31 - 1.37 (m, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.35 (t,  $J=6.02$  Hz, 2 H), 2.76 (s, 6 H), 2.88 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 3.35 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 4.33 (t,  $J=5.77$  Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 4 H), 7.52 - 7.65 (m, 4 H), 7.67 (s, 1 H), 7.80 (td,  $J=7.72, 1.63$  Hz, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 2 H), 8.51 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  621.6 (M + H), 保持時間 = 2.048分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.911分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.653分, 100% 純度.

40

## 【 0 5 6 0 】

## 【化 4 3 3】



10

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

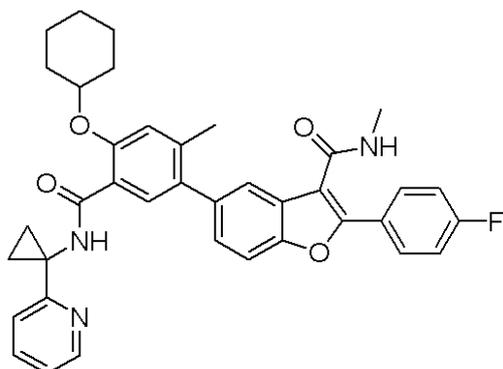
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.27 - 1.36 (m, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 1.75 - 1.81 (m, 1 H), 1.92 (d,  $J=10.04$  Hz, 1 H), 2.23 - 2.36 (m, 5 H), 2.51 - 2.64 (m, 2 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 4.92 (t,  $J=7.28$  Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.13 (ddd,  $J=7.47, 4.96, 1.13$  Hz, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.51 - 7.63 (m, 4 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.10 - 8.20 (m, 2 H), 8.48 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  590.5 (M + H), 保持時間 = 2.823分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.996分, 91.3% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.0

20

13分, 91.7% 純度.

## 【 0 5 6 1】

## 【化 4 3 4】



30

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

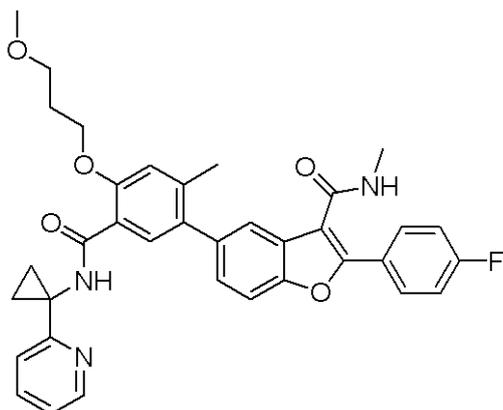
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.26 - 1.34 (m, 2 H), 1.33 - 1.55 (m, 3 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.70 (m, 4 H), 1.76 - 1.87 (m, 2 H), 2.06 - 2.18 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 4.65 (t,  $J=3.89$  Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.17 - 7.31 (m, 3 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 8.10 - 8.20 (m, 2 H), 8.46 (d,  $J=4.02$  Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  618.6 (M + H), 保持時間 = 3.070分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.723

40

分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.421分, 99.8% 純度.

## 【 0 5 6 2】

## 【化 4 3 5】



10

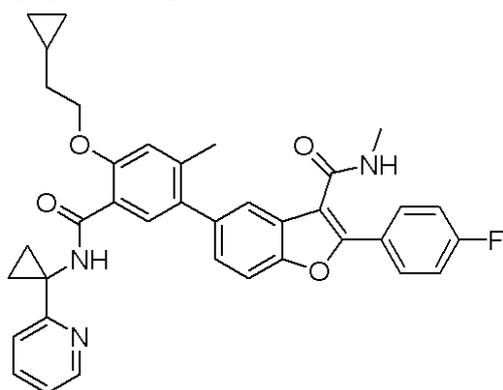
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(3-メトキシプロポキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.24 - 1.32 (m, 2 H), 1.64 - 1.69 (m, 2 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 4.31 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 7.00 (ddd, J=7.40, 4.77, 1.13 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H), 7.62 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 2 H), 8.38 (dd, J=4.77, 1.00 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H). LCMS m/z 608.5 (M + H), 保持時間 = 2.625分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.536分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.788分, 99.2% 純度.

20

## 【 0 5 6 3】

## 【化 4 3 6】



30

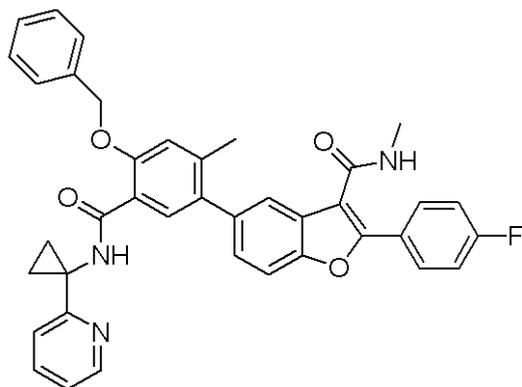
5-(4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 0.13 - 0.20 (m, 2 H), 0.45 - 0.54 (m, 2 H), 0.89 (s, 1 H), 1.28 - 1.34 (m, 2 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.83 (q, J=6.69 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.30 (t, J=6.65 Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.13 - 7.30 (m, 4 H), 7.53 - 7.64 (m, 4 H), 7.70 (td, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 2 H), 8.50 (d, J=5.02 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H). LCMS m/z 604.5 (M + H), 保持時間 = 2.948分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.483分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.218分, 100% 純度.

40

## 【 0 5 6 4】

## 【化 4 3 7】



10

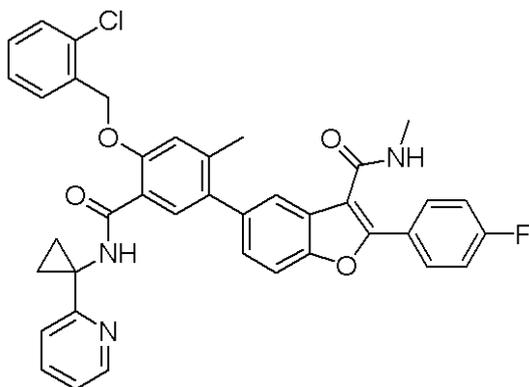
5-(4-(ベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.07 - 1.16 (m, 2 H), 1.52 - 1.60 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 5.32 (s, 2 H), 7.08 (ddd,  $J=7.40, 4.89, 1.25$  Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 4 H), 7.31 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 5 H), 7.63 (d,  $J=1.25$  Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 2 H), 8.43 (d,  $J=5.02$  Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  626.5 (M + H), 保持時間 = 2.896分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.369分, 100% 純度および (XBridge P 20  
henyl C18) 保持時間 = 12.173分, 100% 純度.

20

## 【 0 5 6 5】

## 【化 4 3 8】



30

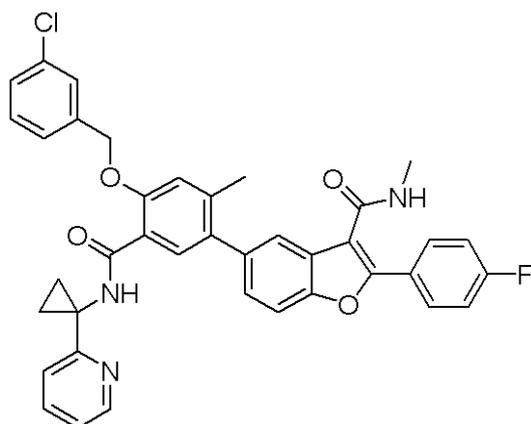
5-(4-(2-クロロベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.05 - 1.18 (m, 2 H), 1.51 - 1.61 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.89 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 5.34 - 5.52 (m, 2 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 (dd,  $J=8.53, 1.76$  Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.41 - 7.60 (m, 5 H), 7.64 (d,  $J=1.25$  Hz, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 2 H), 8.40 (d,  $J=4.02$  Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  6  
60.5 (M), 663.4 (M + 3H), 保持時間 = 3.028分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.76  
4分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.324分, 99.7% 純度.

40

## 【 0 5 6 6】

## 【化 4 3 9】



10

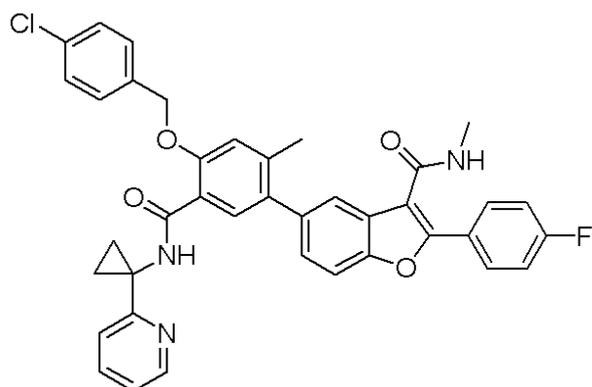
5-(4-(3-クロロベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.17 - 1.24 (m, 2 H), 1.57 - 1.63 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.46 - 7.59 (m, 4 H), 7.60 - 7.69 (m, 3 H), 7.89 (s, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H). LC MS  $m/z$  660.5 (M), 663.5 (M + 3H), 保持時間 = 3.023分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.546分, 97.9% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.308分, 97.4% 純度.

20

## 【 0 5 6 7】

## 【化 4 4 0】



30

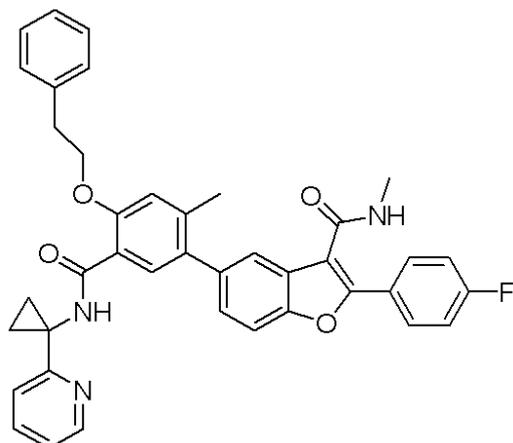
5-(4-(4-クロロベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.15 - 1.21 (m, 2 H), 1.55 - 1.63 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 5.32 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 4 H), 7.38 - 7.44 (m, 2 H), 7.51 - 7.60 (m, 5 H), 7.62 (d,  $J=1.25$  Hz, 1 H), 7.67 (td,  $J=7.78, 1.76$  Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 8.50 (d,  $J=4.27$  Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  660.5 (M), 663.5 (M + 3H), 保持時間 = 3.046分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.679分, 97.9% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.268分, 97.5% 純度.

40

## 【 0 5 6 8】

## 【化 4 4 1】



10

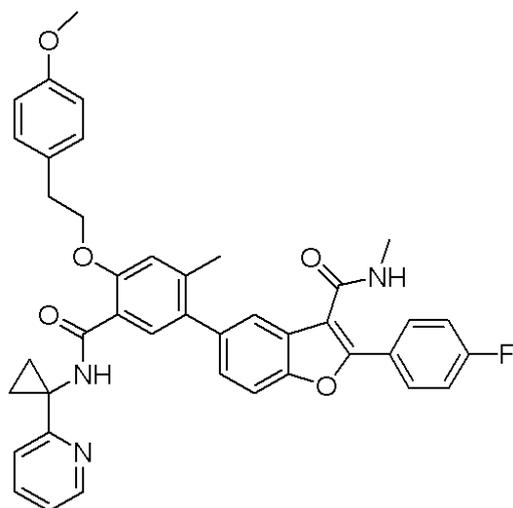
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-4-フェネトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.12 - 1.18 (m, 2 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.87 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 3.23 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 4.51 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 7.05 - 7.14 (m, 3 H), 7.16 - 7.26 (m, 5 H), 7.29 (d,  $J=7.03$  Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 4 H), 7.94 (s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.43 - 8.47 (m, 1 H). LCMS  $m/z$  640.6 (M + H), 保持時間 = 2.996分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.448分, 99.7% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.341分, 98.2% 純度.

20

## 【 0 5 6 9 】

## 【化 4 4 2】



30

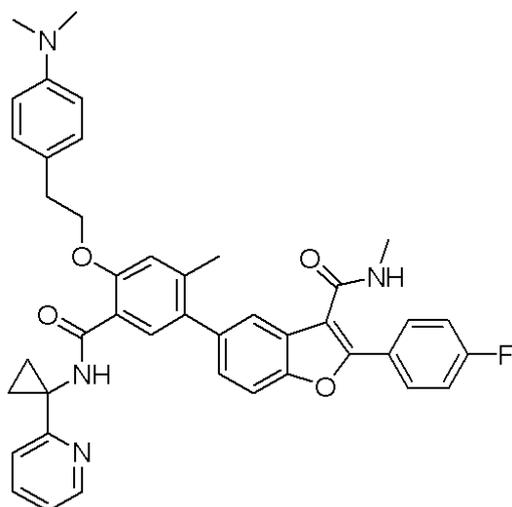
2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(4-メトキシフェネトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.14 - 1.23 (m, 2 H), 1.61 - 1.67 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.87 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 3.16 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 4.47 (t,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 6.70 - 6.77 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.13 (dd,  $J=7.03$ , 5.52 Hz, 1 H), 7.16 - 7.26 (m, 5 H), 7.39 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.51 - 7.68 (m, 4 H), 7.94 (s, 1 H), 8.08 - 8.19 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.49 (d, 1 H). LCMS  $m/z$  670.6 (M + H), 保持時間 = 2.965分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.329分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.301分, 98.7% 純度.

40

## 【 0 5 7 0 】

## 【化 4 4 3】



10

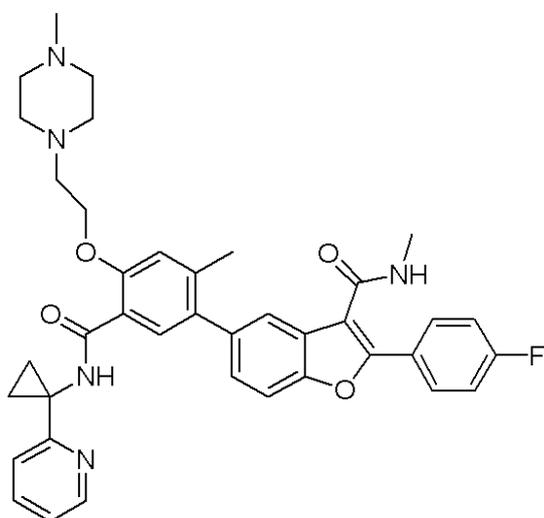
5-(4-(4-(ジメチルアミノ)フェネトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.08 - 1.18 (m, 2 H), 1.58 - 1.65 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.78 (s, 6 H), 2.88 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 3.10 (t,  $J=6.27$  Hz, 2 H), 4.45 (t,  $J=6.40$  Hz, 2 H), 6.55 (d,  $J=8.78$  Hz, 2 H), 7.00 (ddd,  $J=7.53$ , 4.77, 1.00 Hz, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 3 H), 7.17 - 7.34 (m, 4 H), 7.49 (td,  $J=7.72$ , 1.88 Hz, 1 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 7.61 (d,  $J=1.26$  Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.11 - 8.20 (m, 2 H), 8.31 (s, 1 H), 8.36 - 8.41 (m, 1 H). LCMS  $m/z$  683.6 (M + H), 保持時間 = 2.303分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.475分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.563分, 97.9% 純度.

20

## 【 0 5 7 1 】

## 【化 4 4 4】



30

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.39 - 1.48 (m, 2 H), 1.62 - 1.69 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 3.35 - 3.45 (m, 4 H), 3.45 - 3.56 (m, 6 H), 4.53 (t,  $J=4.77$  Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 3 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H), 7.92 - 8.02 (m, 1 H), 8.06 - 8.17 (m, 2 H), 8.61 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H). LCMS  $m/z$

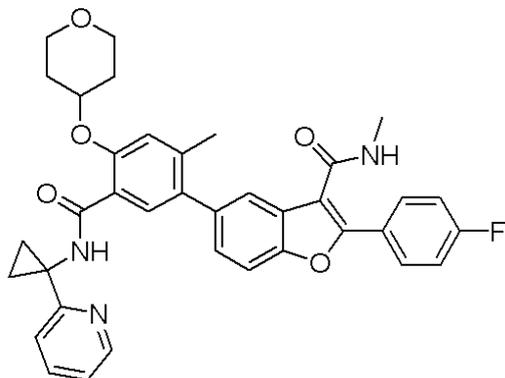
40

50

z 662.6 (M + H), 保持時間 = 1.983分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.590分, 99.5% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.491分, 99.1% 純度.

【 0 5 7 2 】

【 化 4 4 5 】



10

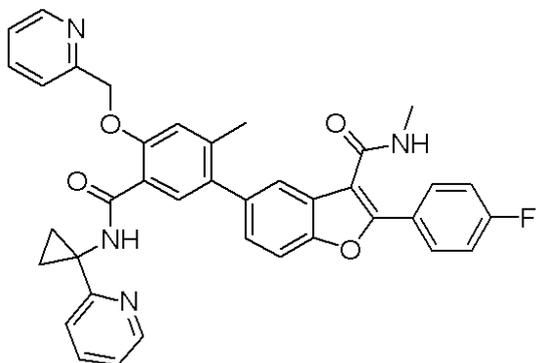
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.25 - 1.35 (m, 2 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.76 - 1.90 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.49 - 3.57 (m, 2 H), 3.93 (ddd, J=11.80, 4.52, 4.27 Hz, 2 H), 4.84 (ddd, J=8.47, 4.52, 4.33 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 3 H), 7.62 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 8.37 - 8.43 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H). LCMS m/z 620.6 (M + H), 保持時間 = 2.570分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.425分, 99.3% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.581分, 99.4% 純度.

