

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5685254号
(P5685254)

(45) 発行日 平成27年3月18日(2015.3.18)

(24) 登録日 平成27年1月23日(2015.1.23)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 498/04 112 Q

A61K 31/5365 (2006.01)

C07D 498/04 C S P

A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/5365

A61P 31/06

請求項の数 10 (全 90 頁)

(21) 出願番号 特願2012-523088 (P2012-523088)
 (86) (22) 出願日 平成22年7月30日 (2010.7.30)
 (65) 公表番号 特表2013-500997 (P2013-500997A)
 (43) 公表日 平成25年1月10日 (2013.1.10)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2010/043908
 (87) 國際公開番号 WO2011/014776
 (87) 國際公開日 平成23年2月3日 (2011.2.3)
 審査請求日 平成25年7月30日 (2013.7.30)
 (31) 優先権主張番号 61/230,422
 (32) 優先日 平成21年7月31日 (2009.7.31)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 510247467
 グローバル、アライアンス、フォア、ティ
 ビー、ドラッグ、ディベロップメント
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10005
 、ニューヨーク、ウォール・ストリート
 40番、トウエンティフォース・フロア
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100156122
 弁理士 佐藤 剛

最終頁に続く

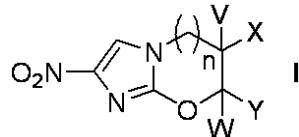
(54) 【発明の名称】ニトロイミダゾオキサジンおよびニトロイミダゾオキサゾール・アナログならびにそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】

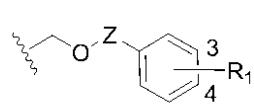


{式中、

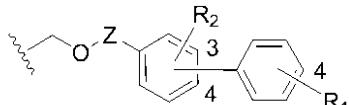
nは1であり;

VおよびWは独立してHまたはCH₃であり; およびXまたはYのうちの1はHを表し、もう1は式IIaまたはIIbのうちの1を表し、ここに式IIa
およびIIbは一般構造:

【化2】



IIa



IIb

[式中、

式IIaは3-位および4-位で標識され、置換基としてR₁を有する单一の環を含み、式IIb 20

は3 - 位および4 - 位で標識され、置換基として、R₂と4 - 位で標識され、置換基としてR₁を有する末端の環とを有する第1の環を含み、

式IIaの単一の環および式IIbの第1の環および末端の環は各環の位置にC、CHまたはアザを含み、

式IIaの単一の環および式IIbの第1の環および末端の環は独立して2以下のアザを含み、

式IIaおよびIIb中のZはCH₂または直接結合を表し、および

R₁およびR₂は、独立して、H、F、Cl、I、CN、CF₃、OCF₃、OCH₃またはOCH₂Phのいずれか1または2を表す]を有する}の一般構造を有する化合物。

【請求項2】

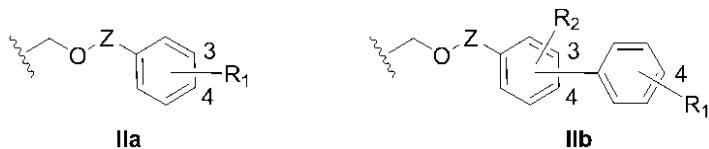
式I中、

nが1であり；

VおよびWが独立してHまたはCH₃であり；および

XまたはYのうちの1はHを表し、もう1が式IIaまたはIIbのうちの1を表し、ここに式IIaおよびIIbは一般構造：

【化3】



[式中、

式IIaは3 - 位および4 - 位で標識され、置換基としてR₁を有する単一の環を含み、

式IIbは3 - 位および4 - 位で標識され、置換基としてR₂と4 - 位で標識され、置換基としてR₁を有する末端の環とを有する第1の環を含み、

式IIbの第1の環が各環位置にC、CHまたはアザを含み、

式IIbの第1の環が2以下のアザを含み、

式IIaの単一の環および式IIbの末端の環の両方が、R₁が4 - OMeでない場合に各環位置にCまたはCHを含むか、またはR₁が4 - OMeである場合に3 - 位にアザを含み、各々の残りの環位置にCまたはCHを含み、

式IIaおよびIIb中のZはCH₂または直接結合を表し、

R₁は4-F、4-CN、4-I、4-CF₃、3-OCF₃、4-OCF₃、4-OCH₂Phまたは4-OMeを表し、および

R₂はHを表す]

で表される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

治療上有効な量の請求項1記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項4】

さらに、医薬上許容し得る賦形剤、補助剤、不活性成分、緩衝剤、安定剤またはそれらの混合物を含む請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

さらに、1またはそれを超えるさらなる抗 - 感染症治療剤を含む請求項3記載の医薬組成物。

【請求項6】

微生物感染症を予防および治療することにおいて使用するための、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項7】

微生物感染症がマイコバクテリウム・チューベルクローシス (Mycobacterium tuberculosis)、トリパノソーマ・クルジ (Trypanosoma cruzi) またはリューシュマニア・ドノバニ (Leishmania donovani) によって引き起こされる請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

A. 2-ニトロ-7-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；

10

20

30

40

50

- B. 7-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル]-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- C. 7-[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル]-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- D. 2-ニトロ-7-([4'-トリフルオロメチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- E. 2-ニトロ-7-([4'-トリフルオロメトキシ][1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- F. 7-([5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]オキシ)メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
10
- G. 2-ニトロ-7-([5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- H. 7-([6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ)メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- I. 2-ニトロ-7-([6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- J. 7-メチル-2-ニトロ-7-([4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- K. 7-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル]-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
20
- L. 7-[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル]-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- M. 7-メチル-2-ニトロ-7-([4'-トリフルオロメチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- N. 7-メチル-2-ニトロ-7-([4'-トリフルオロメトキシ][1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- O. 7-([5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]オキシ)メチル)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- P. 7-メチル-2-ニトロ-7-([5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
30
- Q. 7-メチル-2-ニトロ-7-([5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- R. 7-([6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ)メチル)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- S. 7-メチル-2-ニトロ-7-([6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- T. 7-メチル-2-ニトロ-7-([6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- U. 2-ニトロ-7-([3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
40
- V. 2-ニトロ-7-([4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- W. 7-([4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ)メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- X. 2-ニトロ-7-([4'-トリフルオロメトキシ][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- Y. 2-ニトロ-7-([4'-トリフルオロメトキシ][1,1'-ビフェニル]-4-イル)メトキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
- Z. 7-メチル-2-ニトロ-7-([3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ)メチル)-6-7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
50

- AA. 7-メチル-2-ニトロ-7-([4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 BB. 7-([4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ)メチル)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 CC. 7-メチル-2-ニトロ-7-([4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 DD. 7-メチル-2-ニトロ-7-([4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 EE. (7R)-7-メチル-2-ニトロ-7-([4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 FF. (7S)-7-メチル-2-ニトロ-7-([4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 GG. 2-ニトロ-6-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 HH. (6R)-2-ニトロ-6-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 II. (6S)-2-ニトロ-6-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 JJ. 6-{{(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ}メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 KK. 2-ニトロ-6-({4-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル}オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 LL. 2-ニトロ-6-({4-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル}オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 MM. 6-({5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル}オキシ)メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 NN. 2-ニトロ-6-[({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 OO. 2-ニトロ-6-[({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 PP. 6-({6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル}オキシ)メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 QQ. 2-ニトロ-6-[({6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 RR. 2-ニトロ-6-[({6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 SS. 2-ニトロ-6-({3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 TT. 2-ニトロ-6-({4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 UU. 6-({4-(ベンジルオキシ)ベンジル}オキシ)メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 VV. 2-ニトロ-6-({4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 WW. 2-ニトロ-6-({4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル}メトキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン；
 よりなる群から選択される化合物、あるいはそれらの混合物、光学または幾何学異性体、または薬理学的に許容し得る塩誘導体。

【請求項 9】

微生物感染症を予防および治療するための薬物の製造における請求項 3 記載の医薬組成

10

20

30

40

50

物の使用。

【請求項 10】

微生物感染症が、マイコバクテリウム・チューベルクローシス、トリパノソーマ・クルジまたはリューシュマニア・ドノバニによって引き起こされる、請求項 9 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、その全体の内容を出典明示して本願の一部とみなす2009年7月31日に「Nitroimidazooxazine and Nitroimidazooxazole Analogues and Their Uses」なる発明の名称で出願した米国仮特許出願番号61 / 230,422に基づく優先権の利益を主張する。 10

【0002】

本発明は、ニトロイミダゾオキサジンおよびニトロイミダゾオキサゾール・アナログ、それらの調製物、ならびに、単独または他の抗 - 感染症治療剤と組み合わせて、マイコバクテリウム・チューベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) に対して有効な薬剤としておよび抗 - 原形動物剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

HIV患者における高められた感受性に寄与し得る最近の再起、ならびに多剤耐性菌の発生の増加および広範囲の薬剤耐性菌の出現によって、結核は世界中における主要な感染症死因のままである（2008年において130万人と見積もられる死者を有する）。結核に対する最近の薬剤療法は、6か月を超えて毎日投与される複数の薬剤の組み合わせ（通常はイソニアジド、リファンピン、ピラジナミドおよびエタンブトール）を含み、長期にわたりかつ複雑である。さらに、これらの薬剤は、症例のかなりの割合で発生することが示唆されている、持続形態の疾病に対しては相対的に効果がない（Ferraraら, 2006）。多剤耐性疾患に対しての長期的複合治療（典型的には2年を超える）に使用される第二選択薬剤は、大部分が、現存の第一選択医薬よりも低い効能を有するかまたは高い毒性を有する。しばしば、高い再発率および高まった薬剤耐性につながり、新しくより効果的な薬剤の緊急の必要性を強調する、不完全な治療剤が投与されている。 20

【0004】

シャガス病は主に南アメリカにおいて約9百万人の人々に悪影響を与え、年間約14,000人の死者を出している。それは、吸血性昆虫によって人に伝播される原形動物寄生虫トリパノソーマ・クルジ (*Trypanosoma cruzi*) によって引き起こされる。現在、2の薬剤、ニフルチモクスおよびベンズニダゾールが治療に有用であり、疾患の急性期に限定しておよび幾つかの病原菌株に対してのみ効力を示している。これらの薬剤は、重篤な副作用も与え、これは求められる長期的で費用のかかる治療と一緒にになって、不十分な患者の追従および薬剤耐性の発展に通じている。 30

【0005】

リューシュマニアは90近いの国々のほぼ1200万人の人々に悪影響を及ぼし、年間約51,000人の死者を出している。それはインド亜大陸および東アジアにおいて特に流行しており、この場合、寄生虫リューシュマニア・ドノバニ (*Leishmania donovani*) が原因因子である。この寄生虫は雌性サシチョウバエに噛まれることで人に伝播し、最も重篤な形態、肝臓および脾臓における慢性疾患を引き起こし、 40

化学療法によって治療しなければ死に至る内臓リューシュマニア症（カラアザール）に寄与している。第1系統の治療は、50年以上前に発見され、重篤な望ましくない副作用を示すアンチモン剤、メグルミンアンチモン酸塩（グルカンタイム）およびスチボグルコネートナトリウム（ペントスタム）である。長期間にわたるの低容量の投与はそれがインドで用いることができないような薬剤体積の増長を生じた（Cavalliら, 2009）。第2系統の薬剤は同様の毒性の懸念点に苦しみ、より安全で、より効果的な治療に対する真の要望を示している。

【0006】

10

20

30

40

50

したがって、抗 - 結核性薬剤として使用するための、マイコバクテリウム・チューベルクローシスの好気性（複製性）および嫌気性（潜在性または持続性）の培養物の両方に対して予期せぬ高い効能を有し、および／または、抗 - 原生生物剤として使用するためのトリパノソーマ・クルジまたはリューシュマニア・ドノバニに対して予期せぬ高い効能を有する、ならびに他の微生物感染症を治療するための、新規なニトロイミダゾオキサジンおよびニトロイミダゾオキサゾール・アナログを提供することが非常に望ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、ニトロイミダゾオキサジンおよびニトロイミダゾオキサゾール・アナログ、それらの調製方法、ならびにマイコバクテリウム・チューベルクローシスの治療剤としての、抗 - 結核性薬剤として使用するための、トリパノソーマ・クルジまたはリューシュマニア・ドノバニに対して予期せぬ高い効能を有する抗 - 原生生物剤として使用するための、ならびに他の微生物感染症を治療するための化合物の使用にかかる。

10

【0008】

臨床試験へのニトロイミダゾオキサジンPA - 824の最近の導入は有意義である。この化合物は良好なイン・ビトロ(*in vitro*)およびイン・ビボ(*in vivo*)の活性をマイコバクテリウム・チューベルクローシスに対してその活性形態および持続形態の両方において示すからである(Tyagiら, 2005)。関連する2 - ニトロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール、0 PC - 67683も臨床試験に入っている(Sasakiら, 2006)。これらの化合物の構造を図1に示す。理論に拘束されるのを望まないが、PA - 824の作用機構は、細菌のグルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ(FGD1)およびその補助因子F420に依存するプロセス(Stoverら, 2000)で、一酸化窒素の放出(Singhら, 2008)につづく還元工程を含むことを示唆している。FGD1およびF420の両方について野生型である突然変異株に対するマイクロアレイ実験は、未知機能の151 - アミノ酸(17.37kDa)のタンパク質、Rv3547がこの活性化に極めて重要であることを示した(Manjunathaら, 2006)。PA - 824の還元化学の最近の機構の実験はこの主張を支持している(Andersonら, 2008)。ニトロイミダゾオキサジン・アナログおよび結核菌におけるその使用は以前に報告されている(米国特許第5,668,127号および第6,087,358号; Jiricekら, WO 2007075872A2; Liら, 2008; Kimら, 2009; Nagarajanら, 1989; Ashtekarら, 1993; Sasakiら, 2006; Matsumotoら, 2006; Tsubochiら, WO 005042542A1およびWO2004033463A1; JP 2005330266A; EP 1555267A1)。

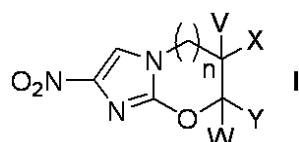
20

【課題を解決するための手段】

【0009】

第1の態様において、本発明は式I:

【化1】



{ 式中、

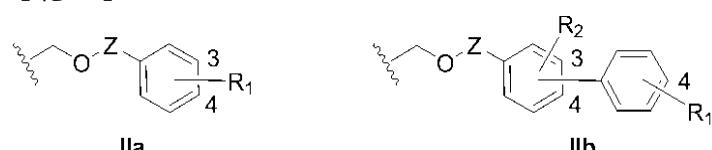
40

nは0または1であり；

VおよびWは独立してHまたはCH₃であり；および

XまたはYのうちの1はHを表し、もう1は式IIaまたはIIbのうちの1を表し、ここに式IIaおよびIIbは一般構造：

【化2】



[式中、

50

式IIbは3 - 位および4 - 位で標識され、置換基としてR₂と4 - 位で標識され、置換基としてR₁を有する末端の環とを有する第1の環を含み、

式IIaおよびIIb中のZはCH₂または直接結合を表し、および

R₁およびR₂は、各々、いずれかの利用可能な環位置のH、F、Cl、I、CN、CF₃、OCF₃、OC_H₃、OCH₂Ph、アザ(-N=)によって置き換わった-CH=)またはジアザ(-N=N-)によって置き換わった-CH=CH-、-N=CH-N=によって置き換わった-CH=CH-CH=、または-N=CH-CH=N-によって置き換わった-CH=CH-CH=CH-)のいずれか1または2を表す]を有するが；

但し、nが0であり、V、WおよびXがすべてHであり、Yが式IIa[式中、ZはCH₂または直接結合のいずれかである]である場合、R₁はHとならず；

および但し、nが0であり、VおよびXが両方Hであり、WがCH₃であり、Yが式IIa[式中、Zは直接結合である]である場合、R₁はH、4 - Cl、4 - I、4 - CF₃、4 - OCH₃または4 - OCF₃とならず；

および但し、nが0であり、VおよびXが両方Hであり、WがCH₃であり、Yが式IIb[式中、Zは直接結合である]であり、末端の環が第1の環の4 - 位に位置し、R₂がHである場合、R₁はHまたは4 - アザとならない}の一般構造を有する化合物にかかる。

【0010】

より好ましいサブクラスの化合物は、上記定義の式I：

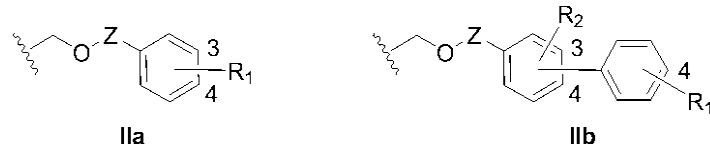
{式中、

nは0または1であり；

VおよびWは独立してHまたはCH₃であり；および

XまたはYのうちの1はHを表し、もう1は式IIaまたはIIbのうちの1を表し、ここに式IIaおよびIIbは一般構造：

【化3】



[式中、

式IIbは3 - 位および4 - 位で標識され、置換基としてR₂と4 - 位で標識され、置換基としてR₁を有する末端の環とを有する第1の環を含み、

式IIaおよびIIb中のZはCH₂または直接結合を表し、および

R₁は4-F、4-CN、4-I、4-CF₃、3-OCF₃、4-OCF₃、4-OCH₂Phまたは3-アザ-4-OMeを表し、および

R₂はいずれかの利用可能な環位置のH、アザ(-N=)によって置き換わった-CH=)またはジアザ(-N=N-)によって置き換わった-CH=CH-、-N=CH-N=によって置き換わった-CH=CH-CH=、または-N=CH-CH=N-によって置き換わった-CH=CH-CH=CH-)を表す]を有するが；

但し、nが0であり、VおよびXが両方Hであり、WがCH₃であり、Yが式IIa[式中、Zは直接結合ある]である場合、R₁はH、4 - Cl、4 - I、4 - CF₃、4 - OCH₃または4 - OCF₃とならず；

および但し、nが0であり、VおよびXが両方Hであり、WがCH₃であり、Yが式IIb[式中、Zは直接結合である]であり、末端の環が第1の環の4 - 位に位置し、R₂がHである場合、R₁はHまたは4 - アザとならない}の一般構造を有する。

【0011】

これらの化合物、ならびにそれらの混合物、異性体、生理学的に機能的な塩誘導体、およびそのプロドラッグは、マイコバクテリウム・チューベルクローシスの予防または治療、抗 - 結核性薬剤としての使用、トリパノソーマ・クルジまたはリューシュマニア・ドノバニに対して予期せぬ高い効能を有する抗 - 原生生物剤としての使用、および他の微生物感染症の治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0012】

【図1】図1は化合物PA-824およびOPC-67683の構造を示す；

【図2】図2は表1に参照した代表的な化合物の一般構造を示す。

【図3】図3は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図4】図4は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図5】図5は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図6】図6は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図7】図7は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図8】図8は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図9】図9は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

10

【図10】図10は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図11】図11は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図12】図12は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図13】図13は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図14】図14は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図15】図15は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図16】図16は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図17】図17は代表的な化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図18】図18は表1および実施例1-3に参照した代表的な化合物1-20の構造を示す。

20

【図19】図19は表1および実施例1-3に参照した代表的な化合物21-38の構造を示す。

【図20】図20は表1および実施例1-3に参照した代表的な化合物39-58の構造を示す。

【図21】図21は表1および実施例1-3に参照した代表的な化合物59-75の構造を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

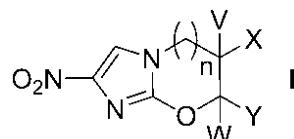
本発明は、ニトロイミダゾオキサジンおよびニトロイミダゾール・アナログ、その調製方法、ならびにマイコバクテリウム・チューベルクローシスの予防または治療するための療法における化合物の使用、抗-結核性薬剤としての使用、トリパノソーマ・クルジまたはリューシュマニア・ドノバニに対して予期せぬ高い効能を有する抗-原生生物剤としての使用、および他の微生物感染症の治療のための使用にかかる。

【0014】

30

第1の態様において、本発明は、式I：

【化4】



{式中、

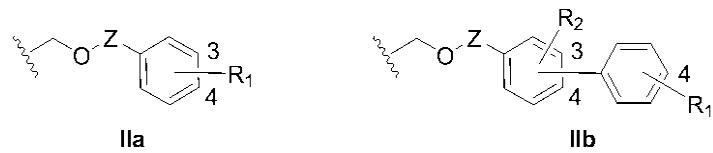
nは0または1であり；

40

VおよびWは独立してHまたはCH₃であり；および

XまたはYのうちの1はHを表し、もう1は式IIaまたはIIbのうちの1を表し、ここに式IIaおよびIIbは一般構造：

【化5】



[式中、

式IIbは3-位および4-位で標識され、置換基として、R₂と4-位で標識され、置換基と

50

してR₁を有する末端の環との両方を有する第1の環を含み、

式IIaおよびIIb中のZはCH₂または直接結合を表し、および

R₁およびR₂は、各々、いずれかの利用可能な環位置のH、F、Cl、I、CN、CF₃、OCF₃、OC₂H₃、OCH₂Ph、アザ(-N=)によって置き換わった-CH=またはジアザ(-N=N-)によって置き換わった-CH=CH-、-N=CH-N=によって置き換わった-CH=CH-CH=、または-N=CH-CH=N-によって置き換わった-CH=CH-CH=CH-のいずれか1または2を表す]を有するが；

但し、nが0であり、V、WおよびXがすべてHであり、Yが式IIa[式中、ZはCH₂または直接結合のいずれかである]である場合、R₁はHとならず；

および但し、nが0であり、VおよびXが両方ともHであり、WがCH₃であり、Yが式IIa[式中、Zは直接結合である]である場合、R₁はH、4-Cl、4-I、4-CF₃、4-OCH₃または4-OCF₃とならず；

および但し、nが0であり、VおよびXが両方ともHであり、WがCH₃であり、Yが式IIb[式中、Zは直接結合である]であり、末端の環が第1の環の4-位に位置し、R₂がHである場合、R₁はHまたは4-アザとならない}の一般構造を有する化合物にかかる。

【0015】

より好ましいサブクラスの化合物は、上記定義の式I：

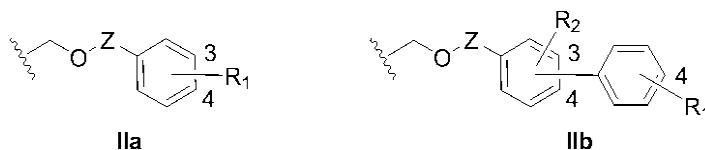
{式中、

nは0または1であり；

VおよびWは独立してHまたはCH₃であり；および

XまたはYのうちの1はHを表し、もう1は式IIaまたはIIbのうちの1を表し、ここに式IIaおよびIIbは一般構造：

【化6】



[式中、

式IIbは3-位および4-位で標識され、置換基として、R₂と4-位で標識され、置換基としてR₁を有する末端の環とを有する第1の環を含み、

式IIaおよびIIb中のZはCH₂または直接結合を表し、

R₁は4-F、4-CN、4-I、4-CF₃、3-OCF₃、4-OCF₃、4-OCH₂Phまたは3-アザ-4-OMeを表し、および

R₂はいずれかの利用可能な環位置のH、アザ(-N=)によって置き換わった-CH=またはジアザ(-N=N-)によって置き換わった-CH=CH-、-N=CH-N=によって置き換わった-CH=CH-CH=、または-N=CH-CH=N-によって置き換わった-CH=CH-CH=CH-のいずれか1または2を表す]を有するが；

但し、nが0であり、VおよびXが両方Hであり、WがCH₃であり、Yが式IIa[式中、Zは直接結合ある]である場合、R₁はH、4-Cl、4-I、4-CF₃、4-OCH₃または4-OCF₃とならず；

および但し、nが0であり、VおよびXが両方Hであり、WがCH₃であり、Yが式IIb[式中、Zは直接結合である]であり、末端の環が第1の環の4-位に位置し、R₂がHである場合、R₁はHまたは4-アザとならない}の一般構造を有する。

【0016】

式Iの化合物の最も非常に好ましいものは：

A.6-ニトロ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物1)；

B.2-{[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル}-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物2)；

10

20

30

40

50

C.2-{{(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル}-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物3);

D.6-ニトロ-2-({[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物4);

E.6-ニトロ-2-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物5);

F.6-ニトロ-2-([5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル]オキシ)メチル]10
-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物6);

G.2-{{4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物7);