20

【 0 5 7 3 】

【 化 4 4 6 】



30

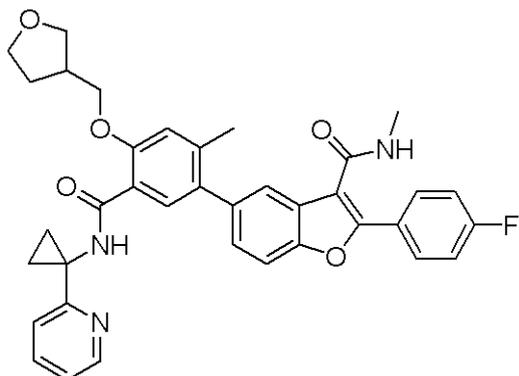
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.24 - 1.32 (m, 2 H), 1.64 - 1.71 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 5.45 (s, 2 H), 6.93 - 7.02 (m, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 5 H), 7.41 - 7.52 (m, 3 H), 7.57 (d, J=8.53 Hz, 2 H), 7.64 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.76 (td, J=7.65, 1.76 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.12 - 8.21 (m, 2 H), 8.33 - 8.41 (m, 1 H), 8.55 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 9.58 (s, 1 H). LCMS m/z 627.5 (M + H), 保持時間 = 2.368分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.703分, 99.7% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.521分, 99.7% 純度.

40

【 0 5 7 4 】

## 【化 4 4 7】



10

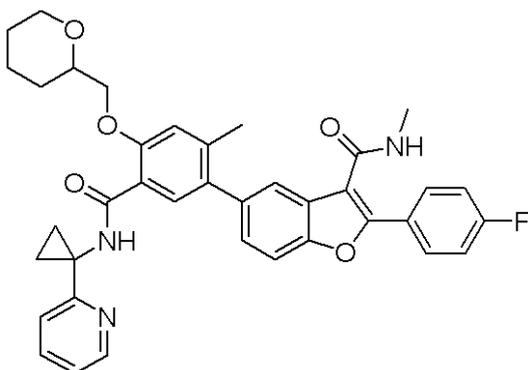
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.23 - 1.33 (m, 2 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 1.76 - 1.85 (m, 1 H), 2.07 - 2.17 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.78 - 2.86 (m, 1 H), 2.88 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 3.73 - 3.88 (m, 3 H), 4.16 - 4.24 (m, 2 H), 7.00 (ddd, J=7.40, 4.77, 1.13 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.45 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.51 - 7.66 (m, 4 H), 7.95 (s, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 2 H), 8.39 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H). LCMS m/z 620.6 (M + H), 保持時間 = 2.850分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.376分, 99.1% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.673分, 98.7% 純度.

20

## 【 0 5 7 5】

## 【化 4 4 8】



30

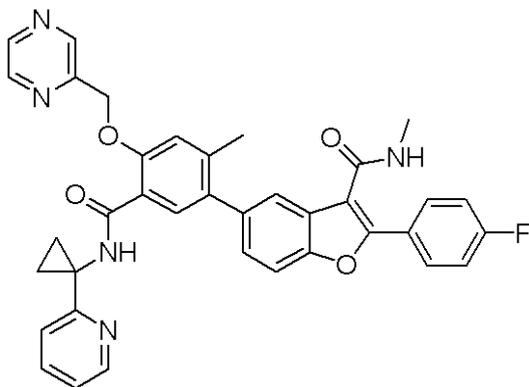
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF) ppm 1.27 (m, 2 H), 1.48 (m, 4 H), 1.67 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.89 (d, J=5 Hz, 3 H), 3.40 (d, J=3 Hz, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.90 (d, J=11 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J=10, 7 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.23 (m, 3 H), 7.53 (m, 4 H), 7.62 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.16 (m, 2 H), 8.40 (m, 1 H), 9.02 (s, 1 H). LCMS m/z 634.6 (M + H), 保持時間 = 2.876分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.981分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.164分, 100% 純度.

40

## 【 0 5 7 6】

## 【化 4 4 9】



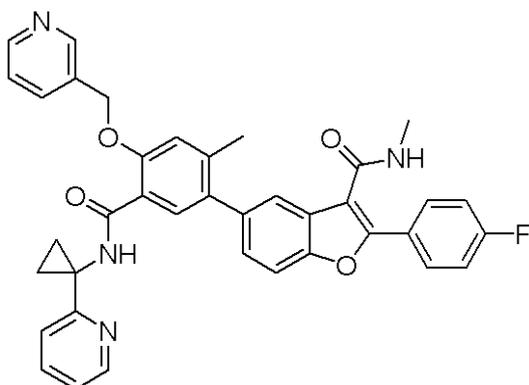
10

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-4-(ピラジン-2-イルメトキシ)-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.24 - 1.32 (m, 2 H), 1.64 - 1.70 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.89 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 5.52 (s, 2 H), 6.97 (ddd,  $J=6.84, 4.96, 1.51$  Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 3 H), 7.28 (dd,  $J=8.53, 1.76$  Hz, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 7.52 - 7.61 (m, 2 H), 7.64 (d,  $J=1.25$  Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 2 H), 8.33 - 8.41 (m, 1 H), 8.52 - 8.60 (m, 2 H), 8.81 (d,  $J=1.26$  Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  628.6 (M + H), 保持時間 = 2.462分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.028分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.429分, 100% 純度.

20

## 【 0 5 7 7】

## 【化 4 5 0】



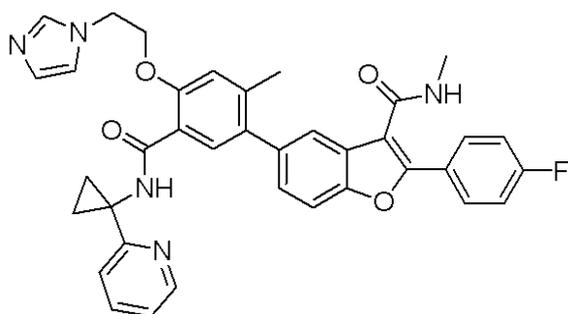
30

2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.26 - 1.36 (m, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.87 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 5.51 (s, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.55 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.75 - 7.85 (m, 3 H), 7.99 (td,  $J=7.78, 1.76$  Hz, 1 H), 8.06 - 8.14 (m, 2 H), 8.50 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 8.62 (d,  $J=4.52$  Hz, 1 H), 8.77 - 8.84 (m, 1 H), 8.96 - 9.07 (m, 2 H). LCMS  $m/z$  627.5 (M + H), 保持時間 = 2.062分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.808分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.143分, 99.5% 純度.

40

## 【 0 5 7 8】

## 【化 4 5 1】



10

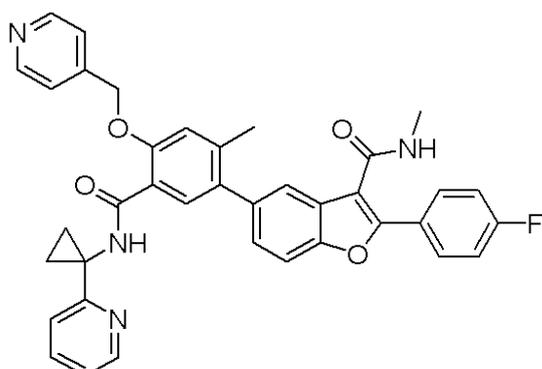
5-(4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.24 - 1.32 (m, 2 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H), 4.61 (t,  $J=4.64$  Hz, 2 H), 4.78 (t,  $J=4.52$  Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 4 H), 7.44 (s, 1 H), 7.48 - 7.69 (m, 5 H), 7.71 - 7.81 (m, 2 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H), 8.49 (d,  $J=4.02$  Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  630.5 (M + H), 保持時間 = 2.015分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.895分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.013分, 100% 純度.

20

## 【 0 5 7 9】

## 【化 4 5 2】



30

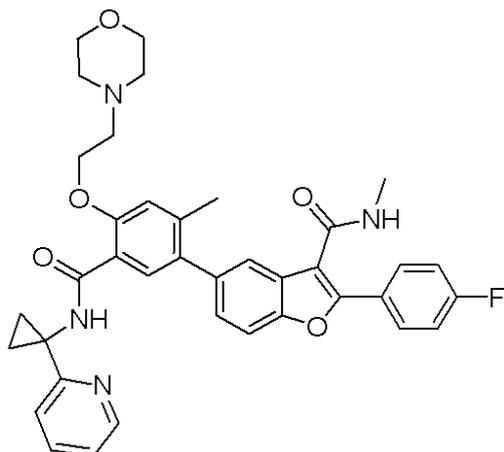
2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.58 - 1.65 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 5.60 (s, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.48 (td,  $J=6.53, 1.00$  Hz, 1 H), 7.55 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.85 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 7.96 - 8.06 (m, 3 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H), 8.63 (d,  $J=4.52$  Hz, 1 H), 8.85 (d,  $J=6.53$  Hz, 2 H), 9.14 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  627.5 (M + H), 保持時間 = 2.030分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 5.740分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.278分, 100% 純度.

40

## 【 0 5 8 0】

## 【化 4 5 3】



10

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) ppm 1.43 - 1.55 (m, 2 H), 1.65 - 1.72 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.88 (d,  $J=4.77$  Hz, 3 H), 3.37 (br. s., 4 H), 3.68 (t,  $J=4.89$  Hz, 2 H), 3.81 (br. s., 4 H), 4.66 (t,  $J=4.77$  Hz, 2 H), 7.12 - 7.32 (m, 4 H), 7.50 (td,  $J=6.53, 1.00$  Hz, 1 H), 7.56 (d,  $J=8.53$  Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J=1.25$  Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.78 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H), 8.02 - 8.16 (m, 3 H), 8.60 - 8.70 (m, 1 H), 9.26 (s, 1 H). LCMS  $m/z$  649.5 (M + H), 保持時間 = 2.112分. HPLC (Sun fire C18) 保持時間 = 9.464分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 15.487分, 99.9% 純度.

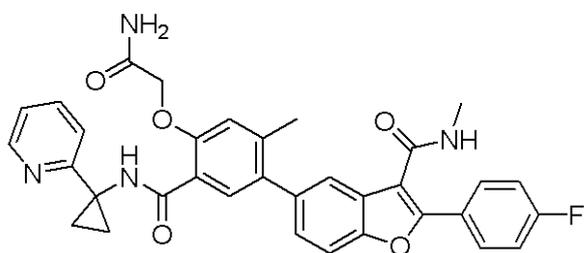
20

## 【0 5 8 1】

4'エーテル結合アナログ (linked analog) の合成のための別のアプローチは、4'-フェノール-ベンゾフランを、アルキルプロミドおよび過剰量の炭酸セシウム / DMFを用いて処置することである。この経路を以下に示す。

## 【0 5 8 2】

## 【化 4 5 4】



30

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

密閉チューブに、DMF(2 mL)、2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド(40.2 mg, 0.075 mmol)、2-プロモアセトアミド(31.0 mg, 0.225 mmol)および炭酸セシウム(98 mg, 0.300 mmol)を加えた。該チューブを密閉し、該混合液を85で終夜加熱した。該反応混合液を室温まで冷却し、メタノール(2mL)で希釈し、該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、メタノール/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%メタノール/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%メタノール/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Phenomenex-Luna 10  $\mu\text{m}$  C18 30x100 mm カラムで、12分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 40 mL/分ならびに10分のホールドにて、精製した。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu\text{m}$  C18

40

50

, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%TFA (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。34.5mgのTFA塩の5-(4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た(77.0%収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.75 - 1.88 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 3 H), 7.56 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.76 - 7.88 (m, 3 H), 7.91 - 8.00 (m, 2 H), 8.43 (td, J=7.97, 1.63 Hz, 1 H), 8.56 - 8.63 (m, 1 H). LCMS m/z 593.5 (M + H), 保持時間 = 2.232分, 100% 純度. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.306分, 99.5% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 9.889分, 99.1% 純度.

10

20

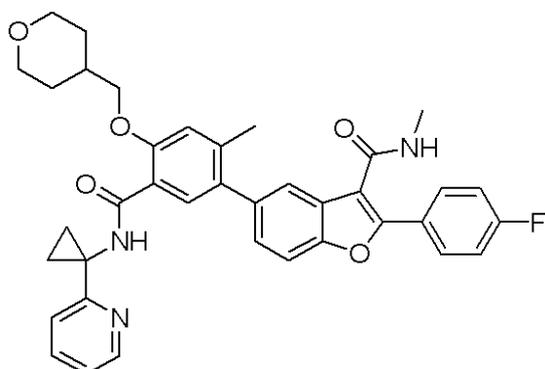
## 【0583】

5-(4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドについて記載されたものと同様の方法において、プレパラティブHPLC、分析HPLCおよびLCMSについて同一の条件を用いて、以下の実施例を合成した。

## 【0584】

## 【化455】

30



2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-(2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)フェニル)ベンゾフラン-3-カルボキサミド

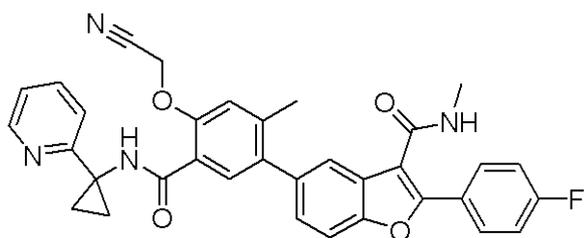
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.27 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 - 1.55 (m, 2 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 1.75 - 1.80 (m, 2 H), 2.21 (d, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.92 (dd, J=11.29, 3.01 Hz, 2 H), 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.13 - 7.29 (m, 4 H), 7.47 - 7.64 (m, 4 H), 7.70 (t, J=7.65 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.08 - 8.19 (m, 2 H), 8.50 (d, J=4.52 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H). LCMS m/z 634.5 (M + H), 保持時間 = 2.650分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.225分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.039分, 99.5% 純度.

50

【 0 5 8 5 】

【 化 4 5 6 】

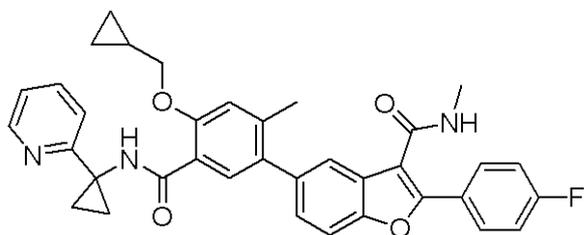


5-(4-(シアノメトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.29 - 1.35 (m, 2 H), 1.62 - 1.67 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.22 (t, J=8.91 Hz, 2 H), 7.28 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.58 (d, J=8.28 Hz, 2 H), 7.63 - 7.69 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.10 - 8.18 (m, 2 H), 8.40 - 8.49 (m, 2 H). LCMS m/z 575.5 (M + H), 保持時間 = 2.475 分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.165分, 98.8% 純度および(XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.124分, 98.7% 純度.

【 0 5 8 6 】

【 化 4 5 7 】

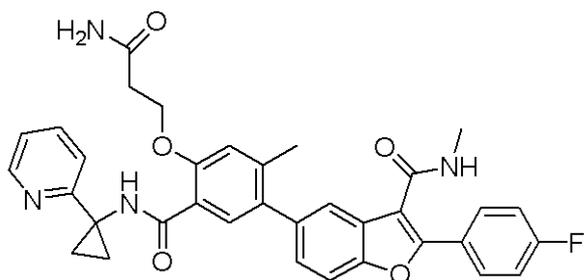


5-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 0.39 - 0.49 (m, 2 H), 0.62 - 0.71 (m, 2 H), 1.27 - 1.37 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 1 H), 1.64 - 1.70 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.08 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 7.14 - 7.28 (m, 4 H), 7.52 - 7.65 (m, 4 H), 7.71 (dd, J=7.53, 1.51 Hz, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 8.52 (d, J=4.77 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H). LCMS m/z 590.6 (M + H), 保持時間 = 2.841分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 8.029分, 100% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 12.101分, 100% 純度.

【 0 5 8 7 】

【 化 4 5 8 】



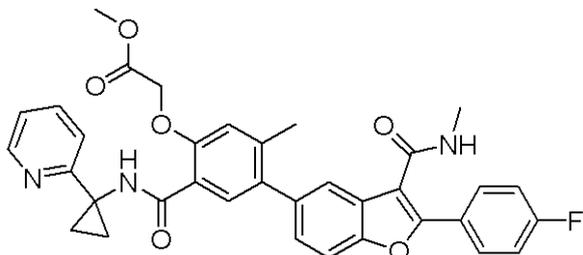
5-(4-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-2-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d8) ppm 1.34 - 1.41 (m, 2 H), 1.61 - 1.66 (m, 2 H), 2. 50

29 (s, 3 H), 2.73 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 2.89 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.45 (t, J=5.77 Hz, 2 H), 6.56 (br. s., 1 H), 7.02 (br. s., 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.52 - 7.63 (m, 4 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.10 - 8.20 (m, 2 H), 8.47 - 8.55 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H). LCMS m/z 607.6 (M + H), 保持時間 = 2.308分. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 6.441分, 96.7% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 10.639分, 98.8% 純度.

【 0 5 8 8 】

【 化 4 5 9 】



10

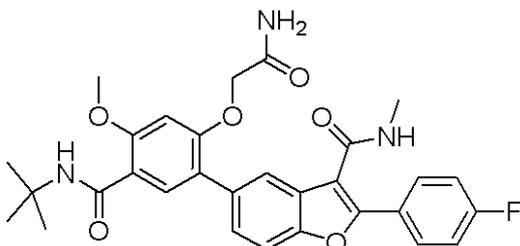
メチル 2-(4-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-5-メチル-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェノキシ)アセテート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d8) ppm 1.32 - 1.40 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 (d, J=4.52 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.95 (s, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.31 (m, 3 H), 7.47 - 7.67 (m, 5 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H), 8.10 - 8.20 (m, 2 H), 8.45 (d, J=4.02 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H). LCMS m/z 608.5 (M + H), 保持時間 = 2.507分, 98.6% 純度. HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 7.203分, 99.1% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 11.494分, 97.1% 純度.