H.2-{{4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)フェノキシ]メチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物8);

I.4'-[(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール-2-イル)メトキシ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル(表1および図18の化合物9);20

J.2-{{(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物10);

K.2-メチル-6-ニトロ-2-({[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物11);

L.2-メチル-6-ニトロ-2-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物12);30

M.2-({[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物13);

N.2-メチル-6-ニトロ-2-([5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル]オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物14);

O.2-({[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物15);40

P.2-メチル-6-ニトロ-2-([6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル]オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物16);

Q.2-({[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物17);

R.2-メチル-6-ニトロ-2-([5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリミジニル]オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物50

18) ;

S.2-({[2-(4-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物19);

T.2-メチル-6-ニトロ-2-[({2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-ピリミジニル}オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図18の化合物20);

U.2-({[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピラジニル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図19の化合物21); 10

V.2-メチル-6-ニトロ-2-[({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピラジニル}オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図19の化合物22);

W.6-ニトロ-2-({[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図19の化合物23);

X.2-({[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図19の化合物24); 20

Y.2-メチル-6-ニトロ-2-({[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図19の化合物25);

Z.2-({[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(表1および図19の化合物26);

AA.2-ニトロ-7-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物27); 30

BB.7-{{4-(ベンジルオキシ)フェノキシ}メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物28);

CC.7-{{(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ}メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物29);

DD.2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物30);

EE.2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物31); 40

FF.7-({[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]オキシ}メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物32);

GG.2-ニトロ-7-{{5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物33);

HH.7-({[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ}メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ 50

-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物34);

II.2-ニトロ-7-[({6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物35);

JJ.7-メチル-2-ニトロ-7-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物36);

KK.7-{[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル}-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物37);

LL.7-{[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル}-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図19の化合物38);

MM.7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物39);

NN.7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物40);

OO.7-({[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]オキシ}メチル)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物41);

PP.7-メチル-2-ニトロ-7-({{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物42);

QQ.7-メチル-2-ニトロ-7-({{5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物43);

RR.7-({[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ}メチル)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物44);

SS.7-メチル-2-ニトロ-7-({{6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物45);

TT.7-メチル-2-ニトロ-7-({{6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物46);

UU.2-ニトロ-7-({[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物47);

VV.2-ニトロ-7-({[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物48);

WW.7-({[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物49);

XX.2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物50);

YY.2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物51);

ZZ.7-メチル-2-ニトロ-7-({[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物52); 10

AAA.7-メチル-2-ニトロ-7-({[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物53);

BBB.7-({[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物54);

CCC.7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物55); 20

DDD.7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物56);

EEE.(7R)-7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物57);

30

FFF.(7S)-7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図20の化合物58);

GGG.2-ニトロ-6-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物59);

HHH.(6R)-2-ニトロ-6-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物60);

40

III.(6S)-2-ニトロ-6-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物61);

JJJ.6-{{(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ}メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物62);

KKK.2-ニトロ-6-{{[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物63);

LLL.2-ニトロ-6-{{[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチ

50

ル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物64);

MMM.6-({[5-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル]オキシ}メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物65);

NNN.2-ニトロ-6-[({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物66);

000.2-ニトロ-6-[({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物67);

PPP.6-({[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ}メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物68);

QQQ.2-ニトロ-6-[({6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物69);

RRR.2-ニトロ-6-[({6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物70);

SSS.2-ニトロ-6-[({3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物71);

TTT.2-ニトロ-6-[({4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物72);

UUU.6-({[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}メチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物73);

VVV.2-ニトロ-6-[{[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ}メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物74);
および

WWW.2-ニトロ-6-[{[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(表1および図21の化合物75)
である。

【0017】

式Iの化合物は異なる幾何学的およびエナンチオマー形態で発生し得、これらの別々の異性体の純粋な形態および混合物の両方、ならびにそのいずれかの生理学的に機能的なまたは薬理学的に許容し得る塩誘導体またはプロドラッグが本発明の範囲に含まれる。これらの別の形態の生成は、当業者の能力の十分に範囲内である。

【0018】

本発明は、式Iの化合物を投与する工程を含む、マイコバクテリウム・チューベルクローリス、トリパノソーマ・クルジおよびリューシュマニア・ドノバニのような結核性、原生生物および微生物の感染症の予防または治療方法にもかかわる。

【0019】

本発明のもう1の態様において、治療上有効な量の前記に定義した式Iの化合物および医薬上許容し得る賦形剤、補助剤、不活性成分、緩衝剤または安定化剤を含む医薬組成物を提供する。「治療上有効な量」とは、抗-細菌または抗-微生物効果を示すのに十分である式Iの化合物の量として理解される。投与の実際の量、割合および時間経過は、治療す

10

20

30

40

50

る疾病的性質および重篤度に依存する。治療の処方箋は一般的な実施者および他の医師の責任の範囲内である。医薬上許容し得る賦形剤、補助剤、不活性成分、緩衝剤または安定化剤は無毒であり、有効成分の効力を妨害するものであってはならない。不活性成分および他の材料の正確な性質は投与の経路に依存し、それは経口、または皮膚、皮下または静脈内注射のような注射によって、または乾燥粉末吸引器によるものとし得る。

【0020】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤または液剤とし得る。錠剤は、固体不活性成分または補助剤を含み得る。液剤医薬組成物は、一般的に、水、石油系、動物性または植物性の油類、鉱油または合成油のような液体不活性成分を含む。生理学的塩類溶液、デキストロースまたは他の糖質溶液、またはエチレングリコール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコールを含み得る。カプセル剤は、ゼラチンのような固体物を含み得る。静脈内、皮膚または皮下注射については、有効成分は発熱物質を含まず、好適なpH、等張性および溶解性を有する非経口的に許容し得る水溶液の形態で存在し得る。当業者であれば、例えば、塩化ナトリウム注射液、リングル注射液、乳酸リングル注射液のような等張賦形剤を用いて好適な溶液を十分に調製し得る。保存剤、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤および/または他の添加剤を必要に応じて含み得る。

【0021】

医薬組成物は、さらに、1またはそれ を超えるさらなる抗・感染症治療剤を含み得る。これらの抗・感染症治療剤は、マイコバクテリウム・チューベルクローシス、トリパノソーマ・クルジおよびリューシュマニア・ドノバニのような微生物の感染症を有效地に予防または治療することが知られている市販のまたは他の供給源からのいずれの好適な治療剤とし得る。

【0022】

もう1つの態様において、対象に投与するための、治療上有効量の前記定義の式Iの化合物の薬物の製造における使用を提供する。また、式Iの化合物の製造方法も提供する。

【0023】

本明細書全体を通して用いる「医薬上許容し得る塩」なる用語は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、イソエトン酸(isoethonic acid)など、および炭酸カリウム、水酸化ナトリウムもしくはカリウム、アンモニア、トリエチルアミン、トリエタノールアミンなど由来のいずれの酸または塩基由来の塩も意味すると解釈すべきである。

【0024】

「プロドラッグ」なる用語は、不活性または顕著に活性が低い形態で投与する薬理物質を意味する。投与すると、プロドラッグはイン・ビボ(in vivo)で活性な代謝産物に代謝される。

【0025】

「治療上有効な量」なる用語は、無毒であるが、望ましい治療効果を提供するための薬剤の十分な量を意味する。「有効である」量は、個人の年齢および一般的な状態、特定の濃度および投与する組成物などに依存して、対象によって変動する。したがって、正確な有効な量を常に特定し得るものではない。しかしながら、いずれかの個人の症例における適当な有効量は、日常的な実験を用いて当業者によって決定され得る。さらに、有効量は、治療上有効な範囲内にある薬剤の量をデリバリーするように処方の容易な適用を許容するのに十分な範囲内にある濃度である。

【0026】

「アザ」なる用語は、化合物内で $-N=$ によって置き換わった $-CH=$ を意味する。「ジアザ」なる用語は、化合物内で $-N=N-$ によって置き換わった $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-N=$ によって置き換わった $-CH=CH-CH=$ 、または $-N=CH-CH=N-$ によって置き換わった $-CH=CH-CH=CH-$ を意味する。

【0027】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる態様は、例示するためだけの以下の記載および添付する合成スキームに参照して明らかになる。

実施例1. 一般合成スキーム

【0028】

化合物は、図3～17に示すスキーム1～15に概説された一般的な方法によって、またはその他の好適な方法によって調製できる。下のスキーム1～15の説明では、下の表1ならびに図2および18～21に示す代表的な化合物に言及する。

【表1 - 1】

表1 代表的な化合物

No	図2構造	R	式	Mp (°C)	分析
1	A	4—OCF ₃ (X=H)	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₅	170～172	C,H,N
2	A	4—OCH ₂ Ph (X=H)	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅	208～210	C,H,N
3	A	4—[(4-F)フェニル] (X=H)	C ₁₈ H ₁₄ FN ₃ O ₄	224～226	
4	A	4—[(4-CF ₃)フェニル] (X=H)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄	210～211	
5	A	4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	200～201	C,H,N
6	A	2-アザ, 4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₅	127～130	
7	A	4—OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	162～165	C,H,N
8	A	4—[(6-OMe)3-ピリジル] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₅	217～219	C,H,N
9	A	4—[(4-CN)フェニル] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	180～181	C,H,N
10	A	4—[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	180～181	C,H,N
11	A	4—[(4-CF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	219～220	C,H,N
12	A	4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	209～211	C,H,N
13	A	2-アザ, 4—[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	162～164	
14	A	2-アザ, 4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	172～174	C,H,N
15	A	3-アザ, 4—[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	180～181	
16	A	3-アザ, 4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	209～211	C,H,N
17	A	2,6-ジアザ, 4—[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	196 dec	C,H,N
18	A	2,6-ジアザ, 4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	227 dec	C,H,N
19	A	3,5-ジアザ, 4—[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	201～203	
20	A	3,5-ジアザ, 4—[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	223～225	C,H,N

10

20

30

40

50

【0029】

【表1-2】

21	A	2,5-ジアザ, 4-[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₄	200~201	C,H,N
22	A	2,5-ジアザ, 4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O ₅	222~224	C,H,N
23	B	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	134~135	C,H,N
24	B	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	123~124	C,H,N
25	B	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	110~111	C,H,N
26	B	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	130~131	C,H,N
27	C	4-OCF ₃ (X=H)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	138~140	C,H,N
28	C	4-OCH ₂ Ph (X=H)	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅ · 0.25H ₂ O	222~224	C,H,N
29	C	4-[(4-F)フェニル] (X=H)	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	217~219	C,H,N
30	C	4-[(4-CF ₃)フェニル] (X=H)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	242~245	C,H,N
31	C	4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	197~199	C,H,N
32	C	2-アザ, 4-[(4-F)フェニル] (X=H)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	180~181	
33	C	2-アザ, 4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	161~163	C,H,N
34	C	3-アザ, 4-[(4-F)フェニル] (X=H)	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	204~206	
35	C	3-アザ, 4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	161~163	C,H,N
36	C	4-OCF ₃ (X=Me)	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	134~136	C,H,N
37	C	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	174~176	C,H,N
38	C	4-[(4-F)フェニル] (X=Me)	C ₂₀ H ₁₈ FN ₃ O ₄	160~162	C,H,N
39	C	4-[(4-CF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄	196~198	C,H,N
40	C	4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	186~188	C,H,N

【0030】

10

20

30

40

【表1 - 3】

41	C	2-アザ, 4-[(4-F)フェニル] (X=Me)	$C_{19}H_{17}FN_4O_4$	145~147	C,H,N
42	C	2-アザ, 4-[(4-CF ₃)フェニル] (X= Me)	$C_{20}H_{17}F_3N_4O_4$	212~214	C,H,N
43	C	2-アザ, 4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X= Me)	$C_{20}H_{17}F_3N_4O_5$	195~198	C,H,N
44	C	3-アザ, 4-[(4-F)フェニル] (X=Me)	$C_{19}H_{17}FN_4O_4$	203~204	C,H,N
45	C	3-アザ, 4-[(4-CF ₃)フェニル] (X= Me)	$C_{20}H_{17}F_3N_4O_4$	215~217	C,H,N
46	C	3-アザ, 4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X= Me)	$C_{20}H_{17}F_3N_4O_5$	202~203	C,H,N
47	D	3-OCF ₃ (X=H)	$C_{15}H_{14}F_3N_3O_5$	100~112	C,H,N
48	D	4-OCF ₃ (X=H)	$C_{15}H_{14}F_3N_3O_5$	158~160	C,H,N
49	D	4-OCH ₂ Ph (X=H)	$C_{21}H_{21}N_3O_5$	151~153	C,H,N
50	D	3-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	$C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$	117~119	C,H,N
51	D	4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=H)	$C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$	159~161	C,H,N
52	D	3-OCF ₃ (X=Me)	$C_{16}H_{16}F_3N_3O_5$	108~110	C,H,N
53	D	4-OCF ₃ (X=Me)	$C_{16}H_{16}F_3N_3O_5$	100~101	C,H,N
54	D	4-OCH ₂ Ph (X=Me)	$C_{22}H_{23}N_3O_5$	109~111	C,H,N
55	D	3-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me)	$C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$	80~82	C,H,N
56	D	4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me) (rac)	$C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$	150~152	C,H,N
57	D	4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me) (7-R)	$C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$	165~167	C,H,N
58	D	4-[(4-OCF ₃)フェニル] (X=Me) (7-S)	$C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$	162~164	C,H,N
59	E	4-OCF ₃ (rac)	$C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$	141~143	C,H,N
60	E	4-OCF ₃ (6-R)	$C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$	138~139	C,H,N

10

20

30

40

【0031】

【表1 - 4】

61	E	4-OCF ₃ (6-S)	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₅	139~140	C,H,N
62	E	4- [(4-F)フェニル]	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₄	201~203	C,H,N
63	E	4- [(4-CF ₃)フェニル]	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	218~221	C,H,N
64	E	4- [(4-OCF ₃)フェニル]	C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₅	192~194	C,H,N
65	E	2-アザ, 4- [(4-F)フェニル]	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	160~161	C,H,N
66	E	2-アザ, 4- [(4-CF ₃)フェニル]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	180~182	C,H,N
67	E	2-アザ, 4- [(4-OCF ₃)フェニル]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	182~183	C,H,N
68	E	3-アザ, 4- [(4-F)フェニル]	C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O ₄	214~216	C,H,N
69	E	3-アザ, 4- [(4-CF ₃)フェニル]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	233~235	C,H,N
70	E	3-アザ, 4- [(4-OCF ₃)フェニル]	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₅	180~181	C,H,N
71	F	3-OCF ₃	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	60~61	C,H,N
72	F	4-OCF ₃	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₅	92~93	C,H,N
73	F	4-OCH ₂ Ph	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	150~151	C,H,N
74	F	3- [(4-OCF ₃)フェニル]	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	78~80	C,H,N
75	F	4- [(4-OCF ₃)フェニル]	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₅	135~138	C,H,N

【0032】

図3に示すスキーム1において、試薬および条件は、(i) RPhOH、K₂CO₃、アセトン、還流、36~52時間；(ii) 77、78、または79、DIPEA、105、6.5~12時間；(iii) NaH、DMF、0、45分；(iv) NaH、DMF、0、80分、次に17、60分；(v) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、88~90、50~90分；であった。2-プロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)または2-クロロ-4(5)-ニトロイミダゾール(81)とエポキシド77~79[適切な4-置換フェノールと2-(プロモメチル)オキシラン(76)]によるアルキル化によって調製]との塩基触媒反応によってアルコール82~84を得て、NaH補助閉環反応を受けさせて、表1の化合物1および2、ならびにヨウ化物85をそれぞれ得た。次に85とアリールボロン酸との鈴木カップリングによって、表1の化合物3~5を得た。

【0033】

図4に示すスキーム2において、試薬および条件は(i) 70、16時間；(ii) NaH、DMF、-20~-10、50分；(iii) 95% EtOH中1% HCl、20、6時間、次に4、2.5日；(iv) 4-OCF₃PhB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、85~88、3時間；(v) 90、NaH、DMF、0~20、2.5時間であった。2,4-ジニトロイミダゾール(86)とエポキシド87との反応によってアルコール88を得て、NaH補助閉環反応を受けさせて

10

20

30

40

50

、酸触媒脱シリル化を続け、アルコール90を得た。90のフルオロピリジン92 [5 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (91) と4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリングによって調製] によるNaH補助アルキル化によって次に表1の化合物6を得た。

【 0 0 3 4 】

図5に示すスキーム3において、試薬および条件は (i) 4 - BnOPhOH、K₂CO₃、アセトン、還流、24時間；(ii) m - CPBA、Na₂HPO₄、CH₂Cl₂、0 ~ 20 °C、3.5時間；(iii) 4 - IPhOH、K₂CO₃、NaI、DMF、70 ~ 73 °C、32時間；(iv) 80、DIPEA、107 °C、14 ~ 15時間；(v) NaH、DMF、0 °C、50 ~ 75分；(vi) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90 °C、45分であった。2 - プロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80) のエポキシド95および96 [4 - (ベンジルオキシ)フェノールの塩化物93によるメタリル化、続いてのエポキシ化または4 - ヨードフェノールの2 - (クロロメチル) - 2 - メチルオキシラン (97) によるアルキル化] による塩基触媒反応によってアルコール98および99を得て、NaH補助閉環反応を受けさせて、表1の化合物7、およびヨウ化物100をそれぞれ得た。¹⁰ 100とアリールボロン酸との鈴木カップリングによって次に表1の化合物8 ~ 12を得た。

【 0 0 3 5 】

図6に示すスキーム4において、試薬および条件は (i) TFA、アニソール、CH₂Cl₂、20 °C、4時間；(ii) 91または5 - Br, 2 - Clピリミジンまたは2, 5 - ジBrピラジン、NaH、DMF、0 ~ 20 °C、2 ~ 3時間；(iii) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、(DMF)、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、89 ~ 90 °C、1.8 ~ 3時間であった。アルコール101 [4 - (ベンジルオキシ)ベンジルエーテル側鎖の酸触媒切断により化合物26から調製] の5 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (91)、5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン、および2, 5 - ジプロモピラジンによるNaH補助アルキル化によって臭化物102 ~ 104を得て、アリールボロン酸との鈴木カップリングを受けさせ、表1の化合物13、14、17、18、21および22を得た。²⁰

【 0 0 3 6 】

図7に示すスキーム5において、試薬および条件は (i) 6 - Br - 3 - ピリジノール、NaH、DMF、0 ~ 20 °C、10分、次に50 °C、4時間；(ii) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90 °C、3時間；(iii) EtOCH₂Cl、K₂CO₃、DMF、20 °C、16時間；(iv) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、86 °C、2 ~ 2.5時間；(v) MeOH中の1.25M HCl、20 °C、0 ~ 12時間、次に53 °C、2 ~ 4時間；(vi) 111または112、NaH、DMF、0 ~ 20 °C、10 ~ 30分、次に50 ~ 60 °C、3時間；(vii) NaH、DMF、0 °C、35 ~ 80分であった。エポキシド105 (Dingら, WO 2008008480A2)によって報告されるように、対応するアルケンのエポキシ化によって80から2ステップで得た) の6 - プロモ - 3 - ピリジノールによる塩基触媒反応によって臭化物106を得て、アリールボロン酸との鈴木カップリングを受けさせ、表1の化合物15および16を得た。105とアリールピリミジノール111および112 [ヒドロキシル基の連続エトキシメチル保護、アリールボロン酸との鈴木カップリング、続いての保護基の酸触媒除去によって、2 - クロロ - 5 - ピリミジノール (107) から調製] との同様の反応によって、前駆物質のアルコール (113または114) および表1の最終化合物19または20の混合物を得た。これらの (または好ましくは精製アルコール113または114の) 混合物のNaH補助閉環により次に表1の化合物19および20を得た。³⁰

【 0 0 3 7 】

図8に示すスキーム6において、試薬および条件は (i) 4 - OCF₃BnBrまたは4 - BnOBnCl、NaH、DMF、0 ~ 20 °C、7 ~ 21時間；(ii) 80、DIPEA、107 ~ 108 °C、13 ~ 16時間；(iii) NaH、DMF、0 °C、65 ~ 80分；(iv) m - CPBA、Na₂HPO₄、CH₂Cl₂、0 ~ 20 °C、2.5 ~ 3.5時間であった。グリシドール (115) の置換ベンジルハライドによるNaH補助アルキル化によってエポキシド116および117を得て、2 - プロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80) との連続塩基触媒反応を受けさせて、アルコール (118および119) のNaH補助閉環を続け、表1の化合物23および24を得た。エポキシド123および124 [置換ベンジルハライドによるアルキル化、続いてのエポキシ化によって、2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - オール (120) から調製] の80との同様の反応により、アルコール125および126を得て、NaH補助閉環反応をまた⁴⁰ 50

受けさせて、表1の化合物25および26を得た。

【0038】

図9に示すスキーム7において、試薬および条件は(i) $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 K_2CO_3 、DMF、66~73、4.5~12時間；(ii) m-CPBA、 Na_2HPO_4 、 CH_2Cl_2 、0~20、50時間；(iii) 4-OCF₃PhOH、 K_2CO_3 、MEK、81、12時間；(iv) NaH、DMF、0~20、2~2.5時間；(v) OsO₄、NMO、 CH_2Cl_2 、20、4時間；(vi) TIPSCI、イミダゾール、DMF、20、18時間；(vii) 95%EtOH中1%HCl、20、35時間；(viii) 4-BnOPhOHまたは4-IPhOH、DEAD、 PPh_3 、THF、0~20、32~51時間；(ix) ArB(OH)₂、2M Na_2CO_3 、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、90分であった。エポキシド129[2-クロロ-4(5)-ニトロイミダゾール(81)から、4-プロモ-1-ブテンによるアルキル化、続いてのエポキシ化によって調製]と4-トリフルオロメトキシフェノールとの塩基触媒反応によってアルコール130を得て、NaH補助閉環反応を受けさせて、表1の化合物27を得た。モノ保護ジオール132[2-プロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)から、4-プロモ-1-ブテンによるアルキル化、続いてのジヒドロキシリル化および第1級アルコールのTIPS保護によって調製]の同様の閉環および酸触媒脱シリル化によってアルコール134を得た。134と適切なフェノールとの光延反応によって、表1の化合物28およびヨウ化物135を得た。135のアリールボロン酸との鈴木カップリングによって次に表1の化合物29~31を得た。
10

【0039】

図10に示すスキーム8において、試薬および条件は(i) 91、NaH、DMF、0~20、2.5時間；(ii) ArB(OH)₂、2M Na_2CO_3 、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、2.5時間；(iii) 6-Br-3-ピリジノール、 K_2CO_3 、MEK、82~85、28時間；(iv) NaH、DMF、0~20、2.5時間であった。アルコール134の5-プロモ-2-フルオロピリジン(91)によるNaH補助アルキル化によって臭化物136を得て、アリールボロン酸との鈴木カップリングを受けさせて、表1の化合物32および33を得た。またはエポキシド129と6-プロモ-3-ピリジノールとの塩基触媒反応、続いての得られたアルコール137のNaH補助閉環によって臭化物138を得て、アリールボロン酸との鈴木カップリングも受けさせて、表1の化合物34および35を得た。
20

【0040】

図11に示すスキーム9において、試薬および条件は(i) I(CH_2)₂C(CH₃)=CH₂、 K_2CO_3 、DMF、61、20時間；(ii) m-CPBA、 Na_2HPO_4 、 CH_2Cl_2 、0~20、4時間；(iii) RPhOH、 K_2CO_3 、MEK、82~83、8~10時間；(iv) NaH、DMF、0~20、2~2.5時間；(v) ArB(OH)₂、2M Na_2CO_3 、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、100~105分であった。エポキシド140[2-クロロ-4(5)-ニトロイミダゾール(81)から、4-ヨード-2-メチル-1-ブテン(3-メチル-3-ブテン-1-オール、Heimboldtら, 2006により報告)によるアルキル化、続いてのエポキシ化によって調製]と適切なフェノールとの塩基触媒反応によってアルコール141~143を得て、NaH補助閉環反応を受けさせて、表1の化合物36および37ならびにヨウ化物144をそれぞれ得た。144とアリールボロン酸との鈴木カップリングによって次に表1の化合物38~40を得た。
30