20

【 0 5 8 9 】

【 化 4 6 0 】



30

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

25mLのフラスコに、4-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ安息香酸(49.2 mg, 0.1 mmol)、DMF(2 mL)、N-エチル-N-ジイソプロピルプロパン-2-アミン(0.069 mL, 0.396 mmol)、2-メチルプロパン-2-アミン(18 mg, 26  $\mu$ L, 0.246 mmol)、そして最後にHATU(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V), 151 mg, 0.396 mmol)を加えた。該フラスコをセブタムで密閉し、N<sub>2</sub>下に設置し、室温で終夜撹拌した。該粗生成物を、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire 5  $\mu$ m C18 19 x 150mm カラムで、22分にわたる20-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに8分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、28.3mg(52%収率)の5-(2-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-4-メトキシ-5-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを黄色の粉末として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC/Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度に

40

50

て、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸 (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Phenomenex Gemini C18 3.0  $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム (1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95% HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードの水), (A = 95% HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5% HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.43 (s, 9 H), 2.91 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 6.43 (br. s., 1 H), 6.71 - 6.77 (m, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.21 (t, J=8.78 Hz, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.52 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 2 H), 8.19 (s, 1 H). LCMS 保持時間 = 2.976分, m/z 548.2 (M + H), 98.3% 純度. HPLC 保持時間 = 9.088分 (Sunfire C18), 99.0% 純度および 11.588分 (Gemini C18), 99.4% 純度.

10

20

【0590】

【化461】



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

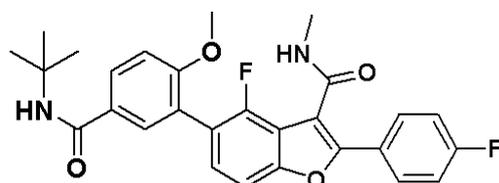
小さな密閉チューブに、4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イルトリフルオロメタンスルホネート(64.5 mg, 0.111 mmol)、ジオキサン(6 mL)、水(1.200 mL)、3-ボロノ-4-メトキシ安息香酸(26.1 mg, 0.133 mmol)、炭酸セシウム(54.2 mg, 0.167 mmol)、そして最後に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.6 mg, 2.2  $\mu$ mol)を加えた。該チューブを密閉し、該反応混合液を85 で12時間加熱した。該反応混合液を室温まで冷却し、セライトのプラグに押し通し、窒素気流下においてエバポレートして暗色の油状物を得た。該残渣を15mLの氷水でトリチュレートした後、終夜風乾させて、17.2mg(35.4%収率)の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸を白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3  $\mu$ m C18, 2 x 50mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90% HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードの水), (A = 90% HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10% HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。 LCMS 保持時間 = 2.770分, m/z 438.3 (M + H), 93% 純度.

30

40

【0591】

【化462】



50

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

25mLのRBFに、3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシ安息香酸(17.2 mg, 0.039 mmol)、DMF(1 mL)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.027 mL, 0.157 mmol)、2-メチルプロパン-2-アミン(0.012 mL, 0.118 mmol)、およびHATU、(2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V))(59.8 mg, 0.157 mmol)を加えた。該混合液を、終夜、窒素下において室温で撹拌した。該粗反応液を2 mLのアセトニトリルで希釈し、島津プレパラティブHPLCを用いて、アセトニトリル/水/トリフルオロ酢酸(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%水/0.1%トリフルオロ酢酸であって、溶媒Bは10%水/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を用いて、Waters Sunfire C18 19x150 mm カラムで、20分にわたる30-100%Bのグラジエントおよび流速 25 mL/分ならびに7分のホールドにて、精製した。溶媒を除去して、15.7mg(80%収率)の5-(5-(tert-ブチルカルバモイル)-2-メトキシフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミドを白色の固形物として得た。LC/MSデータは、島津分析用LC /Micromass Platform LC (ESI+) (220nmにて)において、以下の一連の条件を用いて得た: Phenomenex Luna 3 $\mu$ m C18, 2 x 50 mm カラム、ならびに、0.8 mL/分の速度にて、4分で0-100%B(B = 90%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードの水), (A = 90%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/10%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエントおよび1分のホールド。HPLC純度は、島津分析用LC (254nmおよび256nmにて)を用いて、Waters Sunfire C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150mm カラムで、水/アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸(1 mL/分の速度にて、10分で10-100%B(B = 95%HPLCグレードのアセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/0.1%トリフルオロ酢酸/5%HPLCグレードのアセトニトリル)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、決定した。その後、該HPLC純度を、島津分析用LCを用いて、Waters XBridge Phenyl C18 3.5 $\mu$ m 4.6 x 150 mm カラムで、水/メタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム(1 mL/分の速度にて、10分で0-100%B(B = 95%HPLCグレードのメタノール/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードの水), (A = 95%HPLCグレードの水/10mM 炭酸水素アンモニウム/5%HPLCグレードのメタノール)のグラジエント、および10分のホールド)を用いて、直交溶媒系およびカラムで確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-d<sub>8</sub>) ppm 1.42 (s, 9 H), 2.87 (d, J=4.77 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 6.92 (s, 1 H), 7.06 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 3 H), 7.39 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 7.87 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1 H), 8.03 - 8.12 (m, 2 H). LCMS m/z 493.4 (M + H), 保持時間 = 3.281分。HPLC (Sunfire C18) 保持時間 = 14.257分, 98.7% 純度および (XBridge Phenyl C18) 保持時間 = 14.852分, 98.8% 純度。

10

20

30

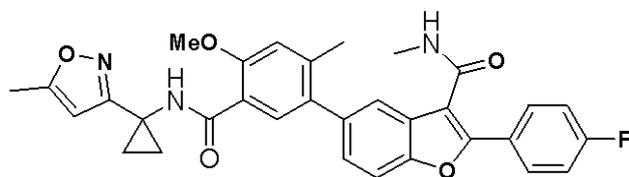
【0592】

以下の製法は、本明細書に記載の方法を利用する。

【0593】

【化463】

40



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

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.46mmol, 1当量)、1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)シクロプロパンアミン(0.074g, 0.5mmol, 1.1当量)、HOBT(0.094g, 0.69mmol, 1.5

50

当量)、EDC.HCl(0.0.13g, 0.69mmol, 1.5当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.19ml, 1.3 mmol, 3.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブTLC(溶出液 ヘキサン:酢酸エチル 1:1, 300ml)により精製した。収量 : 0.1 g (39.22%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.39-1.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.380-2.382 (d, 3H, J=0.8Hz), 2.96 (s, 3H, ), 4.05, (s, 3H), 6.05 (d, 1H, J=0.8Hz), 7.12 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.58-7.59 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.62-7.64 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.81 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H). LCMS: (ES+) m/z = 554.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 2.054, 波長:220nm

10

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :19.86

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :19.86

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

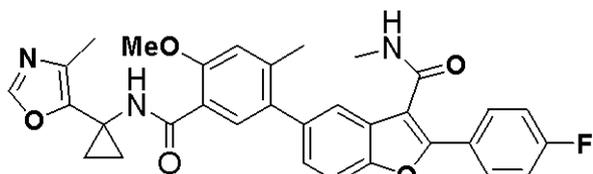
時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.976

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.976

40

## 【化 4 6 4】



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

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.46mmol, 1当量)、1-(4-メチルオキサゾール-5-イル)シクロプロパンアミン(0.06g, 0.46mmol, 1.0当量)、HOBT(0.062g, 0.46mmol, 1.0当量)、EDC.HCl(0.08, 0.46mmol, 1.0当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.19ml, 1.3 mmol, 3.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブTLC(溶出液 ヘキサン:酢酸エチル 1:1, 300ml)により精製した。収量 : 0.020 g (8.3%) .

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.31-1.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.575-7.578 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz), 7.62-7.64 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 7.76 (s, 1H), 7.97-8.0 (m, 3H).

LCMS: (ES+)  $m/z = 554.2$  (M+H) $^+$

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7  $\mu\text{m}$ )

M相 A : 2%MeCN-98% $\text{H}_2\text{O}$ -10mM  $\text{NH}_4\text{COOH}$

M相 B : 98%MeCN-2% $\text{H}_2\text{O}$ -10mM  $\text{NH}_4\text{COOH}$

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.995, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
1	10
26	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.553

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.553

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)

移動相 B : MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

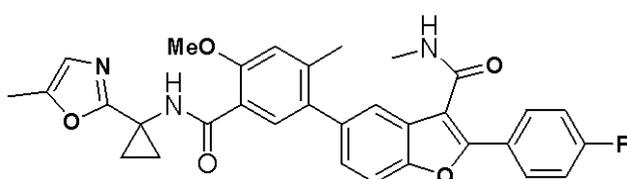
波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.866

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.866

10

【 0 5 9 5 】

【 化 4 6 5 】



20

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

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.46mmol, 1当量)、1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(0.06g, 0.46mmol, 1.0当量)、HOBT(0.062g, 0.46mmol, 1.0当量)、EDC.HCl(0.08, 0.46mmol, 1.0当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.19ml, 1.3 mmol, 3.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、Combiflash カラムクロマトグラフィー(4g フラッシュカラム, CV 4.8ml, 18ml/分, 最大圧力 200psi)により、0.5%メタノール/DCMを用いて、精製した。収量 : 0.030 g (11.76%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.43-1.46 (m, 2H), 1.61-1.65 (m, 2H), 2.29 (d, 3H, J=0.8Hz), 2.37 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.69 (s, 1H, ), 7.14 (s, 1H), 7.28 (見かけ上の t, 2H), 7.34 (dd, 1H, J=1.6, 8.4Hz), 7.59 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.88 (s, 1H), 7.96-8.00 (m, 2H)。LCMS: (ES+) m/z = 554.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 2.043, 波長:220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

2 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.681

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.681

10

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

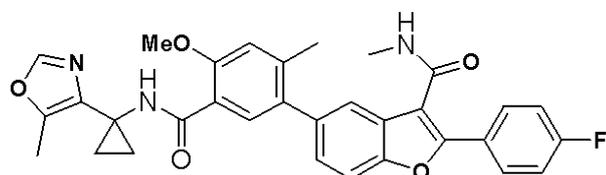
波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.000

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.000

20

【 0 5 9 6 】

【 化 4 6 6 】



30

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

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.46mmol, 1当量)、1-(5-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.06g, 0.46mmol, 1.0当量)、HOBT(0.062g, 0.46mmol, 1.0当量)

、EDC.HCl(0.08, 0.46mmol, 1.0当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.19ml, 1.3 mmol, 3.0当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、Combiflash カラムクロマトグラフィー(4g フラッシュカラム, CV 4.8ml, 18ml/分, 最大圧力 200psi)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製した。収量 : 0.045g (17.6%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.11-1.14 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.82 (d, 3H, J=4.4Hz), 3.95 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J=1.6, 8.4Hz), 7.40 (見かけ上のt, 2H, J=8.8Hz), 7.49 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.46-8.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).

40

50

LCMS: (ES+) m/z = 554.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.931, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
3	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.891

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.891

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.019

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.019

30

40

### 【 0 5 9 7 】

メチル 2-ホルムアミドアセテート (Formamidoacetate)

グリシンメチルエステル塩酸塩(20.0 g, 159 mmol, 1当量))を含むエチルホルメート(10 g, 148 mmol, 9.3当量)溶液に、PTSA(20 mg)を加え、該溶液を沸騰させた。沸騰TEA(17.69 g, 175 mmol, 1.1当量)を滴下し、該反応混合液を終夜還流した。その後、該反応混合液を室温まで冷却した。白色のTEA塩を濾過し、該濾液を濃縮して、薄茶色の液状物を得た。該粗生成物を、シリカゲル(230-400)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として50%EtOAc/ヘキサン~EtOAcを用いて、精製した。収量 : 20 g (85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.7 (s, 3H), 4.04 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)。

50

LCMS: (ES+)  $m/z = 118 (M+H)^+$

ATLANTIS C18 (5.0X4.6-5.0  $\mu$ m)

M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム

M相 B : MeCN

流速 : 5 ml/分

時間	%A	%B
0.0	95.0	5.0
4.0	95.0	5.0
5.5	95.0	5.0
6.0	5.0	95.0
7.0	5.0	95.0

保持時間 分 : 2.115

波長 : 220nm

10

【 0 5 9 8 】

メチルイソチアノアセテート

塩化メチレン中のメチル 2-ホルムアミドアセテート(10.0 g, 85 mmol, 1当量)およびTEA(21.58 g, 213 mmol, 2.5当量)の溶液に、0 にて、 $POCl_3$ (13.06 g, 85 mmol, 1当量)を滴下した。該溶液はすぐに赤色に変化した。 $POCl_3$ を全て添加した後、該反応混合液を室温でさらに1時間攪拌した。該反応混合液に、 $Na_2CO_3$ 溶液をゆっくりと加えた。該反応混合液を30分間攪拌した。有機相を水相から分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、 $K_2CO_3$ で乾燥させた。得られた溶液を濾過し、該濾液を減圧下においてエバポレートして、濃い茶色の油状物を得た。該化合物をさらなる精製は行わずに用いた。収量 : 7.0 g (70%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 3.80 (s, 3H), 4.23 (s, 2H)。

20

【 0 5 9 9 】

メチル 5-メチルオキサゾール (methyloxazole) -4-カルボキシレート

THF中のメチルイソチアノアセテート(7.0 g, 70 mmol, 1当量)およびDBU(10.06 g, 70 mmol, 1当量)の攪拌した混合液を0 まで冷却し、無水酢酸(7.14 g, 70 mmol, 1当量) / THF溶液を15分かけて滴下した。該反応混合液を室温で12時間攪拌した。溶媒をRota-vaporにより除去し、水を加えた。該混合液をEtOAcで抽出した。該粗生成物をシリカゲル(230-400)カラムクロマトグラフィーにより、30%EtOAc/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 6.8 g (98%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ): 2.54 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.69 (s, 1H)。

30

LCMS: (ES+)  $m/z = 142 (M+H)^+$

メソッド: カラム: Chromolith SpeedRod C18 (4.6 x 30) mm, 5ミクロン

M相 A : 10%MeOH-90% $H_2O$ -0.1%TFA

M相 B : 90%MeOH-10% $H_2O$ -0.1%TFA

流速 : 5 ml/分

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

保持時間 分 : 0.629

波長 : 220nm

40

【 0 6 0 0 】

5-メトキシオキサゾール-4-カルボキサミド

圧力チューブ中の $NH_4OH$ (50 mL)およびメチル 5-メチルオキサゾール-4-カルボキシレー

50

ト (7.8 g, 50 mmol, 1当量) の混合液を室温で12時間攪拌した。次いで、該反応混合液に水を加え、DCMで抽出して、該生成物を得た。収量 : 4.1 g (47%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.66 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)。LCMS: (ES+) m/z = 127 (M+H)<sup>+</sup>

メソッド: カラム: Chromolith SpeedRod C18 (4.6 x 30) mm, 5ミクロン

M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

流速 : 5 ml/分

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

保持時間 分 : 0.365

波長 : 220nm

10

### 【 0 6 0 1 】

#### 5-メチルオキサゾール-4-カルボニトリル

5-メトキシオキサゾール-4-カルボキサミド (2.1 g, 16 mmol, 1当量) をピリジン (30 mL) に溶解させ、POCl<sub>3</sub> (3.8 g, 25 mmol, 1.5当量) で処理した。得られたスラリー (茶色の溶液に変化した) を室温で5時間攪拌した。該反応混合液を氷で希釈し、6M HClを用いて水層をpH 3に調節した。該混合液をエーテルで抽出した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、乾燥させて、該生成物を得た。収量 : 0.4 g (30%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.53 (s, 3H), 7.79 (s, 1H)。

20

LCMS: (ES+) m/z = 109.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム : Chromolith speed Rod C18 (4.6X30)mm, 5 μm

M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc

M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc

流速 : 5ml/分

時間(分) : 0 2 3

%B : 0 100 0

保持時間 : 0.780

波長 : 220nm

30

### 【 0 6 0 2 】

#### 1-(5-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン

5-メチルオキサゾール-4-カルボニトリル (0.9 g, 8.3 mmol, 1当量) を室温にて乾燥THFに溶解させ、チタン(IV)イソプロポキシド (2.84 g, 10 mmol, 1.2当量) を15分間かけて滴下した。得られた混合液を10分間攪拌し、エチルマグネシウムブロミド (2.75 g, 2.5当量) を、周囲温度にてゆっくりと滴下し、該反応液を1時間攪拌した。次いで、BF<sub>3</sub>・エーレート (2.84 g, 20 mmol, 2.5当量) を周囲温度にてゆっくりと加え、上記の混合液を周囲温度で3時間攪拌した。その後、該混合液に水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを10にした。該反応混合液をジクロロメタンで抽出し、濃縮して、Combiflash クロマトグラフィにより精製した。収量 : 0.6 g (65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (t, J = 4 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 7.61 (s, 1H)。LCMS: (ES+) m/z = 138.7 (M)<sup>+</sup>

40

カラム : ATLANTIS C18 50X4.6mm 5  $\mu$ m  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 1.0ml/分  
 時間(分) %B %A  
 0.0 5.0 95.0  
 4.0 95.0 5.0  
 5.5 95.0 5.0  
 6.0 5.0 95.0  
 7.0 5.0 95.0  
 保持時間 : 2.763  
 波長 : 220nm

10

## 【 0 6 0 3 】

## エチル 4-メチルオキサゾール-5-カルボキシレート

エチル 2-クロロ-3-オキソブタノエート(10g, 254mmol, 1当量)をホルムアミド(8.4ml)に溶解させ、該反応液を120 °Cで12時間攪拌した。その後、該反応混合液を0 °Cまで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、該生成物をカラムクロマトグラフィー(溶出液 100%酢酸エチル)により精製した。収量: 7.9g (85%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.34-1.37 (t, 3H, J=7.2Hz), 2.45 (s, 3H), 4.32-4.38 (q, 2H, J=7.2Hz), 7.85 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 156.2 (M+H)<sup>+</sup>

20

カラム : XBRIDGE C18 (4.6X30) mm, 5  $\mu$ m  
 M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 流速 : 5ml/分  
 時間(分) : 0 2 3  
 %B : 0 100 0  
 保持時間 : 0.892, 波長 220nm