【0041】

図12に示すスキーム10において、試薬および条件は(i) I(CH_2)₂C(CH₃)=CH₂、 K_2CO_3 、DMF、60、11時間；(ii) OsO₄、NMO、 CH_2Cl_2 、20、4時間；(iii) TIPSCI、イミダゾール、DMF、20、6日間；(iv) NaH、DMF、0~20、2.5時間、次に46、3.2時間；(v) 95%EtOH中1%HCl、44、3日間；(vi) 91、NaH、DMF、0~20、2.5時間；(vii) ArB(OH)₂、2M Na_2CO_3 、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、120~135分；(viii) 6-Br-3-ピリジノール、 K_2CO_3 、MEK、84、18.5時間；(ix) NaH、DMF、0~20、2.5時間であった。モノ保護ジオール147[2-プロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)から、4-ヨード-2-メチル-1-ブテン(Heimboldtら, 2006により報告されたように、3-メチル-3-ブテン-1-オールのヨウ素化によって得た)によるアルキル化、続いてのジヒドロキシリル化および第1級アルコールのTIPS保護によって調製]のNaH補助閉環および酸触媒脱シリル化によってアルコール149を得た。149の5-プロモ-2-
40

フルオロピリジン(91)によるNaH補助アルキル化によって臭化物150を得て、アリールボロン酸との鈴木カップリングにより、表1の化合物41～43を得た。またはエポキシド140と6-プロモ-3-ピリジノールとの塩基触媒反応、続いての得られたアルコール151のNaH補助閉環によって臭化物152を得て、アリールボロン酸との鈴木カップリングも受けさせて、表1の化合物44～46を得た。

【0042】

図13のスキーム11に示すように、試薬および条件は(i) RBnBrまたは4-BnOBnCl、NaH、DMF、0～20、2.5～7時間；(ii) 4-OCF₃PhB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、20～25分であった。アルコール134および149の置換ベンジルハライドによるNaH補助アルキル化によって、表1の化合物47～49および52～54ならびにヨウ化物153～156を得た。153～156と4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸との鈴木カップリングによって、表1の化合物50、51、55および56を得た。
10

【0043】

図14のスキーム12において、試薬および条件は(i) Ac₂O、ピリジン、20、38時間；(ii) 分取キラルHPLC(ChiralPak IA、40%EtOH/ヘキサン)；(iii) K₂CO₃、aq MeOH、20、4時間；(iv) 4-BrBnBr、NaH、DMF、0～20、3時間；(v) 4-OCF₃PhB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、88、75分であった。ラセミアセテート157[アルコール149からアセチル化によって得た]の分取キラルHPLCによって、エナンチオマー158および161を得て、加水分解してエナンチオマーアルコール159および162とした。これらのアルコールの4-プロモベンジル臭化物によるNaH補助アルキル化によって臭化物160および163を得て、4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸と鈴木カップリングして、表1の化合物57および58を得た。
20

【0044】

図15に示すスキーム13において、試薬および条件は(i) I₂、PPh₃、イミダゾール、CH₂Cl₂、0～8、5時間；(ii) RPhOH、K₂CO₃、アセトン、50、6～11時間；(iii) I₂、NaBH₄、THF、0、3～4時間、次に20、13時間、次に30%H₂O₂、3N NaOH、0～20、3時間；(iv) I₂、PPh₃、イミダゾール、CH₂Cl₂、20、12～15時間；(v) 80、K₂CO₃、DMF、84～88、33～37時間；(vi) 95%EtOH中1%HCl、20、7～12時間；(vii) NaH、DMF、0～20、4～5時間；(viii) 分取キラルHPLC(ChiralPak IA、27%EtOH/ヘキサン)；(ix) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、90分であった。アルケン166および167[適切なフェノールの、2-(tert - プチル(ジメチル)シリル)オキシメチル)-2-プロペニ-1-オール(164)(Chenら, US 2007213341 A1によって報告、2-メチレン-1,3-プロパンジオールのモノシリル化による)のヨウ素化によって得たヨウ化物165によって調製]のヒドロホウ素化によってアルコール168および169を得て、ヨウ化物170および171に変換した。2-プロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)のこれらのヨウ化物によるアルキル化、酸触媒脱シリル化、および得られたアルコール174および175のNaH補助閉環によって次に、表1の化合物59およびヨウ化物176をそれぞれ得た。176とアリールボロン酸との鈴木カップリングによっても表1の化合物62～64を得た。
30

【0045】

図16に示すスキーム14において、試薬および条件は(i) 80、K₂CO₃、DMF、82、24時間；(ii) 95%EtOH中1%HCl、20、4時間、次に4、12時間；(iii) NaH、DMF、0～20、3.5時間；(iv) 91、NaH、DMF、0～20、3時間；(v) ArB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、DMF、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、2～2.5時間；(vi) RBnBrまたは4-BnOBnI、NaH、DMF、0～20、0.5～3時間；(vii) 4-OCF₃PhB(OH)₂、2M Na₂CO₃、トルエン、EtOH、Pd(dppf)Cl₂、N₂下、90、20分であった。2-プロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)の公知のヨウ化物177(Curranら, 1998によって2-メチレン-1,3-プロパンジオールから4ステップ)によるアルキル化および生成物の(178)の酸触媒脱シリル化によってジオール179を得て、NaH補助閉環反応を受けさせて、アルコール180を得た。180の5-プロモ-2-フルオロピリジン(91)によるNaH補助アルキル化によって臭化物181
40

10

20

30

40

50

を得て、表1のアリールボロン酸との鈴木カップリングを受けさせて、化合物65～67を得た。アルコール180の適切に置換されたベンジルハライドによる同様のアルキル化によって、表1の化合物71～73、ならびにヨードベンジルエーテル182および183を得た。182および183の4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリングによって次に表1の化合物74および75を得た。

【0046】

図17に示すスキーム15において、試薬および条件は(i) 6-Br-3-ピリジノール、DEA D、 PPh_3 、THF、0、1時間、次に20、41時間；(ii) 95%EtOH中の1%HCl、20、13時間；(iii) NaH、THF、20、1時間、次にTBDMSCl、20、100分；(iv) I_2 、 PPh_3 、イミダゾール、 CH_2Cl_2 、20、18時間；(v) 80、 K_2CO_3 、DMF、87、42時間；(vi) TBAF、T HF、20、4時間；(vii) NaH、DMF、0～20、200分；(viii) ArB(OH)_2 、2M Na_2CO_3 、トルエン、EtOH、DMF、 $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2$ 、 N_2 下、90、140分であった。6-ブロモ-3-ピリジノールと公知のアルコール184(Kimら, 2001により報告、2-メチレン-1,3-ブロパンジオールのシリル化およびヒドロホウ素化による)との光延反応、および生成物(185)の酸触媒脱シリル化によってジオール186を得た。186のモノシリル化によってアルコール187を得て、ヨウ化物188に変換した。2-ブロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)の188によるアルキル化、脱シリル化、および得られたアルコール190のNaH補助閉環によって臭化物191を得た。191とアリールボロン酸との鈴木カップリングによって、表1の化合物68～70を得た。

10

20

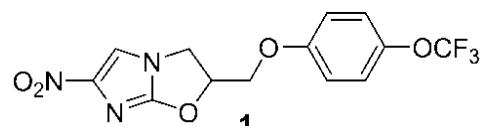
実施例2

調製方法

【0047】

A. スキーム1の方法による6-ニトロ-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物1)。

【化7】



30

【0048】

無水アセトン(3mL)中の4-トリフルオロメトキシフェノール(0.152mL、1.17mmol)、 K_2CO_3 (260mg、1.17mmol)および2-(ブロモメチル)オキシラン(76)(0.30mL、3.51mmol)の混合物を密閉バイアル内で59にて36時間攪拌した。得られた混合物を濾過して、 CH_2Cl_2 で洗浄し、次に濾液を蒸発乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0～15% CH_2Cl_2 /ペンタンによる溶離により最初に前画分を得て、次に20～25% CH_2Cl_2 /ペンタンによるさらなる溶離により、2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}オキシラン(77)(エピクロロヒドリンを使用して、Caoら, WO 2008112483A2により同様に調製)(260mg、95%)を油として得た;¹H NMR(CDCl_3) 7.14(br dd, $J = 9.0, 0.6$ Hz, 2 H), 6.91(dt, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 2 H), 4.23(dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1 H), 3.94(dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1 H), 3.34(m, 1 H), 2.91(dd, $J = 4.8, 4.2$ Hz, 1 H), 2.75(dd, $J = 4.9, 2.6$ Hz, 1 H).

7

40

【0049】

エポキシド77(200mg、0.854mmol)、2-ブロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)(180mg、0.938mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.75mL、4.31mmol)の混合物を密閉バイアル内で105にて6.5時間攪拌して、次に冷却した。生成物を CH_2Cl_2 (15mL)に溶解させ、 NaHCO_3 水溶液(15mL)で洗浄して、水性部分を CH_2Cl_2 (4×15mL)によってさらに抽出した。合せた有機抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。 CH_2Cl_2 による溶離により最初に前画分を得て、次に0～1%EtOAc/ CH_2Cl_2

50

²によるさらなる溶離により1 - (2 - プロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 2 - プロパノール(82)(255mg、70%)を白色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン)139 ~ 141；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.52(s, 1 H), 7.30(br dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 2 H), 7.05(dt, J = 9.2, 3.1 Hz, 2 H), 5.66(br s, 1 H), 4.28(dd, J = 13.3, 3.3 Hz, 1 H), 4.21(m, 1 H), 4.13(dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1 H), 4.01(d, J = 5.0 Hz, 2 H). 分析(C₁₃H₁₁BrF₃N₃O₅) C, H, N.

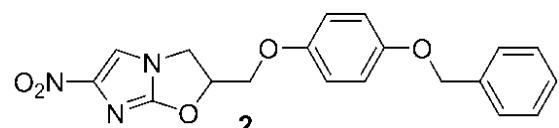
【0050】

アルコール82(242mg、0.568mmol)の無水DMF(5mL)による溶液をN₂下、0にて60%NaH(36mg、0.90mmol)で処理して、次にN₂下ですばやく脱気および再密閉した。0にて4分間攪拌した後、反応物を冷却して(CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液(15mL)で反応停止させ、塩水に添加して(40mL)、およびCH₂Cl₂(6 × 50mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、CH₂Cl₂で溶離して、1(171mg、87%)をクリーム色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン)170 ~ 172；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.16(s, 1 H), 7.31(br dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 2 H), 7.05(dt, J = 9.2, 3.1 Hz, 2 H), 5.74(m, 1 H), 4.50(dd, J = 10.8, 8.9 Hz, 1 H), 4.46(dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1 H), 4.39(dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1 H), 4.22(d, J = 10.8, 6.5 Hz, 1 H). 分析(C₁₃H₁₀F₃N₃O₅) C, H, N.

【0051】

B.スキーム1の方法による2 - { [4 - (ベンジルオキシ) フェノキシ] メチル} - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ[2, 1 - b] [1, 3] オキサゾールの合成(表1の化合物2)。

【化8】



【0052】

実施例2Aのような4 - (ベンジルオキシ) フェノールの2 - (プロモメチル) オキシラン(76)によるアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 25%CH₂Cl₂ / 石油エーテル(前画分)によって、次に25%CH₂Cl₂ / 石油エーテルによって溶離させて、2 - { [4 - (ベンジルオキシ) フェノキシ] メチル } オキシラン(78)(エピクロロヒドリンを使用して、Kopkaら, 2003によって報告)(79%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ペンタン)61 ~ 62；¹H NMR (CDCl₃) 7.44 - 7.28(m, 5 H), 6.90(dt, J = 9.3, 2.8 Hz, 2 H), 6.85(dt, J = 9.3, 2.8 Hz, 2 H), 4.16(dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1 H), 3.92(dd, J = 11.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.32(m, 1 H), 2.89(dd, J = 4.8, 4.3 Hz, 1 H), 2.73(dd, J = 5.0, 2.7 Hz, 1 H).

【0053】

実施例2Aのようなエポキシド78と2 - プロモ - 4(5) - ニトロイミダゾール(80)との12時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1 ~ 2%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェノキシ] - 3 - (2 - プロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - プロパノール(83)(74%)を薄黄色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン)160 ~ 162；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.50(s, 1 H), 7.46 - 7.28(m, 5 H), 6.94(dt, J = 9.2, 2.9 Hz, 2 H), 6.88(dt, J = 9.2, 2.9 Hz, 2 H), 5.60(br d, J = 4.6 Hz, 1 H), 5.04(s, 2 H), 4.27(dd, J = 13.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.16(m, 1 H), 4.11(dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1 H), 3.93(dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1 H), 3.89(dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1 H). 分析(C₁₉H₁₈BrN₃O₅) C, H, N.

【0054】

実施例2Aのようなアルコール83のNaHによる閉環、続いての生成物のシリカゲルでのク

10

20

30

40

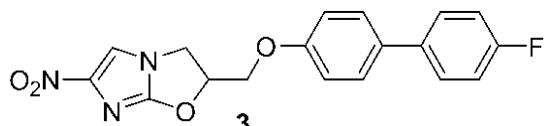
50

クロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~2%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、2(94%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ヘキサン)208~210；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.15(s, 1H), 7.45~7.28(m, 5H), 6.95(dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2H), 6.88(dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2H), 5.70(m, 1H), 5.05(s, 2H), 4.48(dd, J = 10.7, 8.9 Hz, 1H), 4.35(dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 4.28(dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 4.20(dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1H). 分析(C₁₉H₁₇N₃O₅) C, H, N.

【0055】

C. スキーム1の方法による2-{[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル}-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成（表1の化合物3）。 10

【化9】



【0056】

実施例2Aのような4-ヨードフェノールの2-(プロモメチル)オキシラン(76)による52時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~10%CH₂Cl₂ / 石油エーテル（前画分）によって、次に20~25%CH₂Cl₂ / 石油エーテルによって溶離させて、2-[(4-ヨードフェノキシ)メチル]オキシラン(79)（トリル酸グリシジルを使用してApparuら, 2000により報告）(89%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / 石油エーテル)67~68；¹H NMR (CDCl₃) 7.56(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 6.70(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 4.20(dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.92(d, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.33(m, 1H), 2.90(dd, J = 4.8, 4.3 Hz, 1H), 2.74(dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H). 20

【0057】

実施例2Aのようなエポキシド79と2-クロロ-4(5)-ニトロイミダゾール(81)およびジイソプロピルエチルアミンとの反応（ただし10%MeOH / CH₂Cl₂を用いて6回の水性洗浄液を抽出）、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5%MeOH / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に0.5~1%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、1-(2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(4-ヨードフェノキシ)-2-プロパノール(84)(83%)を黄色固体として得た：融点(MeOH / H₂O)174~176；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.49(s, 1H), 7.60(dt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 6.81(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 5.66(br s, 1H), 4.28(dd, J = 12.8, 2.6 Hz, 1H), 4.19(m, 1H), 4.14(dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 3.97(d, J = 4.6 Hz, 2H); C₁₂H₁₁Cl₂IN₃NaO₄ m/z [M + Na]⁺に対するHRESIMS 計算値 447.9346, 445.9375, 実測値 447.9322, 445.9366。 30

【0058】

実施例2Aのようなアルコール84のNaHによる、0にて80分間、次に17にて60分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~40%EtOAc / 石油エーテル（前画分）によって、次に40%EtOAc / 石油エーテルおよび0~0.5%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、2-[(4-ヨードフェノキシ)メチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(85)(77%)を薄黄色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン)198~199；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.15(s, 1H), 7.61(dt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2H), 6.80(dt, J = 9.0, 2.6 Hz, 2H), 5.72(m, 1H), 4.49(dd, J = 10.7, 9.0 Hz, 1H), 4.41(dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 4.35(dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.20(dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1H). 分析(C₁₂H₁₀IN₃O₄) C, H, N. 40

【0059】

10

20

30

40

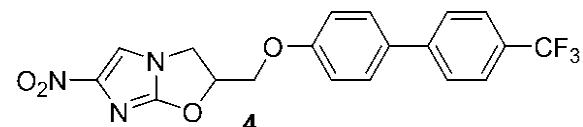
50

DMF (5.6mL)、トルエン (4.4mL) およびEtOH (2.5mL) 中のヨウ化物85 (250mg、0.646 mmol)、4 - フルオロフェニルボロン酸 (163mg、1.16mmol) およびPd (dppf) Cl₂ (95mg、0.13mmol) の攪拌化合物を11分間脱気して (真空ポンプ)、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃の水溶液 (1.3mL、2.6mmol) を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度11分間脱気して、次にN₂を添加した。得られた混合物を88にて70分間攪拌して、次に冷却し、NaHCO₃水溶液 (50mL) およびCH₂Cl₂ (6 × 50mL) で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけて、0 ~ 0.5%MeOH / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に0.5%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、3 (191mg、83%) を薄褐色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 224 ~ 226 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.18 (s, 1 H), 7.65 (ddt, J = 8.9, 5.4, 2.7 Hz, 2 H), 7.59 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2 H), 7.25 (tt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2 H), 7.03 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2 H), 5.76 (m, 1 H), 4.51 (dd, J = 10.8, 9.0 Hz, 1 H), 4.47 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1 H), 4.41 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1 H); APCI MS m/z 356 [M + H]⁺

【0060】

D. スキーム1の方法による6 - ニトロ - 2 - ({ [4' - (トリフルオロメチル) [1,1' - ピフェニル] - 4 - イル] オキシ } メチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサゾールの合成 (表1の化合物4)。

【化10】



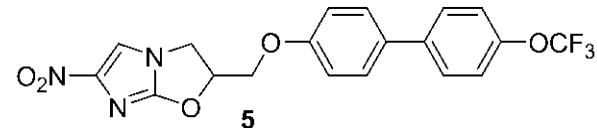
【0061】

実施例2Cのようなヨウ化物85および4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸との90分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 0.5%MeOH / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に0.5%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、4 (77%) をクリーム色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 210 ~ 211 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.19 (s, 1 H), 7.86 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.71 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.09 (dt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 5.77 (m, 1 H), 4.52 (dd, J = 10.7, 9.0 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 11.6, 2.8 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1 H); APCI MS m/z 406 [M + H]⁺.

【0062】

E. スキーム1の方法による6 - ニトロ - 2 - ({ [4' - (トリフルオロメトキシ) [1,1' - ピフェニル] - 4 - イル] オキシ } メチル) - 2,3 - ジヒドロイミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサゾールの合成 (表1の化合物5)。

【化11】



【0063】

実施例2Cのようなヨウ化85と4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸との50分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂で溶離させて、5 (83%) を薄ピンク色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 200 ~ 201 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.18 (s, 1 H), 7.74 (br d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.64 (br d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.41 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.06 (br d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.76 (m, 1 H), 4.52 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.42 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 10.7, 6.5 Hz, 1 H).

10

20

30

40

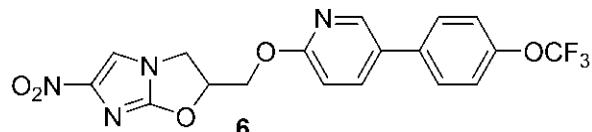
50

分析 ($C_{19}H_{14}F_3N_3O_5$) C, H, N.

【0064】

F. スキーム2の方法による6-ニトロ-2-[({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物6)。

【化12】



10

【0065】

2,4-ジニトロイミダゾール(86)(2.02g、12.8mmol)およびtert-ブチル(ジメチル)シリル2-オキシラニルメチルエーテル(87)(3.84g、20.4mmol)の混合物を70にて16時間攪拌した。得られた冷却混合物をEtOAc(300mL)で希釈して、 $NaHCO_3$ 水溶液(3×50mL)、水(2×50mL)および塩水(50mL)で洗浄し、次に溶媒を除去した。残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィーによって、10~20%EtOAc/石油エーテルで溶離させて、1-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-3-(2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-プロパノール(88)(Oteraら, US 2006063929A1によって報告、2,4-ジニトロイミダゾールおよびグリシドールから開始)(2.63g、60%)を黄色油として得た;¹H NMR($CDCl_3$) 8.01(s, 1H), 4.78(dd, $J = 13.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.46(dd, $J = 14.0, 8.3$ Hz, 1H), 4.08(m, 1H), 3.76(dd, $J = 10.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.67(dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.60(br s, 1H), 0.92(s, 9H), 0.11(s, 6H); APCI MS m/z 300 [M + H - HNO_2]⁺.

20

【0066】

アルコール88(2.04g、5.89mmol)の無水DMF(20mL)による溶液を N_2 下、-20にて60%NaH(0.34g、8.50mmol)で処理した。-20~-10にて50分間攪拌した後、反応をEtOAcおよび水(150mL)で停止させ、EtOAc(500mL)で抽出した。抽出物を水(2×100mL)および塩水(100mL)で洗浄して、EtOAc(100mL)で逆抽出し、次に溶媒を除去した。残渣のシリカゲルでのクロマトグラフィーによって40~67%EtOAc/石油エーテルで溶離させて、2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル]-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(89)(1.13g、64%)を薄黄色固体として得た:融点(EtOAc/石油エーテル)142~144; ¹H NMR($CDCl_3$) 7.52(s, 1H), 5.33(m, 1H), 4.29(d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05(dd, $J = 11.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.86(dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 1H), 0.81(s, 9H), 0.08, 0.03(2s, 2×3H). 分析($C_{12}H_{21}N_3O_4Si$)C, H, N.

30

【0067】

1%HClの95%EtOHによる溶液中のシリルエーテル89(503mg、1.68mmol)の懸濁物(Cunicoら, 1980によって記載された脱シリル化条件)(27mL)を室温にて6時間攪拌して、次に4にて2.5日間貯蔵した。得られた溶液をMeOH中の7M NH₃(2mL)の滴加によって攪拌しながら中和して、次に濃縮乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2%MeOH/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分が得られ、2~5%MeOH/C₂H₂Cl₂によるさらなる溶離によって(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール-2-イル)メタノール(90)(Sehgalら, 1981によって報告、2,4-ジニトロイミダゾールおよびグリシドールの反応による)(299mg、97%)を白色固体として得た(CH₂Cl₂による粉碎後):融点(CH₂Cl₂)166~169; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.10(s, 1H), 5.40(m, 1H), 5.27(t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.36(dd, $J = 10.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.11(dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.80(dd, $J = 12.8, 5.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.65(dd, $J = 12.8, 5.8, 3.9$ Hz, 1H). 分析($C_6H_7N_3O_4$)C, H, N.

40

【0068】

トルエン(50mL)およびEtOH(25mL)中の4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロ

50

ン酸(1.55g、7.53mmol)およびPd(dppf)Cl₂(367mg、0.502mmol)の搅拌混合物を15分間脱気して(真空ポンプ)、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃の水溶液(12.5mL、25.0mmol)を注射器によって添加して、搅拌混合物を再度15分間脱気して、次にN₂を、続いて5-ブロモ-2-フルオロピリジン(91)(0.53mL、5.15mmol)を添加した。得られた混合物を85~88℃にて3時間搅拌して、次にNaHCO₃水溶液(100mL)で希釈し、CH₂Cl₂(4×100mL)で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~10%CH₂Cl₂/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に10~20%CH₂Cl₂/石油エーテルによるさらなる溶離によって、2-フルオロ-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン(92)(1.32g、100%)を白色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/石油エーテル)58~60℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ 8.40(d, J=2.5Hz, 1H), 7.94(dd, J=8.4, 7.6, 2.6Hz, 1H), 7.55(dt, J=8.8, 2.5Hz, 2H), 7.33(br d, J=8.0Hz, 2H), 7.02(dd, J=8.5, 3.0Hz, 1H); C₁₂H₈F₄NO m/z(MH⁺)に対するHRESIMS計算値258.0537, 実測値258.0531。

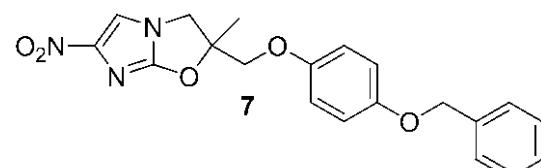
【0069】

無水DMF(6mL)中のアルコール90(300mg、1.62mmol)およびフルオロピリジン92(1.255g、4.88mmol)の混合物をN₂下、0℃にて60%NaH(96mg、2.40mmol)で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて2.5時間搅拌した後、反応物を冷却して(CO₂/アセトン)、氷/NaHCO₃水溶液(10mL)で反応停止させ、塩水(40mL)に添加して、CH₂Cl₂(6×50mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~20%CH₂Cl₂/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分(回収された92を含む)を得て、次にCH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、6(5.5mg、0.8%)をクリーム色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ペンタン)127~130℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ 8.32(dd, J=2.5, 0.7Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.53(dt, J=8.8, 2.5Hz, 2H), 7.31(br dd, J=8.7, 0.8Hz, 2H), 6.83(dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 5.69(m, 1H), 4.80(dd, J=12.4, 4.0Hz, 1H), 4.75(dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 4.45(dd, J=10.2, 8.7Hz, 1H), 4.35(dd, J=10.2, 6.5Hz, 1H); APCI MS m/z 423[M+H]⁺.