30

## 【 0 6 0 4 】

## 4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド

密閉チューブ中のエチル 4-メチルオキサゾール-5-カルボキシレート(7.8g, 50mmol)および水酸化アンモニウムの混合液を室温で12時間攪拌した。反応の完了後、固形物を濾過し、水で洗浄した。水性部分を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、濾過した固形物と合わせた。収量: 4.1g (47%)  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.38 (s, 3H), 7.92 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 126.7 (M)<sup>+</sup>

ATLANTIS C18 (5.0X4.6-5.0  $\mu$ m)  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 5 ml/分  
 時間 %A %B  
 0.0 95.0 5.0  
 4.0 95.0 5.0  
 5.5 95.0 5.0  
 6.0 5.0 95.0  
 7.0 5.0 95.0  
 保持時間 分 : 1.666  
 波長 : 220nm

40

50

## 【 0 6 0 5 】

## 4-メチルオキサゾール-5-カルボニトリル

4-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド(2.1g, 16mmol, 1当量)をピリジン(30ml)に溶解させ、POCl<sub>3</sub>(2.31ml 25mmol, 1.5当量)で処理し、該反応液を室温で5時間攪拌した。その後、該反応液を氷で希釈し、6M HClを用いて水層をpH3に調節し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、乾燥させて該生成物を得た。収量: 0.4 g (30%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.52 (s, 3H), 7.79 m(s, 1H). LCMS (ES+) m/z = 109.1 (M+H)<sup>+</sup>

カラム : Chromolith speed Rod C18 (4.6X30)mm, 5 μm  
 M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 流速 : 5ml/分  
 時間(分) : 0 2 3  
 %B : 0 100 0  
 保持時間 分 : 0.775  
 波長 : 220nm

10

## 【 0 6 0 6 】

## 1-(4-メチルオキサゾール-5-イル)-シクロプロパンアミン

4-メチルオキサゾール-5-カルボニトリル(0.4 g, 3.7 mmol, 1当量)を乾燥THFに溶解させ、チタンイソプロポキシド(1.32 g, 4.4 mmol, 1.2当量)を15分かけて滴下した。エチルマグネシウムブロミド(1.23 g, 9.3 mmol, 2.5当量) / THF溶液を室温にて15分かけて加え、該反応液を室温で1時間攪拌した。次いで、BF<sub>3</sub>エーテレート(0.63 g, 4.4 mmol, 1.2当量)を加え、該混合液を室温で1時間攪拌し、その後、1N NaOH溶液を加えてpHを9-10に調節した。該反応混合液をセライトに通し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、0.3g(78%)の該生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, J = 4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 7.64 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z = 138.8 (M)<sup>+</sup>

20

カラム : ATLANTIS C18 50X4.6mm 5 μm  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 1.0ml/分  
 時間(分) %B %A  
 0.0 5.0 95.0  
 4.0 95.0 5.0  
 5.5 95.0 5.0  
 6.0 5.0 95.0  
 7.0 5.0 95.0  
 保持時間 分 : 2.781  
 波長 : 220nm

30

40

## 【 0 6 0 7 】

## N-アセチル-N-(2-オキソプロピル)アセトアミド

グリシン(5g, 66mmol, 1当量)、ピリジン(32.4ml, 401mmol, 6当量)および無水酢酸(50 ml, 532mmol, 8当量)の混合液を、12時間還流加熱した。その後、該混合液を減圧下において濃縮し、カラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘキサン:酢酸エチル 50%)により精製した。収量 3g (57%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 4.49 (s, 2H). LCMS: (ES+) m/z = 158 (M)<sup>+</sup>

メソッド: カラム: Chromolith SpeedRod C18 (4.6 x 30) mm, 5ミクロン

M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

流速 : 5 ml/分

時間(分)	%A	%B
0.0	100.0	0.0
2.0	0.0	100.0
3.0	0.0	0.0

保持時間 分 : 0.375

波長 : 220nm

10

### 【 0 6 0 8 】

#### 1-アミノプロパン-2-オン

N-アセチル-N-(2-オキソプロピル)アセトアミド(50 g, 318mmol)を、濃HCl(150ml)および水(150ml)の混合液に溶解させ、該反応混合液を窒素雰囲気下において6時間、還流加熱した。次いで、該反応混合液を濃縮し、濃い赤色の油状の残渣を次の工程に用いた。(粗収量: 46 g).

### 【 0 6 0 9 】

#### メチル 2-オキソ-2-(2-オキソプロピルアミノ)アセテート

メトキシオキサリクロリド(173ml, 1890mmol, 3当量)を、1-アミノプロパン-2-オン塩酸塩(946g, 630mmol, 1当量) / ベンゼン懸濁液に滴下し、得られた混合液を4時間還流加熱した。ベンゼンをエバポレートした後、3N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いて残渣をアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。該粗生成物を次の工程に用いた。(粗収量: 47g).

20

### 【 0 6 1 0 】

#### メチル 5-メチルオキサゾール-2-カルボキシレート

メチル 2-オキソ-2-(2-オキソプロピルアミノ)アセテート(47 g, 296mmol, 1当量) / POCl<sub>3</sub>(400 mL)混合液を3時間還流した。エバポレートした後、該混合液を氷水に注ぎ入れた。水性部分を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いてアルカリ性にし、CHCl<sub>3</sub>で抽出して、カラムクロマトグラフィーにより精製した。収量: 27 g (40%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.96 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 142.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム : XBRIDGE C18 (4.6X30) mm, 5 μm

M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc

M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc

流速 : 5ml/分

時間(分) : 0 2 3

%B : 0 100 0

保持時間 分 : 0.922, 波長 220nm

### 【 0 6 1 1 】

#### メチル 5-メチルオキサゾール-2-カルボキサミド

密閉チューブ中のメチル 5-メチルオキサゾール-2-カルボキシレート(26 g, 184 mmol)および水酸化アンモニウム(400ml)の混合液を、室温で12時間攪拌した。反応の完了後、固形物を濾過し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、濾過した固形物と合わせた。収量 (23 g, 82%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.96 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z = 127.0 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム : Chromolith speed Rod C18 (4.6X30)mm, 5  $\mu$  m  
 M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA  
 M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA  
 流速 : 5ml/分  
 時間(分) : 0 2 3  
 %B : 0 100 0  
 保持時間 分 : 0.268, 波長 220nm

## 【 0 6 1 2 】

10

## メチル 5-メチルオキサゾール-2-カルボニトリル

5-メチルオキサゾール-2-カルボキサミド(5 g, 39.7, 1当量)をピリジン(75ml)に溶解させ、POCl<sub>3</sub>(5.51ml, 59.5mmol, 1.5当量)で処理し、該反応液を室温で5時間攪拌した。該反応混合液を氷-水で希釈し、6M HClを用いて水性部分のpHを3に調節し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、水、食塩水で洗浄し、乾燥させて、該生成物を得た。収量: 4 g (80%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.09 (s, 3H), 6.62 (s, 1H). LCMS (ES+) m/z = 109.3 (M+H)<sup>+</sup>

カラム : Chromolith speed Rod C18 (4.6X30)mm, 5  $\mu$  m  
 M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 流速 : 5ml/分  
 時間(分) : 0 2 3  
 %B : 0 100 0  
 保持時間 分 : 0.777  
 波長 : 220nm

20

## 【 0 6 1 3 】

## 1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-シクロプロパンアミン

5-メチルオキサゾール-2-カルボニトリル(2g, 18mmol, 1当量)を乾燥THFに溶解させ、チタンイソプロポキシド(6.31g, 22.2mmol, 1.2当量)を15分かけて滴下した。エチルマグネシウムブロミド(6.15g, 46.25, 2.5当量)/THF溶液を、室温にて15分かけて加え、該反応混合液を室温で1時間攪拌した。次いで、BF<sub>3</sub>エーテレート(6.5g, 46.25, 1.2当量)を加え、該混合液を室温で1時間攪拌した。1N NaOH溶液を該混合液に加えてpHを9-10に調節した。該反応混合液をセライトに通し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、0.5 gの該生成物を得た。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.76 (t, J = 4 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H), 7.31 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 138.9 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム : ATLANTIS C18 50X4.6mm 5 $\mu$ m  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 1.0ml/分  
 時間(分)      %B      %A  
 0.0            5.0      95.0  
 4.0            95.0      5.0  
 5.5            95.0      5.0  
 6.0            5.0      95.0  
 7.0            5.0      95.0  
 保持時間 分 : 2.813  
 波長 : 220nm

10

## 【 0 6 1 4 】

## 5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド

BuLi (32 mL, 51 mmol, 1当量, 1.6 M / ヘキサン) / エーテル溶液 (-78 ) に、5-メチルチアゾール (5 g, 50 mol, 1当量) / エーテル溶液 (-78 ) を、1.5時間、滴下した。DMF (5.8 mL, 75 mmol, 1.5当量) / エーテル溶液を一度に加え、該反応液を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。該混合液に氷を加えた後、4 N HClをゆっくりと加えた。該混合液を

20

エーテルで抽出した。固体のNaHCO<sub>3</sub>を用いて水層をpH 7.5にし、エーテルで抽出した。エーテル抽出物を合わせて、乾燥させ、濃縮して、粗残渣を得て、それを、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10% EtOAc/ヘキサンを用いて精製した。収量:

6.1 g <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.56 (s, 3 H), 7.79 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

LCMS: (ES+) m/z = 128.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム : Chromolith speed Rod C18 (4.6X30)mm, 5 $\mu$ m  
 M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 流速 : 5ml/分  
 時間(分) : 0            2            3  
 %B : 0            100        0  
 保持時間 分 : 0.767, 波長 : 220nm

30

## 【 0 6 1 5 】

## 5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド オキシム

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (6.1 g, 48 mmol) / EtOH (30 mL) 溶液に、ピリジン (4 mL, 49 mmol) およびHONH<sub>2</sub>·HCl (3.3 g, 47 mmol) を加えた。該混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該反応混合液をDCMで希釈し、水で抽出した。該有機溶液を乾燥させ、濾過し、濃縮して、クルードなオキシムを得た。収量: 6 g LCMS: (ES+) m/z = 143.8 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム : ATLANTIS C18 50X4.6mm 5 $\mu$ m  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 1.0ml/分  
 時間(分)      %B      %A  
 0.0            5.0      95.0  
 4.0            95.0      5.0  
 5.5            95.0      5.0  
 6.0            5.0      95.0  
 7.0            5.0      95.0  
 保持時間 分 : 3.624, 波長 : 220nm

10

## 【 0 6 1 6 】

## 5-メチルチアゾール-2-カルボニトリル

5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒドオキシム (6 g, 42 mmol, 1当量) を DCM (100 mL) に溶解させ、該反応混合液に CDI (7.8 g, 48 mmol) を少しずつ加えた。その後、該混合液を室温で終夜攪拌し、水を加え、DCM で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗残渣を得て、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10% EtOAc / ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 3.2 g <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.59 (s, 3 H), 7.71 (s, 1H) LCMS: (ES+) m/z = 125.2 (M+H)<sup>+</sup>

20

カラム : Chromolith speed Rod C18 (4.6X30)mm, 5 $\mu$ m  
 M相 A : 10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 M相 B : 90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc  
 流速 : 5ml/分  
 時間(分) :0            2            3  
 %B :0            100        0  
 保持時間 分 : 0.780, 波長 : 220nm

## 【 0 6 1 7 】

## 1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン

5-メチルチアゾール (methyllithizole) -2-カルボニトリル (1.0 g, 8 mmol, 1当量) を T HF に溶解させた。Ti(Oi-Pr)<sub>4</sub> (2.74 g, 9.6 mmol, 1.2当量) を 5-10分間かけて滴下し、該反応混合液を室温で15分間攪拌した。次いで、該混合液を 0 °C まで冷却し、EtMgBr (2.68 g, 10 mL, 20 mmol, 2.5当量, 2M / THF) を、10-15分間かけて滴下した。該混合液を、0 °C で15分間、次いで周囲温度で1時間、攪拌した。該混合液を再び 0 °C まで冷却し、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.5 mmol) を 0 °C にて5-10分間かけて滴下した。該混合液を 0 °C にて10分間および周囲温度にて1時間攪拌し、1 N NaOH を 0 °C にて加えた。DCM を該反応混合液に加え、5-10分間攪拌した。該混合液を、セライトを通して濾過し、DCM で洗浄した。有機層を濃縮して残渣を得て、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10% クロロホルム / メタノールを用いて精製した。収量 : 0.6 g <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (t, J = 4 Hz, 2H) 1.31 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 7.26 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 154.7(M)<sup>+</sup>

30

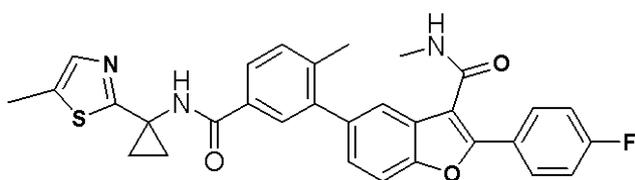
40

カラム : ATLANTIS C18 50X4.6mm 5 $\mu$ m  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 1.0ml/分  
 時間(分)      %B      %A  
 0.0            5.0      95.0  
 4.0            95.0      5.0  
 5.5            95.0      5.0  
 6.0            5.0      95.0  
 7.0            5.0      95.0  
 保持時間 分 : 2.960, 波長 : 220nm

10

【 0 6 1 8 】

【 化 4 6 7 】



20

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

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2 g, 0.5mmol, 1当量)、1-(5-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(0.093g, 0.6mmol, 1.2当量)、EDCl.HCl(0.103 g, 0.54mmol, 1.1当量)、HOBT(0.067g, 0.5mmol, 1.5当量)およびTEA(0.21 ml, 1.5mmol, 3当量)を、ジクロロメタンに溶解させ、該混合液を室温で18時間撹拌した。次いで、該混合液に水を加え、有機層を分離し、水で洗浄し、生成物をプレパラティブTLCにより精製した。収量 : 25 mg (15%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.34-1.37 (m, 2H), 1.50-1.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.83-2.84(d, J = 4.8Hz, 3H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.47(m, 4H), 7.60 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.76-7.78 (d, J = 8.4Hz 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 9.51 (s, 1H) LCMS: (ES+) m/z = 540 (M+H)<sup>+</sup>

30

メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 $\mu$ m)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

40

保持時間 分 : 2.015, 波長:220nm

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.846

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.846

純度 : 99.7%

10

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

移動相 A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)

移動相 B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.065

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.065

純度 : 99.8%

20

### 【 0 6 1 9 】

1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパンアミン

30

1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.5 g, 4.6 mmol, 1当量)をTHFに溶解させ、チタンイソプロポキシド(1.6 g, 5.6 mmol, 2.5当量)を該混合液に15分かけて滴下した後、室温で15分間攪拌した。該混合液にエチルマグネシウムブロミド(1.6 g, 6 mL, 12 mmol, 2.6当量, 2M/THF)を室温にて15分かけて加え、該反応混合液を1時間攪拌した。BF<sub>3</sub>エーテレート(0.8 g, 5.6 mmol, 2.2当量)を加え、該反応混合液を室温でさらに1時間攪拌した。1 N NaOH溶液を該混合液に加えて、pHを9-10に調節した。該反応混合液を、セライトを通して濾過し、DCMで洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を得て、それをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより、10%クロロホルム/メタノールを用いて精製した。収量: 0.6 g <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 1.00 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 138.2 (M+H)<sup>+</sup>

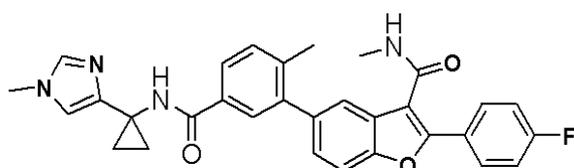
40

カラム : ATLANTIS C18 50X4.6mm 5 $\mu$ m  
 M相 A : 10mM 酢酸アンモニウム  
 M相 B : MeCN  
 流速 : 1.0ml/分  
 時間(分)      %B      %A  
 0.0            5.0      95.0  
 4.0            95.0      5.0  
 5.5            95.0      5.0  
 6.0            5.0      95.0  
 7.0            5.0      95.0  
 保持時間 分 : 1.949, 波長 : 220nm

10

【 0 6 2 0 】

【 化 4 6 8 】



20

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

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.15g, 0.37mmol, 1当量)、1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.061 g, 0.44mmol, 1.2当量)、EDCl.HCl(0.078g, 0.40mmol, 1.1当量)、HOB T(0.049 g, 0.37mmol, 1.0当量)およびTEA(0.15ml, 1.1mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間撹拌した。次いで、該混合液に水を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、濃縮し、該粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。

収量 : 24.69 mg (10%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.04-1.07 (m, 2H), 1.17-1.20 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.82(d, J = 4.4Hz, 3H), 3.54(s, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.74-7.77(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.81-7.82 (m, 2H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.46-8.47(m, 1H), 9.06 (s, 1H) LCMS: (ES+) m/z = 523.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 $\mu$ m)

M相 A : 2%ACN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%ACN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

40

保持時間 分 : 1.854, 波長:220nm

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :7.220

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :7.220

純度 : 99.4%

10

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/MeCN : バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :8.541

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :8.541

純度 : 99.3%

20

### 【 0 6 2 1 】

30

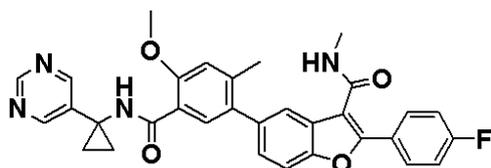
#### 1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロパンアミン

ピリミジン-5-カルボニトリル(5 g, 47.6 mmol, 1当量)を、アルゴン雰囲気下において、乾燥THFに溶解させた。次いで、チタンイソプロポキシド(17 ml, 57.1 mmol, 1.2当量)を周囲温度にてゆっくりと加え、得られた混合液を15分間攪拌した。上記の攪拌した混合液に、エチルマグネシウムブロミド(107 ml, 2.2当量, 1 M / THF)を、周囲温度にて、シリンジを介してゆっくりと加えた(EtMgBrを添加している間に、該反応混合液は黒色に変化した)。該反応液を1時間攪拌した後、0 °CにてBF<sub>3</sub>·EtO(16.7 ml, 135 mmol, 2.8当量)を該混合液にシリンジを介してゆっくりと加えた。その後、該反応液を周囲温度まで昇温させ、さらに1時間攪拌を続けた。最後に、50mlの水を加えることによって該反応液をクエンチし、該反応混合液をセライトに通し、該ベッドを水および酢酸エチルで洗浄した。10 %NaOH溶液を用いて該濾液を塩基性化した(pH=9)後、DCMで抽出し、食塩水で洗浄した。所要の生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4 %メタノール/DCMを用いて、精製した。収量: 0.1 g (5%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.04-1.08 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 2H), 8.26 (d, 2H), 9.05 (s, 1H). LCMS: (ES +) m/z = 136 (M+H)<sup>+</sup>

40

### 【 0 6 2 2 】

## 【化 4 6 9】



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

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.46mmol, 1当量)、1-(ピリミジン-5-イル)シクロプロパンアミン(0.074g, 0.55mmol, 1.2当量)、EDCI.HCl(0.076 g, 0.4 mmol, 1.2当量)、HOBT(0.054 g, 0.4 mmol, 2当量)およびTEA(0.14 ml, 1.02 mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間撹拌した。次いで、該混合液に水を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、濃縮し、該粗生成物をプレパラティブTLC(20mmの厚さ)により、溶出液として5%メタノール/DCMを用いて、精製した。収量：50mg (20%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33-1.36 (m, 2H), 1.42-1.45 (m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.81-2.82 (d, J = 4.4Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.8, 2H), 7.50 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.47 (q, J = 4.4Hz, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.00 (s, 1H) LCMS: (ES+) m/z = 551.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

LCMS メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN -98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN -2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.87, 波長:220nm

30

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
1	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.45

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.45

純度 : 98.6%

40

: XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :9.78

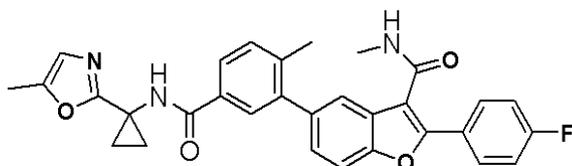
波長 : 220 nm, 保持時間 分 :9.78

純度 : 98.5%

10

【 0 6 2 3 】

【 化 4 7 0 】



20

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

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.5mmol, 1当量)、1-(5-メチルオキサゾール-2-イル)シクロプロパンアミン(0.082g, 0.6mmol, 1.1当量)、EDCI.HCl(0.105g, 0.54mmol, 1.1当量)、HOBT(0.067g, 0.5mmol, 1.0当量)およびTEA(0.21ml, 1.5mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間攪拌した。次いで、該混合液に水を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、濃縮し、粗生成物を得て、それをプレパラティブTLC(20mmの厚さ)により、溶出液として5%メタノール/DCMを用いて、精製した。収量 : 25 mg (25%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25-1.28 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 2.21 (d, J = 1.2Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.8, 3H), 6.66 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.57 (d, J = 1.2, 1H), 7.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.81-7.83 (s and m, 2H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.47 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 524.2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 1.953, 波長:220nm

40

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー: MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.817

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.817

純度 : 99.3%

10

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:ACN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/ACN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.386

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.386

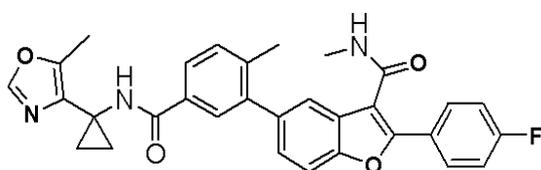
純度 : 99.4%

20

【 0 6 2 4 】

【 化 4 7 1 】

30



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

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.5mmol, 1当量)、1-(5-メチルオキサゾール-4-イル)シクロプロパンアミン(0.103g, 0.74mmol, 1.2当量)、EDCI.HCl(0.105g, 0.54mmol, 1.1当量)、HOBT(0.067g, 0.5mmol, 1.0当量)およびTEA(0.21ml, 1.5mmol, 3当量)を、ジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間攪拌した。次いで、該混合液に水を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、濃縮し、粗生成物を得て、それをプレパラティブTLC(20mmの厚さ)により、溶出液として5%メタノール/DCMを用いて、精製した。収量 : 25 mg (25%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.11 (m, 2H), 1.20-1.22(m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82(d, J = 4.4Hz, 3H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.57(s, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.45-8.46 (m, 1H), 9.16 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 524.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.92, 波長:220nm

10

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 18.085

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 18.085

純度 : 95%

20

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.398

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.398

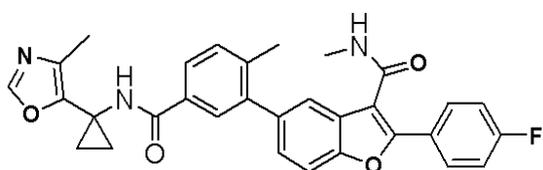
純度 : 95%

30

40

【 0 6 2 5 】

【 化 4 7 2 】



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

50

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.5mmol, 1当量)、1-(4-メチルオキサゾール-5-イル)シクロプロパンアミン(0.103g, 0.74mmol, 1.2当量)、EDCI.HCl(0.105g, 0.54mmol, 1.1当量)、HOBT(0.067g, 0.5mmol, 1.0当量)およびTEA(0.21ml, 1.5mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間撹拌した。次いで、該混合液に水を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、濃縮し、粗生成物を得て、それをプレパラティブHPLCにより精製した。

収量 : 25 mg (25%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.21(ブロードのs, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.8Hz, 3H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 524.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

メソッド: カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.913, 波長:220nm

20

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 17.45

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 17.45

純度 : 95%

30

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : 0.05%TFA/MeCN: バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  

時間	B%
0	10
25	100
30	100

 波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.01  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.01  
 純度 : 95%

10

プレパラティブHPLC メソッド

カラム : Symmetry C18 (19X250X10  $\mu$ )

移動相: 0.1%TFA (A), MeCN (B)

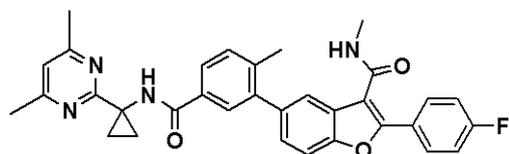
グラジエント:	時間	流速	A	B
	0	15ml/分	70	30
	10	15ml/分	30	70

20

保持時間: 16.9分

【 0 6 2 6 】

【 化 4 7 3 】



30

5-(5-(1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-2-メチルフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

DCM中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.2g, 0.5 mmol, 1当量)、1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.203g, 1.2 mmol, 2.5当量)(60% 純度)、HOBT(0.068 g, 0.5 mmol, 1.1当量)、EDC.HCl(0.105 g, 0.55 mmol, 1.1当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.194 g, 1.5 mmol, 3当量)を加えた。該澄清な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、最後にプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.15 g (14%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.24-1.27 (m, 2H), 1.53-1.56 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82-7.84 (sおよびd, 2H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H), 9.14 (s, 1H)。LCMS: (ES+) m/z = 549.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0
3.6	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.995, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
4	10
27	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.742

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.742

純度 : 99%

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :10.297

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :10.297

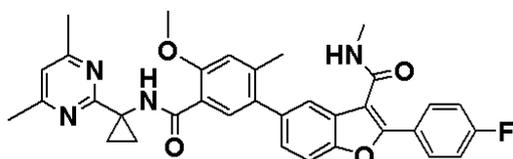
純度 : 99%

30

40

【 0 6 2 7 】

【 化 4 7 4 】



5-(5-(1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-

50

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

DCM中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.15 g, 0.34 mmol, 1当量)、1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.17g, 0.1mmol, 3当量)(60% 純度)、HOBT(0.046 g, 0.34 mmol, 1.0当量)、EDC.HCl(0.072 g, 0.37mmol, 1.1当量)の混合液に、窒素雰囲気下において周囲温度にて、ジイソプロピルエチルアミン(0.132g, 1.0mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により、0.5%メタノール/DCMを用いて精製し、最後にプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.15 g (14%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43-1.44 (d, J = 3.36Hz, 2H), 1.51-1.54 (d, J = 3.48 Hz, 2H), 2.32-2.34(d, J = 5.8Hz, 9H), 2.81-2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 4.0(s, 3H) 7.0(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.34-7.42 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.72-7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.46-8.48 (d, J = 4.56 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 579.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

20

保持時間 分 : 2.133, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
5	10
28	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :18.09

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :18.09

純度 : 99.9%

30

40

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.68

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.68

純度 : 99.9%

10

### 【 0 6 2 8 】

#### 1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル

乾いたフラスコ中の2-フルオロピラジン(2.0 g, 20.4 mmol, 1当量)およびシクロプロパンカルボニトリル(1.5 ml, 20.4 mmol, 1当量)の混合液を、アルゴン雰囲気下において、乾燥トルエン(50 ml)に溶解させた。該溶液を0℃まで冷却し、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.5 M/トルエン, 40.9 ml, 20.45 mmol, 1当量)を、シリンジを介して5分かけてゆっくりと加えた。黒色の不透明な反応混合液を室温まで昇温させ、4時間撹拌した。該反応液を水(200 ml)および酢酸エチル(200ml)で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル(2x100ml)で逆抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黒色の油状物を得た。該粗製物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として20%酢酸エチル/ヘキサンを用いて精製して、0.25 gの該生成物を薄黄色の油状物として得た。収量 : 0.25 g (8.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):

1.84-1.86 (m, 4H), 8.51-8.55 (q, 2H), 8.89 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 146.2 (M)<sup>+</sup>

メソッド: カラム : PUROSPHER (登録商標) star rp-18 (4.6x30)mm, 3 μm

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5 ml/分

時間 %B

0.0 0.0

2.0 100.0

2.5 100.0

3.0 0.0

保持時間 分 : 1.063, 波長:220nm

20

30

### 【 0 6 2 9 】

#### 1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸

1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(0.25 g, 1.72 mmol, 1当量)をMeOH(5 ml)に溶解させ、NaOH溶液(20重量%/水, 2.0 ml)を、シリンジを介して1回で加えた。該オレンジ色の混合液を、75℃まで22時間加熱し、室温まで冷却し、6N HClを用いてpH 2-3に酸性化した。該混合液をセライトのパッドを通して濾過し(MeOHで洗浄)、該濾液を濃縮した。該残渣を酢酸エチルに懸濁し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、該生成物をオレンジ色の固形物として得た。収量 : 0.18 g (64%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.42-1.45 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 8.48-8.53 (m, 2H), 8.86-8.87 (d, 1H, J =1.6 Hz), 12.58 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 165.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム : PUROSPHER (登録商標) star rp-18 (4.6x30)mm, 3  $\mu$  m

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC / 90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC / 10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5 ml/分

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
2.5	100.0
3.0	0.0

保持時間 分 : 0.206, 波長:220nm

10

### 【 0 6 3 0 】

アリル 1-(ピラジン-2-イル)シクロプロピルカルバメート

1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンカルボン酸(0.18 g, 1.09 mmol, 1当量) / 乾燥トルエン(5 ml)溶液に、TEA(0.18 ml, 1.3 mmol, 1.2当量)、続いてジフェニルホルホルリルアジド(0.25 ml, 1.18 mmol, 1.08当量)を加えた。該反応液を室温で1時間攪拌した。アリルアルコール(0.36 ml, 5.30 mmol, 4.9当量)を、シリンジを介して加え、該反応液を90 まで3時間加熱した。室温まで冷却した後、該反応混合液を水(10 ml)および酢酸エチル(10 ml)で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2x10 ml)で抽出した。有機層を合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、黒色の残渣を得て、それをシリカカラムクロマトグラフィーにより、20-30% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて精製した。収量: 0.12 g (50%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.31-1.38 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H), 4.60-4.61 (d, J =5.2 Hz, 2H), 5.23-5.26 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.35-5.39 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 8.36-8.36 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.49-8.508 (q, 1H), 8.63 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 220.2 (M+H)<sup>+</sup>

20

カラム : PUROSPHER (登録商標) star rp-18 (4.6x30)mm, 3  $\mu$  m

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC / 90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC / 10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5 ml/分

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
2.5	100.0
3.0	0.0

保持時間 分 : 1.180, 波長:220nm

30

### 【 0 6 3 1 】

1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンアミン

THF(3 ml)中のアリル 1-(ピラジン-2-イル)シクロプロピルカルバメート(0.12 g, 0.547 mmol, 1当量)およびモルホリン(0.47 ml, 5.47 mmol, 10当量)の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.038 g, 0.033 mmol, 0.06当量)を加え、該黄色の混合液を50 度で3時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流下において除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより、4-7%のメタノール / ジクロロメタンを用いて精製して、該化合物を黄色の油状物として得た。収量: 0.05 g (68.5%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.17-1.20 (m, 2H), 1.36-1.38 (m, 2H), 8.36-8.37 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.49-8.50 (q, 1H), 8.85-8.85 (d, J =1.6 Hz, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 136.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム : PUROSPHER (登録商標) star rp-18 (4.6x30)mm, 3  $\mu$  m

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5 ml/分

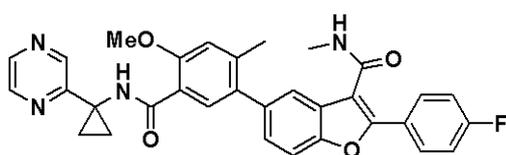
時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
2.5	100.0
3.0	0.0

保持時間 分 : 0.408, 波長:220nm

10

【 0 6 3 2 】

【 化 4 7 5 】



2-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-(ピラジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド 20

5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.16g, 0.369mmol, 1当量)、1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.05 g, 0.369mmol, 1当量)、EDCI.HCl(0.07g, 0.369mmol, 1当量)、HOBT(0.05 g, 0.369mmol, 1.0当量)およびTEA(0.15ml, 1.107mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間攪拌した。次いで、該混合液に水を加え、有機層を分離し、水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.43-1.46 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.161 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, J=2, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.36 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.520-8.531(m, 1H), 8.72 (d, J=1.2 Hz, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 551.2 (M+H)<sup>+</sup> 30

カラム : ZORBAX SB C18 (4.6X50)mm, 5  $\mu$  m

M相 A : 10%CH<sub>3</sub>OH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

M相 B : 90%CH<sub>3</sub>OH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA

流速 : 5 ml/分

時間	%B
0.0	0.0
2.0	100.0
3.0	0.0

保持時間 分 : 2.039, 波長:220nm

40

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 18.267

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 18.267

純度 : 98.9%

10

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

移動相A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5) pH: 2.5

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.461

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.461

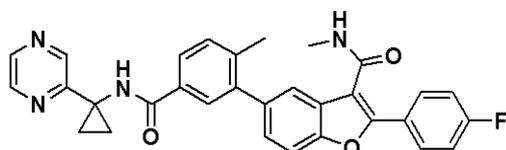
純度 : 99.6%

20

【 0 6 3 3 】

【 化 4 7 6 】

30



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

3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.149g, 0.369mmol, 1当量)、1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.05g, 0.369mmol, 1当量)、EDCI.HCl(0.07g, 0.369mmol, 1当量)、HOBT(0.05g, 0.369mmol, 1.0当量)およびTEA(0.15ml, 1.107mmol, 3当量)をジクロロメタンに溶解させ、上記の混合液を室温で18時間攪拌した。次いで、該混合液に水を加え、有機層を分離し、水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.43-1.46 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.40 (dd, J=2, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.52 (t, 1H), 8.59 (s, 1H). LCMS: (ES+) m/z = 521.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム : Ascentis Express C18 (5x2.1)mm, 2.7  $\mu$ m

M相 A : 2%アセトニトリル-98%水-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%アセトニトリル-2%水-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1 ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.902, 波長:220nm

10

HPLC カラム : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.807

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.807

純度 : 99.1%

20

HPLC カラム : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.897

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.897

純度 : 99.7%

30

40

プレパラティブHPLC メソッド

カラム : Xbridge C18 (19X100) mm, 5 $\mu$

移動相 : 0.1%TFA/水 (A), MeCN (B)

流速 : 12ml/分

グラジエント:

時間	%B
0	30
10	45

保持時間 = 18分

10

【 0 6 3 4 】

4-メチルピリミジン-2-カルボニトリル

DMF(10 ml)中の2-クロロ-4-メチルピリミジン(725 mg, 5.63 mmol, 1当量)、シアン化亜鉛(396 mg, 3.38 mmol, 0.6当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(716 mg, 0.562, 0.1当量)の混合液を、窒素下において110 で1時間加熱した。該混合液を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、2N 水酸化アンモニウム(50 ml)で2回洗浄した。有機層を食塩水(20 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、粗混合物を得た。その後、該粗生成物をカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、4-メチルピリミジン-2-カルボニトリルを得た。収量: 380 mg (56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.61 (s, 3H), 7.36 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 5.2 Hz),

20

【 0 6 3 5 】

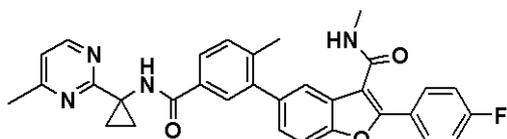
1-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン

4-メチルピリミジン-2-カルボニトリル(200 mg, 1.7 mmol, 1当量) / 乾燥THF溶液に、アルゴン雰囲気下において、チタンイソプロポキシド(0.58 ml, 2.0 mmol, 1.2当量)を周囲温度でゆっくりと加え、該反応混合液を15分間攪拌した。エチルマグネシウムブロミド(1 M溶液) / THF(4 ml, 4.0 mmol, 2.4当量)をシリンジを介して周囲温度でゆっくりと加えた(EtMgBrを加えている間に、該反応混合液は黒色に変化した)。次いで、該反応混合液を1時間攪拌した。BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.36 ml, 2.6 mmol, 1.5当量)を該混合液に0 にてシリンジを介してゆっくりと加えた。該混合液を周囲温度にして、さらに1時間攪拌した。10 mlの水を該反応混合液に加えた後、セライトを通してそれを濾過し、該ベッドを水および酢酸エチルで洗浄した。該濾液を、10%NaOH溶液を用いて塩基性にし(pH=9)、その後、DCMで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、それをさらなる精製は行わずにカップリング反応に用いた。収量: 120 mg(クルード)。