【0070】

G.スキーム3の方法による2-{[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物7)。

【化13】



【0071】

無水アセトン(2.5mL)中の4-(ベンジルオキシ)フェノール(2.01g、10.1mmol)、K₂CO₃(1.60g、11.6mmol)および3-クロロ-2-メチルプロパン(93)(2.00mL、20.4mmol)の混合物を密閉バイアル内で58℃にて24時間搅拌した。得られた混合物を濾過して、CH₂Cl₂で洗浄し、次に濾液を蒸発乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に25%CH₂Cl₂/石油エーテルによるさらなる溶離によって、1-(ベンジルオキシ)-4-[2-(メチル-2-プロペニル)オキシ]ベンゼン(94)(Karrer, F. DE 2312518)(1.74g、68%)を白色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)62~64℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ 7.45~7.29(m, 5H), 6.90(dt, J=9.3, 2.8Hz, 2H), 6.85(dt, J=9.3, 2.8Hz, 2H), 5.08(m, 1H), 5.01(s, 2H), 4.79(m, 1H), 4.38(s, 2H), 1.82(s, 3H).

【0072】

3-クロロ過安息香酸(50%の1.43g、4.14mmol)をCH₂Cl₂(20mL)中の94(500mg、1.9

10

20

30

40

50

7mmol) および粉末Na₂HPO₄(974mg、6.86mmol) の氷冷混合物に添加して、得られた混合物を室温にて3.5時間攪拌した。冷Na₂SO₃水溶液(10%の50mL)を添加して、混合物をCH₂Cl₂(3×50mL)で抽出した。抽出物を冷Na₂SO₃水溶液(10%の50mL)、NaHCO₃水溶液(50mL)および塩水(50mL)で続けて洗浄した。合せた抽出物を次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。25%CH₂Cl₂/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に25~33%CH₂Cl₂/石油エーテルによるさらなる溶離によって、2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル]-2-メチルオキシラン(95)(460mg、87%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)105~107；¹H NMR(CDCl₃) 7.44~7.28(m, 5H), 6.90(dt, J=9.3, 2.9Hz, 2H), 6.85(dt, J=9.3, 2.9Hz, 2H), 5.01(s, 2H), 3.97(d, J=10.5Hz, 1H), 3.90(d, J=10.5Hz, 1H), 2.85(d, J=4.8Hz, 1H), 2.71(d, J=4.8Hz, 1H), 1.47(s, 3H). 分析(C₁₇H₁₈O₃) C, H, N.

【0073】

実施例2Aのようなエポキシド95と2-ブロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)との107での14時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0~1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、1-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-3-(2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチル-2-プロパノール(98)(86%)を薄黄色固体として得た：融点(MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)148~150；¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.31(s, 1H), 7.45~7.28(m, 5H), 6.94(dt, J=9.2, 3.0Hz, 2H), 6.87(dt, J=9.2, 3.0Hz, 2H), 5.41(s, 1H), 5.04(s, 2H), 4.22(d, J=14.3Hz, 1H), 4.15(d, J=14.3Hz, 1H), 3.76(d, J=9.5Hz, 1H), 3.72(d, J=9.4Hz, 1H), 1.19(s, 3H). 分析(C₂₀H₂₀BrN₃O₅) C, H, N.

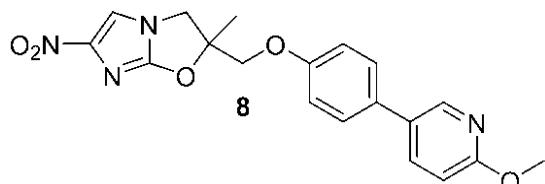
【0074】

実施例2Aのようなアルコール98のNaHによる50分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0~1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、7(92%)を薄黄色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)162~165；¹H NMR(CDCl₃) 7.54(s, 1H), 7.43~7.28(m, 5H), 6.89(dt, J=9.1, 3.0Hz, 2H), 6.78(dt, J=9.1, 3.1Hz, 2H), 5.01(s, 2H), 4.48(d, J=10.2Hz, 1H), 4.17(d, J=10.1Hz, 1H), 4.03(d, J=10.2Hz, 1H), 4.00(d, J=10.2Hz, 1H), 1.76(s, 3H). 分析(C₂₀H₁₉N₃O₅) C, H, N.

【0075】

H. スキーM3の方法による2-[4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)フェノキシ]メチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物8)

【化14】



【0076】

無水DMF(5mL)中の4-ヨードフェノール(2.00g、9.09mmol)、粉末K₂CO₃(2.54g、18.4mmol)、NaI(364mg、2.43mmol)および2-(クロロメチル)-2-メチルオキシラン(97)(0.90mL、9.31mmol)の混合物を密閉バイアル中で70にて15時間攪拌した。さらなる2-(クロロメチル)-2-メチルオキシラン(97)(0.18mL、1.86mmol)を添加して、混合物を次に73にて17時間攪拌した。冷却混合物を氷/NaHCO₃水溶液(100mL)に添加して、Et₂O(5×100mL)で抽出した。抽出物を水(100mL)で洗浄し、次に蒸発乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~15%CH₂Cl₂/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に15~20%CH₂Cl₂/石油エーテルによるさら50

なる溶離によって、2-[(4-ヨードフェノキシ)メチル]-2-メチルオキシラン(96)(1.81g、69%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)40~41℃；¹H NMR(CDCl₃) 7.55(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 6.70(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 4.01(d, J=10.5 Hz, 1 H), 3.90(d, J=10.5 Hz, 1 H), 2.85(d, J=4.7 Hz, 1 H), 2.72(d, J=4.7 Hz, 1 H), 1.47(s, 3 H). 分析(C₁₀H₁₁IO₂) C, H, N.

【0077】

実施例2Aのようなエポキシド96と2-ブロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)との107における15時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0~1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、1-(2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチル-2-ブロパノール(99)(85%)を泡として得た(Et₂O/ペンタン中の粉碎後)；¹H NMR(CDCl₃) 8.04(s, 1 H), 7.59(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 6.66(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 4.27(d, J=14.5 Hz, 1 H), 4.16(d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.86(d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.82(d, J=9.2 Hz, 1 H), 2.44(s, 1 H), 1.35(s, 3 H). 分析(C₁₃H₁₃BrIN₃O₄·0.1Et₂O) C, H, N.

【0078】

実施例2AのようなNaHによるアルコール99の75分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーによりCH₂Cl₂によって溶離させて、2-[(4-ヨードフェノキシ)メチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(100)(92%)をクリーム色固体として得た：融点(MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)181~183℃；¹H NMR(CDCl₃) 7.57(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 7.54(s, 1 H), 6.63(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 4.46(d, J=10.2 Hz, 1 H), 4.20(d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.05(d, J=9.9 Hz, 1 H), 4.03(d, J=10.1 Hz, 1 H), 1.78(s, 3 H). 分析(C₁₃H₁₂IN₃O₄) C, H, N.

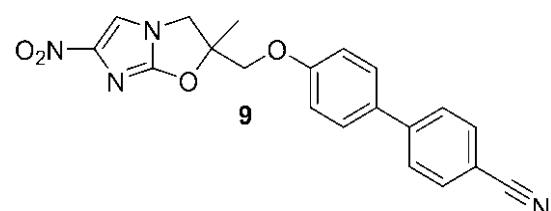
【0079】

トルエン(1.7mL)およびEtOH(0.6mL)中のヨウ化物100(40.1mg、0.100mmol)、6-メトキシ-3-ピリジニルボロン酸(23.8mg、0.156mmol)およびPd(dppf)Cl₂(7.3mg、9.98 μmol)の攪拌混合物を4分間脱気して(真空ポンプ)、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃(0.30mL、0.60mmol)の水溶液を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度4分間脱気し、次にN₂を添加した。得られた混合物を90℃にて45分間攪拌して、次に冷却し、NaHCO₃水溶液(50mL)で希釈して、CH₂Cl₂(4×50mL)で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~3%EtOAc/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に4%EtOAc/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、8(32mg、84%)をクリーム色固体として得た：融点(MeOH/CH₂Cl₂/ペンタン)217~219℃；¹H NMR(CDCl₃) 8.32(br d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.72(dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.56(s, 1 H), 7.44(dt, J=8.8, 2.5 Hz, 2 H), 6.92(dt, J=8.8, 2.5 Hz, 2 H), 6.79(d, J=8.5 Hz, 1 H), 4.51(d, J=10.2 Hz, 1 H), 4.27(d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.13(d, J=10.1 Hz, 1 H), 4.05(d, J=10.2 Hz, 1 H), 3.97(s, 3 H), 1.80(s, 3 H). 分析(C₁₉H₁₈N₄O₅) C, H, N.

【0080】

1. スキーM3の方法による4'-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール-2-イル)メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルの合成(表1の化合物9)。

【化15】



10

20

30

40

50

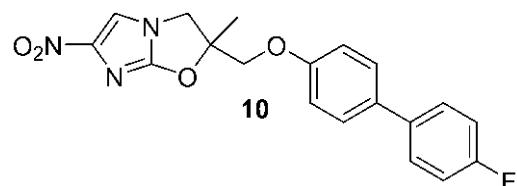
【0081】

実施例2Hのようなヨウ化物100と4-シアノフェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に0.5~1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、9（45%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）180~181；¹H NMR (CDCl₃) 7.70 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2 H), 7.62 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (dt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 6.95 (dt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 1.81 (s, 3 H). 分析 (C₂₀H₁₆N₄O₄) C, H, N.

【0082】

J. スキーム3の方法による2-{[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル}-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成（表1の化合物10）。

【化16】



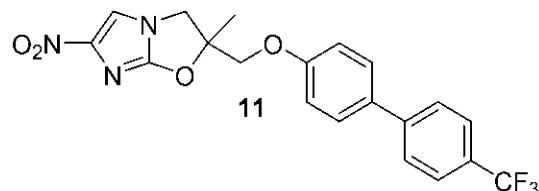
【0083】

実施例2Hのようなヨウ化物100と4-フルオロフェニルボロン酸との鈴木カップリングと、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂（前画分）によって、次に0~1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、10（84%）をクリーム色固体として得た：融点（MeOH / CH₂Cl₂ / ペンタン）180~181；¹H NMR (CDCl₃) 7.56 (s, 1 H), 7.50~7.43 (m, 4 H), 7.10 (tt, J = 8.7, 2.6 Hz, 2 H), 6.91 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.05 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H). 分析 (C₁₉H₁₆FN₃O₄) C, H, N.

【0084】

K. スキーム3の方法による2-メチル-6-ニトロ-2-({[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成（表1の化合物11）。

【化17】



【0085】

実施例2Hのようなヨウ化物100と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に0.5%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、11（88%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）219~220；¹H NMR (CDCl₃) 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 6.95 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 4.06 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 1.81 (s, 3 H). 分析 (C₂₀H₁₆F₃N₃O₄) C, H, N.