30

【 0 6 3 6 】

【化 4 7 7】



40

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

DMF中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.099 mmol, 1当量)、1-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(120 mg, クルード)、Py-Bop(0.067 g, 0.13 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.026 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた

50

生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：31 mg (58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.02 - 7.95 (m, 2 H), 7.89 - 7.82 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.48 - 7.37 (m, 2 H), 7.33 - 7.23 (m, 2 H), 7.19 - 7.13 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.82 - 1.75 (m, 2 H), 1.51 - 1.43 (m, 2 H) LCMS: (ES+) m/z = 535.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.94, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.02

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.02

20

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.22

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.22

40

### 【 0 6 3 7 】

#### 5-メチルピリミジン-2-カルボニトリル

10mlのマイクロ波用バイアルに、2-クロロ-5-メチルピリミジン (methylyrimidine) (0.97 g, 7.54 mmol, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.274 g, 0.3 mmol, 0.04当量)、DPPF(0.335 g, 0.6 mmol, 0.08当量)、シアン化亜鉛(0.575 g, 4.9 mmol, 0.65当量)、および亜鉛粉末(0.118 g, 1.81mmol, 0.24当量)を充填した。該フラスコをエバキュエートし、N<sub>2</sub>および無

50

水ジメチルアセトアミドで充填し戻した。該バイアルを、マイクロ波反応器に設置して、100 で10時間加熱した。該反応混合液をEtOAcで希釈した後、食塩水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、粗混合物を得た。その後、該粗製物をカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc / ヘキサン)により精製して、5-フルオロピリミジン-2-カルボニトリルを得た。収量: 458 mg (51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.43 (s, 3H), 8.67 (s, 2H)。

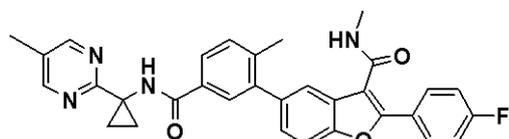
【0638】

#### 1-(5-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン

5-メチルピリミジン-2-カルボニトリル(200 mg, 1.7 mmol, 1当量) / 乾燥THF溶液に、アルゴン雰囲気下において、チタンイソプロポキシド(0.58 ml, 2.0 mmol, 1.2当量)を周囲温度にてゆっくりと加え、該反応混合液を15分間攪拌した。エチルマグネシウムブロミド(1M溶液) / THF(4 ml, 4.0mmol, 2.4当量)を、周囲温度にてシリンジを介してゆっくりと加えた。その後、該反応混合液を1時間攪拌した。BF<sub>3</sub>·EtO(0.36 ml, 2.6 mmol, 1.5当量)を該混合液に0にてシリンジを介してゆっくりと加えた。該混合液を周囲温度にして、さらに1時間攪拌した。10 mlの水を該反応混合液に加えた後、セライトを通してそれを濾過し、該ベッドを水および酢酸エチルで洗浄した。濾液を、10%NaOH溶液を用いて塩基性にし(pH=9)、その後、DCMで抽出した。有機物を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、それをさらなる精製は行わずにカップリング反応に用いた。収量: 125mg (クルード)。

【0639】

【化478】



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

DMF中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.099 mmol, 1当量)、1-(5-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(125 mg, クルード)、Py-Bop(0.067 g, 0.13 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.026 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブTLC(溶出液 クロロホルム:メタノール 9.5:0.5, 200ml)により精製した。収量: 29 mg (54%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.50 (d, J = 0.5 Hz, 2 H), 8.03 - 7.94 (m, 2 H), 7.89 - 7.82 (m, 2 H), 7.69 - 7.64 (m, 2 H), 7.47 - 7.37 (m, 2 H), 7.33 - 7.24 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.77 - 1.70 (m, 2 H), 1.47 - 1.40 (m, 2 H) LCMS: (ES+) m/z = 535.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A: 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B: 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速: 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分: 1.93, 波長:220nm

10

20

30

40

50

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
6	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.02

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.02

10

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.19

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.19

20

#### 【 0 6 4 0 】

##### 5-フルオロピリミジン-2-カルボニトリル

10 mlのマイクロ波用バイアルに、2-クロロ-5-フルオロピリミジン ( fluoropyrimidine ) (1.0 g, 7.54 mmol, 1当量)、Pd<sub>2</sub>(dda)<sub>3</sub>(0.274 g, 0.3 mmol, 0.04当量)、DPPF(0.335 g, 0.6 mmol, 0.08当量)、シアン化亜鉛(0.575 g, 4.9 mmol, 0.65当量)、および亜鉛粉末(0.118 g, 1.81 mmol, 0.24当量)を充填した。該フラスコをエバキュエートし、N<sub>2</sub>および無水ジメチルアセトアミドで充填し戻した。該バイアルをマイクロ波反応器に設置して、100 °Cで10時間加熱した。該反応混合液をEtOAcで希釈した後、食塩水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して、粗混合物を得た。その後、該粗製物をカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc / ヘキサン)により精製して、5-フルオロピリミジン-2-カルボニトリルを得た。収量: 468 mg (51%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.73 (s, 2H)。

30

#### 【 0 6 4 1 】

##### 1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン

5-フルオロピリミジン-2-カルボニトリル(200 mg, 1.6 mmol, 1当量) / 乾燥THF溶液に、アルゴン雰囲気下において、チタンイソプロポキシド(0.55 ml, 1.9 mmol, 1.2当量)を周囲温度にて加え、該反応混合液を15分間攪拌した。エチルマグネシウムブロミド(1M溶液) / THF(4 ml, 4.0 mmol, 2.5当量)を、シリンジを介してゆっくりと、周囲温度にて加えた。その後、該反応混合液を1時間攪拌した。BF<sub>3</sub>·EtO(0.34 ml, 2.4 mmol, 1.5当量)を該混合液に0 °Cにてシリンジを介してゆっくりと加えた。該混合液を周囲温度にして、さらに1時間攪拌した。10 mlの水を該反応混合液に加え、セライトを通してそれを濾過し、該ベッドを水および酢酸エチルで洗浄した。該濾液を10%NaOH溶液で塩基性にし(pH=9)、その後DCMで抽出し、食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗生成

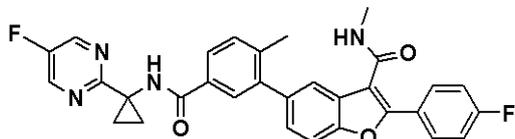
40

50

物を得て、それをさらなる精製は行わずにカップリング反応に用いた。収量：125 mg (クルード)。

【0642】

【化479】



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

10

DMF中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.099 mmol, 1当量)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(125 mg, クルード)、Py-Bop(0.067 g, 0.13 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.026 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブTLC(溶出液 クロロホルム:メタノール 9.5:0.5, 200ml)により精製した。収量：32 mg (55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.58 (d, J = 0.5 Hz, 2 H), 8.05 - 7.93 (m, 2 H), 7.89 - 7.79 (m, 2 H), 7.68 (s, 2 H), 7.49 - 7.36 (m, 2 H), 7.34 - 7.23 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.83 - 1.68 (m, 2 H), 1.55 - 1.38 (m, 2 H)。LCMS: (ES+) m/z = 539.2 (M+H)<sup>+</sup>

20

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.97, 波長:220nm

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

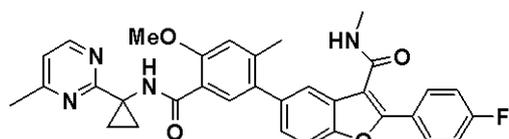
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.53

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.53

40

【0643】

## 【化 4 8 0】



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

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.092 mmol, 1当量)、1-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クロード)、Py-Bop(0.062 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.028 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撈拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.028 g (53%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.07 - 7.95 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.69 - 7.51 (m, 2 H), 7.39 - 7.23 (m, 3 H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.87 - 1.76 (m, 2 H), 1.57 - 1.45 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.47 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -78.09 (TFA), -113.44 LC MS: (ES+) m/z = 565.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.98, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
7	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.37

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.37

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

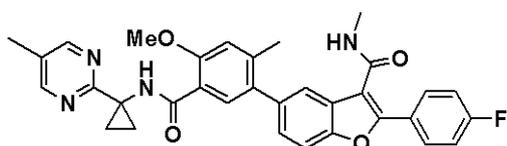
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.53

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.53

10

【 0 6 4 4 】

【 化 4 8 1 】



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

20

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.092mmol, 1当量)、1-(5-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130mg, クルード)、Py-Bop(0.062 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.028 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.025 g (49%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 2 H), 8.01 - 7.96 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.80 - 1.69 (m, 2 H), 1.52 - 1.43 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.47MHz, CD<sub>3</sub>OD): -113.45 LCMS: (ES+) m/z = 565.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 1.97, 波長:220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 8 10  
 12 100  
 15 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.50  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.50

10

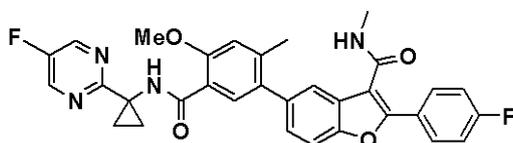
HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 12 100  
 15 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.57  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.57

20

【 0 6 4 5 】

【 化 4 8 2 】

30



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

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.092 mmol, 1当量)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クロード)、Py-Bop(0.062 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.028 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.03 g (57%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.59 (s, 2 H), 8.04 - 7.93 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.00 - 2.92 (m, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.80 - 1.72 (m, 2 H), 1.54 - 1.43 (m, 2 H)。 <sup>19</sup>F NMR (376.47 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -113.44, 146.33 LCMS: (ES+) m/z = 569.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.99, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
9	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.91

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.91

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.95

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.95

30

【 0 6 4 6 】

40

【 化 4 8 3 】



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

DMF中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルボモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.089 mmol, 1当量)、1-(4-メチルピリ

50

ミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クルード)、Py-Bop(0.06 g, 0.11 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.027 g, 0.26 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.022 g (42%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.97-7.94 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 4 H), 7.19 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.89-1.86 (m, 2 H), 1.59-1.56 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -77.65 (TFA), -112.33, -122.77 LCMS : (ES+) m/z = 583.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.96, 波長:220nm

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

10 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.27

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.27

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.51

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.51

40

## 【化 4 8 4】



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

DMF中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.089mmol, 1当量)、1-(5-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クルード)、Py-Bop(0.06 g, 0.11 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.027 g, 0.26 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.025 g (48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.58 (d, J = 0.8 Hz, 2 H), 7.97 - 7.94 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.82 - 1.79 (m, 2 H), 1.55 - 1.52 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -77.67 (TFA), -112.34, -122.75 LCMS : (ES+) m/z = 583.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.95, 波長:220nm

30

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
11	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.23

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.23

40

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

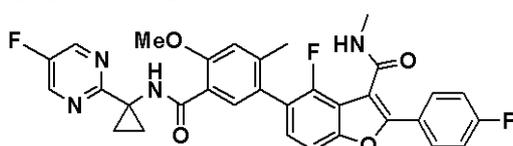
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.46

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.46

10

【 0 6 4 8 】

【 化 4 8 5 】



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

20

DMF中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.089 mmol, 1当量)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130mg, クロード)、Py-Bop(0.06 g, 0.11 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.027g, 0.26 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撹拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.023 g (44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.59 (d, J = 0.4 Hz, 2 H), 7.98-7.94 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.79 - 1.76 (m, 2 H), 1.52 - 1.48 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -77.62 (TFA), -112.36, -122.73, -145.58  
LCMS : (ES+) m/z = 587.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 1.97, 波長:220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

12 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 11.51

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 11.51

10

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

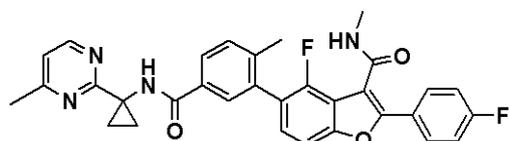
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.79

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.79

20

【 0 6 4 9 】

【 化 4 8 6 】



30

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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.095 mmol, 1当量)、1-(4-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クルード)、Py-Bop(0.064 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.029 g, 0.28 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.024 g (46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.63 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.39 (bs, 1 H), 7.99 - 7.95 (m, 2 H), 7.82 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.41 - 7.36 (m, 2 H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 3 H), 6.39 (bs, 1 H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.06-2.03 (m, 2 H), 1.74-1.71 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -75.92 (TFA), -109.79, -119.33。LCMS : (ES+) m/z = 553.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.92, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
13	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.59

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.59

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.98

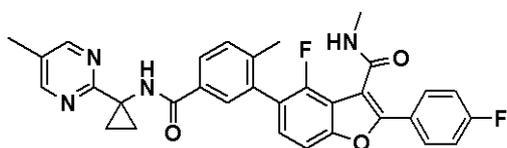
波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.98

30

【 0 6 5 0 】

40

【 化 4 8 7 】



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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.095 mmol, 1当量)、1-(5-メチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クロード)、Py-Bop(0.064 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の

50

混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.029 g, 0.28 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.023 g (44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (s, 2 H), 8.14 (bs, 1 H), 7.99 - 7.95 (m, 2 H), 7.82 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.66 (bs, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 3 H), 6.18 (bs, 1 H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -76.71 (TFA), -110.50, -120.06。LCMS : (ES+) m/z = 553.2 (M+H)<sup>+</sup>  
カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

10

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.90, 波長:220nm

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
----	----

14	10
----	----

12	100
----	-----

15	100
----	-----

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 17.19

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 17.19

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
----	----

0	10
---	----

12	100
----	-----

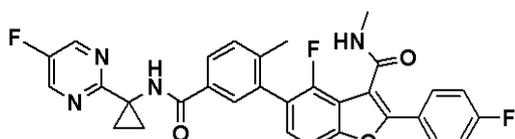
15	100
----	-----

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 15.84

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 15.84

40

## 【化 4 8 8】



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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.095 mmol, 1当量)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(130 mg, クロード)、Py-Bop(0.064 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.029 g, 0.28 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.026 g (50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.46 (s, 2 H), 7.99 - 7.95 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.43 - 7.39 (m, 2 H), 7.23 - 7.15 (m, 3 H), 7.07 (bs, 1 H), 6.18 (bs, 1 H), 3.03 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.81 - 1.78 (m, 2 H), 1.55 - 1.53 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -75.77 (TFA), -109.62, -119.26, -142.84 LCMS : (ES+) m/z = 557.4 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.92, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
15	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.98

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.98

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.33

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.33

10

### 【 0 6 5 2 】

#### 1-(フラン-2-イル)シクロプロパンアミン

2-フロニトリル(5 g, 53.71 mmol, 1.0当量) / 乾燥THF溶液に、アルゴン雰囲気下において、チタンイソプロポキシド(18.9 ml, 64.4 mmol, 1.2当量)を室温でゆっくりと加えた。該反応混合液を15分間攪拌した。EtMgBr / THFの1M溶液(129 ml, 129 mmol, 2.4当量)を該混合液に0 にてシリンジを介してゆっくりと加えた。添加後、該反応混合液を室温まで昇温させ、室温で2時間攪拌した。次いで、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(10.4ml)を該混合液に0 にてゆっくりと加えた。添加の完了後、該反応混合液を室温で30分間攪拌した。該反応混合液に氷を加えた後、該反応混合液が塩基性になるまで10%NaOH溶液をゆっくりと加えた。該混合液をEtOAcで抽出した。該有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として35% EtOAc / 石油エーテルを用いて、精製した。 収量: 2.5g (クルード).

20

### 【 0 6 5 3 】

#### tert-ブチル 1-(フラン-2-イル)シクロプロピルカルバメート

1-(フラン-2-イル)シクロプロパンアミン(2.3g, 18.69mmol, 1.0当量) / THF(25ml)溶液にBoc無水物(4.9g, 22.47mmol, 1.2当量)を0 にて加えた後、室温で終夜攪拌した。該反応混合液を濃縮し、粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として5% EtOAc/石油エーテルを用いて精製した。 収量: 2.5g (60%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.17 (s, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 5.21 (bs, 1H) 6.09 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.26 (q, J=3.2Hz 1H), 7.23 (q, J=2.0Hz, 1H). LCMS (ES+) m/z = 123.7 (M)<sup>+</sup>

30

### 【 0 6 5 4 】

#### tert-ブチル 1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート

アセトン(86 ml)および水(86ml)中のtert-ブチル 1-(フラン-2-イル)シクロプロピルカルバメート(2.15 g, 9.64 mmol, 1.0当量)の溶液に、N<sub>2</sub>をパージし、-20 まで冷却した。NaHCO<sub>3</sub>(1.62 g, 19.28 mmol, 2.0当量)およびN-プロモスクシンイミド(2.23 g, 12.52 mmol, 1.3当量)を該混合液に-20 にて加え、それを同じ温度で2時間攪拌した。該反応混合液に、-20 にて、THF(4.3 ml)を加え、該温度を30分かけて0 まで昇温させた。該反応混合液からアセトンをN<sub>2</sub>気流によって除去し、0 にて、該残渣に、イソプロパノール(86 ml)、続いてヒドラジン水和物(12.9 ml)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。LCMSにより、生成物の形成が確認された。減圧により溶媒を除去した後、残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて精製した。 収量: 0.8 g (36%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.95 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 5.45 (bs, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) 1.24 (m, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 236.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

### 【 0 6 5 5 】

50

## 1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロパンアミン塩酸塩

tert-ブチル 1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(0.3 g) / THF(3 ml) 溶液に、0 にて、HCl / ジオキサン(5 ml)を加え、該混合液を室温で3時間攪拌した。該反応混合液を濃縮し、該粗生成物を次のカップリング反応に用いた。収量：0.21 g  
【 0 6 5 6 】

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

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.092mmol, 1当量)、1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロパンアミンHCl塩(0.017g, 0.092mmol, 1当量)およびPy-Bop(0.062 g, 0.12 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.028 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて、精製した。収量：0.032 g (63%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 9.15 (s, 1 H), 9.00 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 8.53 - 8.40 (m, 1 H), 8.02 - 7.95 (m, 2 H), 7.84 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.70 - 7.62 (m, 2 H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.26 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 2.98 - 2.95 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.89 - 1.87 (m, 2 H), 1.57 - 1.52 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : -112.66 LCMS : (ES+) m/z = 551.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.88, 波長:220nm

30

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
16	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.35

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.35

40

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

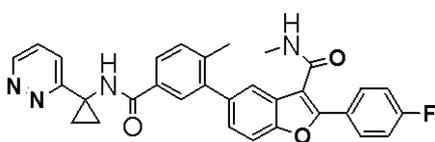
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.77

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.77

10

【 0 6 5 7 】

【 化 4 8 9 】



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

20

DMF中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.099 mmol, 1当量)、1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロパンアミンHCl塩(0.018, 0.099 mmol, 1当量)およびPy-Bop(0.067 g, 0.13 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.026 g, 0.3 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間撈拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。

得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.031 mg (60%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.17 (s, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 3 H), 7.77 - 7.69 (m, 4 H), 7.65 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2 H), 5.94 (bs, 1 H), 3.0 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.89 - 1.86 (m, 2 H), 1.60 - 1.57 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -75.82 (TFA), -109.29 LCMS : (ES+) m/z = 521.0 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 1.86, 波長:220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

17 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.77

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.77

10

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.33

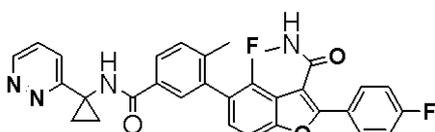
波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.33

20

【 0 6 5 8 】

【 化 4 9 0 】

30



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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.095mmol, 1当量)、1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロパンアミンHCl塩(0.017, 0.095mmol, 1当量)およびPy-Bop(0.064g, 0.12mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.029g, 0.28mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.029 g (57%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.14 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H), 7.97-7.85 (m, 6 H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.34-7.28 (m, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.89 - 1.86 (m, 2 H), 1.62 - 1.59 (m, 2 H).  $^{19}\text{F NMR}$  (376.57 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): -77.63 (TFA), -112.22, -112.77 LCMS : (ES+)  $m/z = 539.2$  (M+H) $^+$

40

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.83, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
18	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.49

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.49

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.28

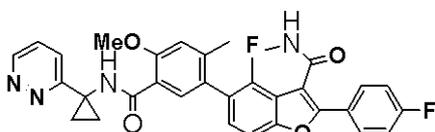
波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.28

30

【 0 6 5 9 】

40

【 化 4 9 1 】



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

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04g, 0.089 mmol, 1当量)、1-(ピリダジン-3-イル)シクロプロパンアミンHCl塩(0.017g, 0.089mmol, 1当量)およびPy-Bop(0.06 g, 0.11 mmol, 1.3

50

当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.027g, 0.26 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて、精製した。収量 : 0.033 g (63%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.75(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。LCMS : (ES+) m/z = 569.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.89, 波長:220nm

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
----	----

19	10
----	----

12	100
----	-----

15	100
----	-----

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 15.49

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 15.49

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
----	----

0	10
---	----

12	100
----	-----

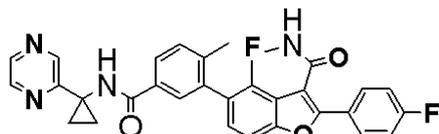
15	100
----	-----

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 15.10

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 15.10

40

## 【化 4 9 2】



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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.095mmol, 1当量)、1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.015g, 0.011mmol, 1.2当量)およびPy-Bop(0.064g, 0.12mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.029g, 0.28mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.034 g (66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.52 (m, 1 H), 8.37 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.92 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.73 - 1.71 (m, 2 H), 1.47 - 1.43 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -77.68 (TFA), -112.27, -122.72 LCMS : (ES+) m/z = 539.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.87, 波長:220nm

30

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
20	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.40

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.40

40

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

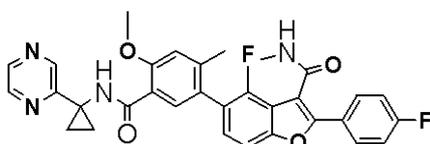
波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.83

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.83

10

【 0 6 6 1 】

【 化 4 9 3 】



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

20

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.04 g, 0.089mmol, 1当量)、1-(ピラジン-2-イル)シクロプロパンアミン(0.014 g, 0.01 mmol, 1.2当量)およびPy-Bop(0.06 g, 0.11 mmol, 1.3当量)の混合液に、窒素下において周囲温度にて、トリエチルアミン(0.027 g, 0.26 mmol, 3当量)を加えた。該澄明な混合液を周囲温度で12時間攪拌した。該混合液を濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水でさらに洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量 : 0.031 g (62%)  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.73 (br. s., 1 H), 8.56 (br. s., 1 H), 8.47 - 8.31 (m, 1 H), 8.06 - 7.88 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.36 - 7.26 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.84 - 1.67 (m, 2 H), 1.56 - 1.38 (m, 2 H).  $^{19}\text{F NMR}$  (376.57 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) -77.80 (TFA), -112.34, -122.74 LCMS : (ES+)  $m/z = 569.2$  (M+H) $^+$

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7  $\mu\text{m}$ )

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 1.91, 波長:220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

21 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.91

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.91

10

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.17

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.17

20

### 【 0 6 6 2 】

#### 2-クロロ-4, 6-ジメチルピリミジン

50 mlの1ツ口 (single neck) 丸底フラスコに、4,6-ジメチルピリミジン-2-オール(5.0 g, 0.04 mol)、続いてPOCl<sub>3</sub>(15.0 ml, 0.097 mol)を加えた。得られた懸濁液を、終夜、還流加熱した。加熱を停止した。冷却した後、該混合液を濃縮し、砕いた氷に注ぎ入れ、ジエチルエーテル(100 ml x 2)で抽出した。有機層を10%NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、エバポレートして、淡黄色の固形物を得た。収量: 3.3 g (58%) <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.48 (s, 6H), 6.97 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 143.6 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

1.5 0.0 100.0

3.2 0.0 100.0

保持時間 分 : 1.428, 波長:220nm

40

### 【 0 6 6 3 】

#### 4,6-ジメチルピリミジン-2-カルボニトリル

2-クロロ-4, 6-ジメチルピリミジン(3.3 g, 0.023 mol)を、DMF(20 ml)中のシアン化亜鉛(2.7 g, 0.023 mol, 1当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

50

(2.7 g, 0.0023 mol, 0.1当量)と合わせ、該スラリーを窒素下において110 °Cで0.5時間加熱した。該混合液を室温まで冷却し、EtOAc(70 ml)で希釈し、2N 水酸化アンモニウム(50 ml)で2回洗浄した。該EtOAc溶液を食塩水(20 ml)で洗浄し、減圧濃縮して、粗混合物を得た。その後、該粗製物をカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、4,6-ジメチルピリミジン-2-カルボニトリルを得た。収量: 0.8 g (26%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.48 (s, 6H), 7.21 (s, 1H)。LCMS: (ES+) m/z = 133.6 (M)<sup>+</sup>  
カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ml/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.239, 波長:220nm

10

#### 【 0 6 6 4 】

##### 1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン

攪拌した4,6-ジメチルピリミジン-2-カルボニトリル(0.2 g, 1.5 mmol) / 無水THF溶液に、Ti(OiPr)<sub>4</sub>(0.43 ml, 1.8 mmol, 1.2当量)を加えた。15分間攪拌した後、エチルマグネシウムプロミド(3.8 ml, 3.8 mmol, 2.5当量) / THFを該混合液に-78 °Cにて滴下した(EtMgBrを加えている間に、該反応混合液は黒色に変化した)。次いで、該反応混合液を室温で1時間攪拌した後、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.320 ml, 2.2 mmol, 1.5当量)を該混合液に0 °Cにてゆっくりと加えた。添加の完了後、該反応液を室温で1時間攪拌した。50 mlの水を該反応混合液に加えた後、セライトを通してそれを濾過した。該濾液を10%NaOH溶液で塩基性にし(pH=9)、その後、DCM(25 ml x 2)で抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物得て、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

20

#### 【 0 6 6 5 】

#### 【 化 4 9 4 】



30

##### 5-(5-(1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル(cyclopropylcarbamoyl))-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボキサミド

2 ml DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(50 mg, 0.12 mmol)、クルードな1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(150 mg)の混合液に、室温にて、BOP(106 mg, 0.24 mmol, 2.0当量)およびトリエチルアミン(0.050 ml, 0.36 mmol, 3.0当量)を加え、該混合液をN<sub>2</sub>雰囲気下において終夜攪拌した。該混合液を、砕いた氷に注ぎ入れ、固体の沈殿物を濾過し、乾燥させた。得られた生成物をさらに、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル(230-400)および移動相としてCHCl<sub>3</sub>-MeOH(95:5)を用いて、精製した。収量: 40 mg (60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.80 - 7.76 (m, 2 H), 7.41 - 7.37 (m, 3 H), 7.21 - 7.15 (m, 3 H), 6.77 (s, 1 H), 6.22 (br. s., 1 H), 3.01 (d, J = 5.0 Hz, 3 H), 2.37 (s, 6 H), 2.26 (s, 3 H), 1.76 - 1.73 (m, 2 H), 1.56-1.54 (m, 2 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -109.83, -119.22 LCMS : (ES+) m/z = 567.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

50

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1 mL/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.971, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5 (希NH<sub>3</sub>で調節)

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
22	10
29	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.83

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.83

純度 : 95.31%

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.03

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.03

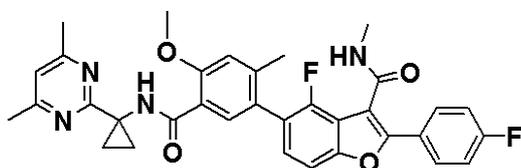
純度 : 96.63%

30

40

【 0 6 6 6 】

【 化 4 9 5 】



5-(5-(1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチルベンゾフラン-3-カルボ

50

## キサミド

2 ml DMF中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(50 mg, 0.11 mmol)、クルードな1-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)シクロプロパンアミン(100 mg)の混合液に、室温にて、BOP(100 mg, 0.22 M, 2.0当量)およびトリエチルアミン(0.046 ml 0.33 M, 3.0当量)を加え、該混合液をN<sub>2</sub>雰囲気下において終夜撹拌した。該混合液を、砕いた氷に注ぎ入れ、固体の沈殿物を濾過し、乾燥させた。得られた生成物をプレパラティブHPLCによりさらに精製した。収量: 15 mg (24%) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 7.97 - 7.94 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.48 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 1.86 - 1.83 (m, 2 H), 1.55 - 1.52 (m, 2 H). <sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD) -77.40 (TFA), -112.33, -122.75 (基準としてCFCl<sub>3</sub>). LCMS : (ES+) m/z = 597.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1 mL/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

20

保持時間 分 : 2.01, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5 (希NH<sub>3</sub>で調節)

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
23	10
30	100
30	100

30

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 17.97

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 17.97

純度 : 98.65%

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.61

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.61

純度 : 98.78%

10

プレパラティブHPLC メソッド:

カラム : X-bridge C18 (100 x 4.6 x 5.0  $\mu$ )

移動相A : 0.05%TFA/水

移動相B : アセトニトリル

グラジエント: 時間 流速 A(%) B(%)

0 15ml/分 80 20

5 15ml/分 55 45

保持時間: 18分

20

#### 【 0 6 6 7 】

tert-ブチル 1-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロプロピルカルバメート

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸(11.00 g, 54.7 mmol, 1.0当量) / 塩化メチレン溶液に、0 にて、N,O-ジメチル ヒドロキシルアミンHCl(5.9 g, 60.4 mmol, 1.1当量)、TEA(13.82 g, 13.6 mmol, 2.5当量)およびHATU(22.90 g, 60.2 mmol, 1.1当量)を加えた。得られた反応混合液を、N<sub>2</sub>雰囲気下において室温で終夜、撹拌した。TLCにより反応の完了が示された後、該反応混合液を濃縮し、水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、目的の生成物を白色の固形物として得た。収量: 13.00 g (97.52%)。 30

#### 【 0 6 6 8 】

tert-ブチル 1-プロピオロイルシクロプロピルカルバメート

撹拌したtert-ブチル 1-(メトキシ(メチル)カルバモイル)シクロプロピルカルバメート(5.0 g, 20.49 mmol, 1.0当量) / THF溶液に、-78 にて、(トリメチルシリル)アセチレン(6.36 g, 61.15 mmol, 3.0当量)を加え、同じ温度で5時間、撹拌を続けた。LCMSにより生成物の形成が確認された。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液を該反応混合液に加えた後、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。該粗生成物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル(60-120)を用いて、精製した。目的の化合物を15% EtOAc / 石油エーテルで溶出した。収量: 1.5g (35.70%)。 40

#### 【 0 6 6 9 】

(E)-tert-ブチル 1-(3-(ジメチルアミノ)アクリロイル)シクロプロピルカルバメート

THF(14.5 ml)およびtert-ブチル プロピオロイルシクロプロピルカルバメート(1.5 g, 7.17 mmol, 1.0当量)中のジメチルアミンの2M 溶液を、0 で撹拌し、次いで、室温で4時間撹拌を続けた。TLCにより反応の完了が示された。該反応混合液を濃縮して、クルードな固体の生成物を得た後、それをEtOAc/石油エーテルにおいて再結晶化して、目的の生成物を薄黄色の固形物として得た。収量: 1.4g (77.8%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59 (d, J = 12.4, 1H), 5.52 (d, J = 10.8, 1H), 5.37 (d, J = 12.4, 1H), 3.07 (bs 50

, 3H), 2.82 (bs, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (s, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 255.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム: Ascentis Express C8 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.57, 波長:220nm

10

### 【0670】

tert-ブチル 1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロピルカルバメート

圧力チューブ中の、MeOH中の(E)-tert-ブチル 1-(3-(ジメチルアミノ)アクリロイル)シクロプロピルカルバメート(0.300 g, 1.18 mmol, 1.0当量)、ホルムアミジンアセテート(0.490 g, 4.724 mmol, 4.0当量)およびナトリウムメトキシド(0.510 g, 9.44 mmol, 8.0当量)の溶液を、90 °Cで終夜撹拌した。TLCおよびLCMSにより、反応の完了が示された。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として30% EtOAc/ヘキサンを用いて、精製した。収量 : 0.180 g (65.0%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.0 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6, 1H), 7.37 (d, J = 4.0, 1H), 5.27 (bs, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (s, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 236.2 (M+H)<sup>+</sup>

20

カラム: purospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3 μm)

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAc/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAc/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.33, 波長:220nm

30

### 【0671】

1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl塩

4.0 M HCl / 1,4-ジオキサン(4.0 ml)中のtert-ブチル 1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロピルカルバメート(0.100 g, 0.425 mmol, 1.0当量)溶液を、室温で5時間撹拌した。該反応混合液を十分に濃縮し、該HCl塩を次の工程に用いた。

40

### 【0672】

1-(フラン-3-イル)シクロプロパンアミン

3-フロニトリル(5 g, 53.71 mmol, 1.0当量) / 乾燥THF溶液に、アルゴン雰囲気下において室温にて、チタンイソプロポキシド(18.9 ml, 64.4 mmol, 1.2当量)をゆっくりと加えた。該反応混合液を15分間撹拌した。1.0 M エチルマグネシウムプロミド / THF(129 ml, 128 mmol, 2.4当量)溶液を該混合液に0 °Cにてシリンジを介してゆっくりと加えた。添加後、該反応混合液を室温で2時間撹拌した。次いで、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(10.4 ml)を該混合液に0 °Cにてゆっくりと加えた。添加の完了後、該反応混合液を室温で30分間撹拌した。該反応

50

混合液が塩基性になるまで10%NaOH溶液をゆっくりと加えた後、EtOACで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。該粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として35% EtOAC/石油エーテルを用いて、精製した。収量：2.5 g (38%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.32 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H)。LCMS : (ES+) m/z = 123.7 (M)<sup>+</sup>

カラム: ATLANTS T3(2.1x50mm) 3ミクロン

M相 A : 10mM NH<sub>4</sub>COOH/98%H<sub>2</sub>O, 2%MeCN

M相 B : 10mM NH<sub>4</sub>COOH/2%H<sub>2</sub>O, 98%MeCN

流速 : 0.8ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
6	0.0	100.0
7.0	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.65, 波長:220nm

10

### 【 0 6 7 3 】

tert-ブチル 1-(フラン-3-イル)シクロプロピルカルバメート

THF(25 ml)中のBoc無水物(4.9 g, 22.47 mmol, 1.2当量)および1-(フラン-3-イル)シクロプロパンアミン(2.3 g, 18.69 mmol, 1.0当量)の溶液を0 にて攪拌し、室温で終夜、攪拌を続けた。該反応混合液を濃縮し、該粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として5% EtOAC/石油エーテルを用いて精製した。収量：2.5 g (60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (d, J = 3.2, 1H), 7.26 (d, J = 3.2, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.17 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (s, 2H), 1.03 (s, 2H)。LCMS (ES+) m/z = 168.2 (M-CMe<sub>3</sub>+2H)<sup>+</sup>

20

カラム: purospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3μm

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.75, 波長:220nm

30

### 【 0 6 7 4 】

tert-ブチル 1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロピルカルバメート

室温にてアセトン(86 ml)および水(86 ml)中のtert-ブチル 1-(フラン-3-イル)シクロプロピルカルバメート(2.15 g, 9.64 mmol, 1.0当量)の溶液をN<sub>2</sub>でバージし、-20 まで冷却した。NaHCO<sub>3</sub>(1.62 g, 19.28 mmol, 2.0当量)およびN-プロモスクシンイミド(2.23 g, 12.52 mmol, 1.3当量)を該混合液に-20 にて加え、同じ温度で2時間、攪拌を続けた。-20 にて該反応混合液にTHF(4.3 ml)を加え、該温度を30分かけて0 まで昇温させた。アセトンを該反応混合液からN<sub>2</sub>気流によって除去し、0 にて残渣に、イソプロパノール(86 ml)、続いてヒドラジン水和物(12.9 ml)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。LCMSにより生成物の形成が確認された。溶媒を減圧下においてエバポレートし、残渣を水で希釈した後、EtOACで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。該粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて、精製した。収量：1.3 g (57.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD

40

50

Cl<sub>3</sub>): 9.04 (d, J = 5.6, 1H), 8.95 (d, J = 2.8, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.25 (bs, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (bs, 4H). LCMS : (ES+) m/z = 236.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム: puerospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3 μm

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC / 90% H<sub>2</sub>O, 10% MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC / 10% H<sub>2</sub>O, 90% MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.18, 波長:220nm

10

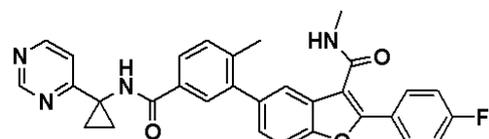
【 0 6 7 5 】

1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl塩

4.0 M HCl / 1,4-ジオキサン溶液(4.0 ml)中のtert-ブチル 1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロピルカルバメート(0.100 g, 0.425 mmol, 1.0当量)の混合液を、室温にて5時間攪拌した。該反応混合液を減圧下で濃縮し、乾燥HCl塩を次の工程に用いた。

【 0 6 7 6 】

【 化 4 9 6 】



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

DMF中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.07 g, 0.173 mmol, 1.0当量)および1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.023 g, 0.173 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.087 g, 0.861 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.114 g, 0.257 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて精製し、プレパラティブHPLCによりさらに精製した。収量: 0.040 g (44.45 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.03 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.04 - 7.94 (m, 2 H), 7.91 - 7.83 (m, 2 H), 7.72 - 7.64 (m, 2 H), 7.57 - 7.45 (m, 2 H), 7.43 - 7.37 (m, 1 H), 7.34 - 7.24 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.90 - 1.81 (m, 2 H), 1.57 - 1.49 (m, 2 H). <sup>19</sup>F NMR (376.51 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -78.35 (TFA), -113.31. LCMS : (ES+) m/z = 521.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

40

カラム: purospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3 $\mu$ m

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.82, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

24 10

31 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 16.43

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 16.43

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

30 100

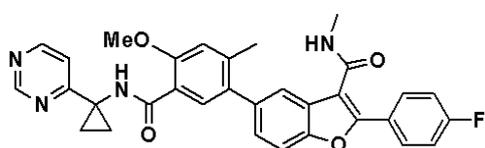
波長: 254 nm, 保持時間 分:15.265

30

【 0 6 7 7 】

40

【 化 4 9 7 】



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

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.096 g, 0.221 mmol, 1.0当量)、1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.03 g, 0.221 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.12

50

g, 1.188 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.146 g, 0.330 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として3% MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて、精製した。収量: 0.070 g (57.33%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.99 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.99 - 7.93 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.69 - 7.54 (m, 3 H), 7.39 - 7.23 (m, 3 H), 7.16 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.85 - 1.82 (m, 2 H), 1.61 - 1.49 (m, 2 H). LCMS : (ES+) m/z = 551.2 (M+H)<sup>+</sup>

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.91, 波長:220nm

10

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

25 10

25 100

30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :17.55

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :17.55

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

25 100

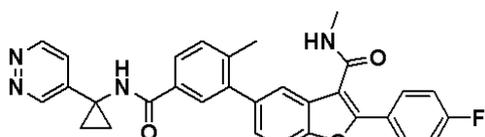
30 100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.06

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.06

40

## 【化 4 9 8】



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

DMF中の3-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.075 g, 0.186 mmol, 1.0当量)、1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.025 g, 0.185 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.094 g, 0.93 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.123 g, 0.278 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて精製し、該生成物をプレパラティブHPLCによりさらに精製した。収量：0.050g (52.00%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)： 9.44 (s, 1 H), 9.15 (d, 1H), 9.11 (s, 1 H), 8.02 - 7.94 (m, 2 H), 7.86 (dd, J = 2.3, 4.3 Hz, 2 H), 7.73 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.71 (s, 4 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.51 MHz, CD<sub>3</sub>OD)： -78.16 (TFA), -113.29 LCMS : (ES+) m/z = 521.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

カラム: purospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3μm

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100.0	0.0

保持時間 分 : 1.71, 波長:220nm

30

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
26	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :14.37

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :14.37

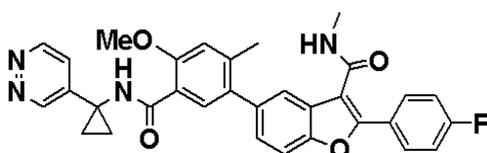
40

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)  
 移動相B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 25 100  
 30 100  
 波長: 254 nm, 保持時間 分:14.05  
 波長: 220 nm, 保持時間 分:14.05

10

【 0 6 7 9 】

【 化 4 9 9 】



20

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

DMF中の5-(2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.080 g, 0.184 mmol, 1.0当量)、1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.025 g, 0.185 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.093 g, 0.920 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.120 g, 0.271 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物を、シリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4%MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて精製し、プレパラティブHPLCによりさらに精製した。収量: 0.053 g (52.42%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.21 - 9.16 (m, 2 H), 8.01 - 7.94 (m, 2 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.34 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.25 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.75 (s, 4 H)。<sup>19</sup>F NMR (376.51 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -77.43 (TFA), -112.62。LCMS : (ES+) m/z = 551.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

40

保持時間 分 : 1.84, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 25 100  
 30 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :14.99  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :14.99

10

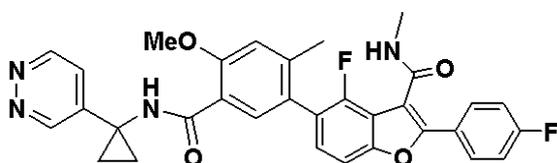
HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)  
 移動相B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 25 100  
 30 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 :14.07  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 :14.07

20

【 0 6 8 0 】

【 化 5 0 0 】

30



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

DMF中の5-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.080 g, 0.177 mmol, 1.0当量)、1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.024 g, 0.177 mmol, 1.0当量)の混合液に、0にて、TEA(0.090 g, 0.89 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.117 g, 0.264 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をシリカゲル(60-120)カラムクロマトグラフィーにより、溶出液として4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>を用いて、精製した。収量: 0.060 g (60.0%)。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.08 (m, 1H), 9.05 (d, J = 1.0, 5.8 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.72 (s., 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.63 (s, 4 H)。 <sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -112.33, -122.75。 LCMS : (ES+) m/z = 569.2 (M+H)<sup>+</sup>

40

カラム: purospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3 $\mu$ m

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAc / 90% H<sub>2</sub>O, 10% MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAc / 10% H<sub>2</sub>O, 90% MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100	0

保持時間 分 : 1.74, 波長:220nm

10

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05% TFA / 水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.33

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.33

20

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05% TFA / 水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長: 254 nm, 保持時間 分: 9.21

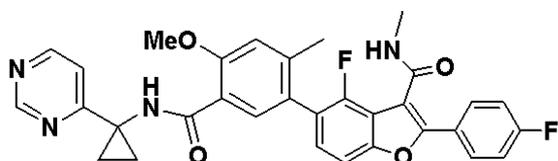
波長: 220 nm, 保持時間 分: 9.21

30

40

【 0 6 8 1 】

【 化 5 0 1 】



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

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

50

-5-イル)-2-メトキシ-4-メチル安息香酸(0.080 g, 0.185 mmol, 1.0当量)、1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.025 g, 0.185 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.094 g, 0.930 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.120 g, 0.271 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温まで昇温させ、室温で終夜、撹拌を続けた。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.058 g (58.0%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.03 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.97-7.79 (m., 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31-7.25 (m, 3 H), 7.19 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.95 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -77.58 (TFA), -112.32, -122.76.LCMS : (ES+) m/z = 569.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

カラム-Ascentis Express C18 (5X2.1mm-2.7 μm)

M相 A : 2%MeCN-98%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

M相 B : 98%MeCN-2%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>COOH

流速 : 1ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
1.5	0.0	100.0
3.2	0.0	100.0

保持時間 分 : 1.89, 波長:220nm

20

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :16.78

波長 : 220 nm, 保持時間 分 :16.78

30

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : 0.05%TFA/水:MeCN (95:5)

移動相B : 0.05%TFA/MeCN:水 (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
25	100
30	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 :15.08

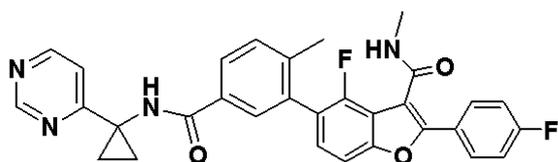
波長 : 220 nm, 保持時間 分 :15.08

40

50

【 0 6 8 2 】

【 化 5 0 2 】



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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.050 g, 0.114 mmol, 1.0当量)、1-(ピリミジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.015 g, 0.113 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.060 g, 0.594 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.076 g, 0.172 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜撈拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量：0.035g (57.37%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.00 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.98-7.90 (mおよびdd, 3 H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.51-7.49 (2つの重なりd, 2 H), 7.35-7.28 (m, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CD<sub>3</sub>OD): -76.94 (TFA), -112.22, -122.76 LCMS : (ES+) m/z = 539.2 (M+H)<sup>+</sup>

10

20

30

カラム: puerospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3 $\mu$ m

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAC/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間	%A	%B
0.0	100.0	0
2	0.0	100.0
2.5	0.0	100.0
3	100	0

保持時間 分 : 1.78, 波長:220nm

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間	B%
0	10
12	100
15	100

波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 10.02

波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 10.02

40

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン

バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5

移動相A : バッファー:MeCN (95:5)

移動相B : MeCN:バッファー (95:5)

流速 : 1ml/分

時間 B%

0 10

12 100

15 100

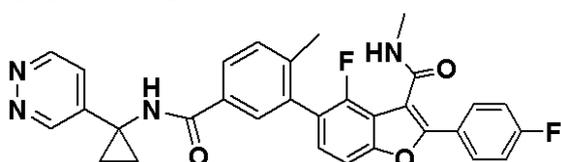
波長: 254 nm, 保持時間 分: 9.53

波長: 220 nm, 保持時間 分: 9.53

10

【 0 6 8 3 】

【 化 5 0 3 】



20

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

DMF中の3-(4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(メチルカルバモイル)ベンゾフラン-5-イル)-4-メチル安息香酸(0.050 g, 0.114 mmol, 1.0当量)、1-(ピリダジン-4-イル)シクロプロパンアミンHCl(0.015 g, 0.113 mmol, 1.0当量)の混合液に、0 にて、TEA(0.060 g, 0.594 mmol, 5.0当量)およびBOP試薬(0.076 g, 0.172 mmol, 1.5当量)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製した。収量: 0.030 g (50.0%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.03 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.98 (m, 1 H), 8.01-7.98 (m., 2 H), 7.81-7.78 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.4, 2 H), 7.28-7.26 (dd, 1 H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.20 (bs, 1H), 3.04 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.61-1.54 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (376.57 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -109.53, -119.52。LCMS : (ES+) m/z = 539.2 (M+H)<sup>+</sup>

30

カラム: purospher (登録商標) star RP-18 (4X55)mm, 3μm

M相 A : 20mM NH<sub>4</sub>OAc/90%H<sub>2</sub>O, 10%MeCN

M相 B : 20mM NH<sub>4</sub>OAc/10%H<sub>2</sub>O, 90%MeCN

流速 : 2.5ML/分

時間 %A %B

0.0 100.0 0

2 0.0 100.0

2.5 0.0 100.0

3 100 0

保持時間 分 : 1.68, 波長:220nm

40

HPLC メソッド : SUNFIRE C18 (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相A : バッファー:MeCN (95:5)  
 移動相B : MeCN:バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 12 100  
 15 100  
 波長 : 254 nm, 保持時間 分 : 9.00  
 波長 : 220 nm, 保持時間 分 : 9.00

10

HPLC メソッド : XBridge phenyl (4.6X150)mm, 3.5ミクロン  
 バッファー : 0.05%TFA/水 pH 2.5  
 移動相 A : バッファー : MeCN (95:5)  
 移動相 B : MeCN: バッファー (95:5)  
 流速 : 1ml/分  
 時間 B%  
 0 10  
 12 100  
 15 100  
 波長: 254 nm, 保持時間 分:8.89  
 波長: 220 nm, 保持時間 分:8.89

20

#### 【 0 6 8 4 】

本発明は前述の例示的な実施例に限定されず、そしてその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形態において具体化することができることが当業者には明白であろう。従って該実施例は、あらゆる点で、制限するものではなく例示的なものとしてみなされ、そして、前述の実施例に対してよりはむしろ特許請求の範囲を参照すべきであり、従って、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内となる全ての変更を包含すると意図することが望ましい。

30

#### 【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成25年3月6日 (2013.3.6)

#### 【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-5-[3-フルオロ-2-メチル-5-[[[1-(2-ピリジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-[2-メチル-5-[[[1-(2-ピリジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ]フェニル]-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[5-[[[1-(5-

フルオロ-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]-4-メトキシ-2-メチルフェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(4-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(3-ピリダジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(4-メチル-2-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 4-フルオロ-2-(4-フルオロフェニル)-N-メチル-5-[2-メチル-5-[[[1-(4-ピリミジニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-4-オキサゾリル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

3-ベンゾフランカルボキサミド, 2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(3-メチルフェニル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;および、

3-ベンゾフランカルボキサミド, 2-(4-フルオロフェニル)-5-[4-メトキシ-2-メチル-5-[[[1-(5-メチル-2-オキサゾリル)シクロプロピル]アミノ]カルボニル]フェニル]-N-メチル-;

からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体含有する、C型肝炎感染症を処置するための医薬組成物。

【請求項3】

治療上有効な量の請求項1に記載の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、および抗HCV活性を有する別の化合物を組み合わせる含む、C型肝炎感染症を処置するための剤であって、該別の化合物の少なくとも1つが、インターフェロン、シクロスポリン、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択され、該別の化合物は請求項1に記載の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩より前、後、もしくは同時に投与される、該剤。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/026898
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. C07D307/79	C07D401/14	C07D403/10
A61K31/4433	A61P31/12	A61K31/506
A61K31/501		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/041201 A2 (VIROPHARMA INC [US]; WYETH CORP [US]; BURNS CHRISTOPHER J [US]; DEL VE) 21 May 2004 (2004-05-21) on claim 7, 6-cyclopropylsulfamoyl-2-(4-fluorophenyl)-5-isopropoxy-benzofuran-3-carboxylic acid methylamide claims 1, 5, 7, 27	1-3
X	US 2009/208449 A1 (LABADIE SHARADA SHENVI [US] ET AL) 20 August 2009 (2009-08-20) claims 1, 13-20	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  3 December 2010	Date of mailing of the international search report  20/12/2010	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Sáez Díaz, R	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/026898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041201 A2	21-05-2004	AU 2003290584 A1	07-06-2004
		BR 0315937 A	13-09-2005
		CA 2504344 A1	21-05-2004
		EC SP055801 A	22-11-2005
		EP 1581207 A2	05-10-2005
		IL 168282 A	18-11-2009
		JP 4537315 B2	01-09-2010
		JP 2006510736 T	30-03-2006
		KR 20050065661 A	29-06-2005
		MX PA05004608 A	20-09-2005
		NI 200500090 A	25-05-2006
		NZ 539727 A	31-01-2008
		ZA 200503501 A	25-10-2006
		US 2009208449 A1	20-08-2009
AU 2009214194 A1	20-08-2009		
CA 2714254 A1	20-08-2009		
EP 2245023 A1	03-11-2010		
WO 2009101022 A1	20-08-2009		
PE 14582009 A1	24-09-2009		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 407/12
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351
C 0 7 D 405/10	(2006.01)	C 0 7 D 405/10
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/4025	(2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/4995	(2006.01)	A 6 1 K 31/4995
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 453/02	(2006.01)	C 0 7 D 453/02
A 6 1 K 31/439	(2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
C 0 7 D 491/06	(2006.01)	C 0 7 D 491/06
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K 31/4035
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438
A 6 1 K 31/395	(2006.01)	A 6 1 K 31/395
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14

(81)指定国

AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),  
 EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S  
 K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,

BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, I  
S, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE  
, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 カップ - サン・ユン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 カイル・イー・パーセラ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・エイ・ベンダー

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブレット・アール・ベノ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 キャサリン・エイ・グラント - ヤング

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン・ハン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ピヤセナ・ヘワワサム

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・エフ・カドウ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ  
リストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 アンドリュー・ニッケル

アメリカ合衆国 9 1 1 0 8 カリフォルニア州サン・マリノ、サウス・パークレー・アベニュー 5 7  
2 番

F ターム(参考) 4C037 QA10

4C050 AA02 AA03 AA04 AA07 BB04 BB07 BB09 CC08 CC16 DD10  
EE01 EE02 FF01 FF05 GG01 GG03 HH01 HH02  
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB06 BB07 BB08 BB09 CC76 CC78  
CC92 DD02 DD03 DD06 DD07 DD10 DD12 DD15 DD22 DD25  
DD28 DD29 DD34 DD41 DD47 DD51 DD52 DD54 DD58 DD62  
DD67 DD76 EE01  
4C064 AA06 CC01 DD01 EE07 FF01 GG03 GG07 GG18  
4C086 AA01 AA02 AA03 BA06 BA07 BB02 BC02 BC07 BC10 BC11  
BC13 BC17 BC21 BC30 BC36 BC38 BC42 BC48 BC50 BC60  
BC62 BC67 BC69 BC71 BC73 BC82 BC84 BC85 CB05 CB17  
CB22 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04  
MA16 MA17 MA23 MA34 MA35 MA37 MA43 MA52 MA55 NA14  
ZB33