【0086】

L. スキーム3の方法による2-メチル-6-ニトロ-2-({[4'-(トリフルオロメト

10

20

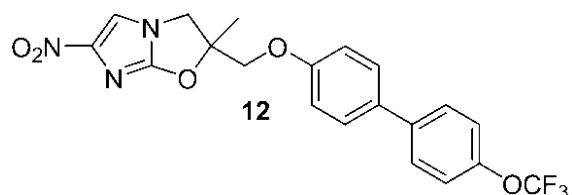
30

40

50

キシ) [1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物12)。

【化18】



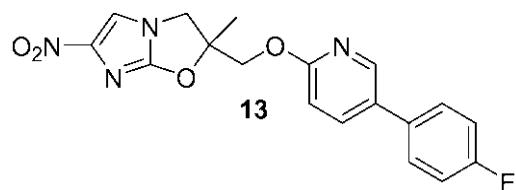
【0087】

実施例2Hのようなヨウ化物100と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂によって溶離させて、12(90%)をクリーム色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ペンタン)209~211℃；¹H NMR(CDCl₃) 7.56(s, 1H), 7.53(dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.48(dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.26(m, 2H), 6.92(dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 4.51(d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.28(d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.13(d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05(d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.81(s, 3H). 分析(C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

【0088】

M.スキーム4の方法による2-(4-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジニル)オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物13)。

【化19】



【0089】

トリフルオロ酢酸(25.4mL、0.342mol)をCH₂Cl₂(100mL)(水浴冷却)中の2-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(26)(実施例2Zを参照)(2.53g、6.40mmol)およびアニソール(7.0mL、64mmol)の攪拌混合物に滴加した。室温にて4時間攪拌した後、N₂流下での送風により溶媒を除去した。油性残渣を過剰の固体NaHCO₃によって処理して、次に15%MeOH / CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、混合物を室温にて30分間攪拌して、次に濾過した。濾液を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%MeOH / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1~2%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール-2-イル)メタノール(101)(Tsubouchiら, WO 2004033463A1により報告、2-クロロ-4(5)-ニトロイミダゾール(81)および2-[メトキシメトキシ)メチル]-2-メチルオキシランから開始して3ステップにより)(1.215g、95%)をクリーム色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン)174~176℃；¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.09(s, 1H), 5.41(t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.24(d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.03(d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.64(dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 3.54(dd, J = 12.2, 5.9 Hz, 1H), 1.51(s, 3H). 分析(C₇H₉N₃O₄) C, H, N.

【0090】

5-ブロモ-2-フルオロピリジン(91)(0.25mL、2.43mmol)をアルコール101(200mg、1.01mmol)の無水DMF(4.5mL)による溶液にN₂下、0℃にて添加した。得られた混合物を60%NaH(64mg、1.60mmol)で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。さらなる5-ブロモ-2-フルオロピリジン(91)(0.25mL、2.43mmol)を添加して、混合物を室温にて2時間攪拌し、次に冷却して(CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液(15mL)に

10

20

30

40

50

よって反応停止させ、塩水に添加して(40mL)、CH₂Cl₂(8×40mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に0~1.5%EtOAc/CH₂Cl₂によるさらなる溶離により、2-[{(5-ブロモ-2-ピリジニル)オキシ}メチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール(102)(130mg、36%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)151~153；¹H NMR(CDCl₃)8.17(dd, J=2.5, 0.5 Hz, 1 H), 7.68(dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.52(s, 1 H), 6.60(dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1 H), 4.58(d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.50(d, J=12.0 Hz, 1 H), 4.41(d, J=10.2 Hz, 1 H), 4.01(d, J=10.2 Hz, 1 H), 1.76(s, 3 H). 分析(C₁₂H₁₁BrN₄O₄)C, H, N.

10

【0091】

DMF(2.3mL)、トルエン(1.6mL)およびEtOH(1.1mL)中の臭化物102(77.2mg、0.217mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(58mg、0.415mmol)およびPd(dppf)Cl₂(43.5mg、59.4μmol)の攪拌混合物を9分間脱気して(真空ポンプ)、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃の水溶液(0.55mL、1.1mmol)を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度9分間脱気して、次にN₂を添加した。得られた混合物を90℃にて3時間攪拌して、次に冷却し、NaHCO₃水溶液(50mL)で希釈して、CH₂Cl₂(6×50mL)で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%EtOAc/CH₂Cl₂による溶離により、13(60mg、74%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)162~164；¹H NMR(CDCl₃)8.28(dd, J=2.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.76(dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.55(s, 1 H), 7.46(ddt, J=8.9, 5.2, 2.6 Hz, 2 H), 7.14(tt, J=8.7, 2.6 Hz, 2 H), 6.75(dd, J=8.5, 0.7 Hz, 1 H), 4.67(d, J=11.9 Hz, 1 H), 4.58(d, J=11.9 Hz, 1 H), 4.47(d, J=10.2 Hz, 1 H), 4.04(d, J=10.2 Hz, 1 H), 1.79(s, 3 H); APCI MS m/z 371 [M+H]⁺.

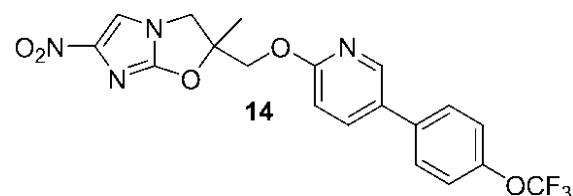
20

【0092】

N.スキーム4の方法による2-メチル-6-ニトロ-2-[(5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル)オキシ]メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物14)。

【化20】

30



【0093】

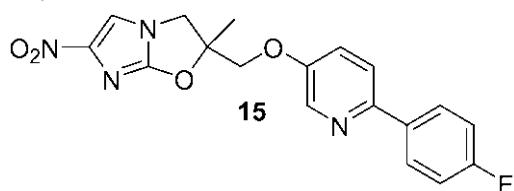
実施例2Mのような臭化物102と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂によって溶離させて、14(80%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)172~174；¹H NMR(CDCl₃)8.31(d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.78(dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.55(s, 1 H), 7.52(br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.30(br d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.76(d, J=8.7 Hz, 1 H), 4.68(d, J=11.9 Hz, 1 H), 4.58(d, J=11.9 Hz, 1 H), 4.47(d, J=10.2 Hz, 1 H), 4.04(d, J=10.2 Hz, 1 H), 1.80(s, 3 H). 分析(C₁₉H₁₅F₃N₄O₅)C, H, N.

40

【0094】

O.スキーム5の方法による2-[(6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル)オキシ]メチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物15)。

【化21】



【0095】

無水DMF (12mL) 中の2 - プロモ - 1 - [(2 - メチル - 2 - オキシラニル) メチル] - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (105) (Dingら, WO 2008008480A2) によって報告されたように、対応するアルケンのエポキシ化により80から2ステップで得た) (1.011g、3.86mmol) 10 および6 - プロモ - 3 - ピリジノール (615mg、3.53mmol) の混合物をN₂下、0 ℃にて60%NaH (180mg、4.50mmol) によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて10分間、次に50 ℃にて4時間攪拌した後、反応物を冷却して(CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液 (20mL) によって反応停止させ、塩水に添加し (100mL)、CH₂Cl₂ (6 × 100mL) によって抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 50%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に50 ~ 75%EtOAc / 石油エーテルおよびEtOAcによるさらなる溶離によって粗固体を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に0.3 ~ 0.5%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、2 - { [(6 - プロモ - 3 - ピリジニル) オキシ] メチル } - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール (106) (Dingら, WO 2009120789A1) によって報告、同様の手順により105から) (564mg、45%) をクリーム色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 148 ~ 150 ℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.14 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 3.2, 0.3 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.7, 0.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.38 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.68 (s, 3 H). 分析 (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

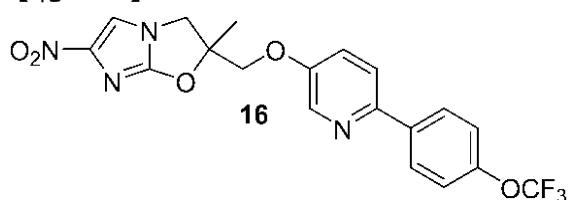
【0096】

実施例2Mのような臭化物106と4 - フルオロフェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いて生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 0.5%MeOH / CH₂Cl₂ (前画分) 30 によって、次に0.5%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、15 (74%) をクリーム色固体として得た：融点(MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 180 ~ 181 ℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.05 (ddt, J = 8.9, 5.6, 2.6 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.27 (tt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 4.47 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H); APCI MS m/z 371 [M + H]⁺.

【0097】

P.スキーム5の方法による2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [({ 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾールの合成 (表1の化合物16)。

【化22】



【0098】

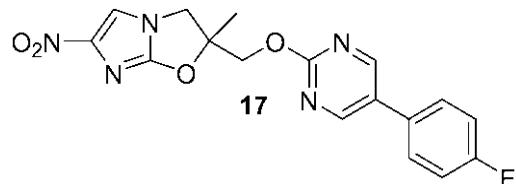
実施例2Mのような臭化物106と4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸との鈴木 50

カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.33%MeOH / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に0.33%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、16（67%）をクリーム色固体として得た：融点（MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン）209~211；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.35 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.13 (br d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.44 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.48 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H). 分析 (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

【0099】

Q. スキーム4の方法による7 - { [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリミジニル] オキシ } メチル) - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成（表1の化合物17）

【化23】



【0100】

無水DMF（2.5mL）中のアルコール101（実施例2Mを参照）（100mg、0.502mmol）および5-ブロモ - 2 - クロロピリミジン（156mg、0.806mmol）の混合物をN₂下、0℃にて60%NaH（32mg、0.80mmol）によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて140分間攪拌した後、反応物を冷却して（CO₂ / アセトン）、氷 / NaHCO₃水溶液（10mL）によって反応停止させ、塩水に添加（40mL）して、CH₂Cl₂（6×50mL）で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~0.25%MeOH / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に0.25~0.5%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、2 - { [(5 - ブロモ - 2 - ピリミジニル) オキシ] メチル } - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール（103）（Dingら、WO 2009120789A1によって報告、同様の手順により101から）（163mg、91%）をクリーム色固体として得た：融点（MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン）224~226；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.77 (s, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.41 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H). 分析 (C₁₁H₁₀BrN₅O₄) C, H, N.

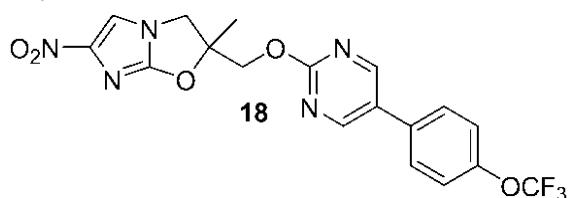
【0101】

実施例2Mのような臭化物103と4 - フルオロフェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂（前画分）によって、次に0.5%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、17（22%）を薄黄色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）196 dec；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.92 (s, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.79 (br dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2 H), 7.34 (br t, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.69 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H). 分析 (C₁₇H₁₄FN₅O₄) C, H, N.

【0102】

R. スキーム4の方法による2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリミジニル } オキシ) メチル] - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾールの合成（表1の化合物18）。

【化24】



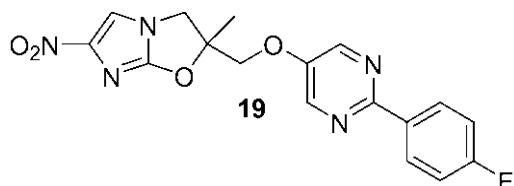
【0103】

実施例2Mのような臭化物103と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との2時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に0.25%MeOH / CH_2Cl_2 によって溶離させて、18 (80%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 227 dec ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 10
8.96 (s, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.87 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.50 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H). 分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$) C, H, N.

【0104】

S.スキーム5の方法による2-[2-(4-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]オキシ}メチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成 (表1の化合物19)。 20

【化25】



【0105】

無水DMF (2.5mL) 中の2-クロロ-5-ピリミジノール (107) (1.00g、7.66mmol) およびクロロメチルエチルエーテル (1.75mL、18.9mmol) の攪拌混合物を K_2CO_3 (2.15g、15.6 mmol) で処理した。室温にて16時間攪拌した後、混合物を氷 / NaHCO_3 水溶液 (100mL) に添加して、50% Et_2O / 石油エーテル ($5 \times 100\text{mL}$) で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1% Et_2O / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に1~10% Et_2O / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2-クロロ-5-(エトキシメトキシ)ピリミジン (108) (1.27g、88%) を油として得た； ^1H NMR (CDCl_3) 8.43 (s, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 3.74 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2$ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値191.0396, 189.0425, 実測値191.0397, 189.0426。 30

【0106】

トルエン (14mL) およびEtOH (7mL) 中の4-フルオロフェニルボロン酸 (282mg、2.02mmol) およびPd (dpdpf) Cl_2 (199mg、0.272mmol) の攪拌混合物を10分間脱気して (真空ポンプ)、次に N_2 を添加した。2M Na_2CO_3 の水溶液 (3.3mL、6.6mmol) を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度10分間脱気し、次に N_2 を、続いてクロロピリミジン108 (260mg、1.38mmol) を添加した。得られた混合物を86にて2.5時間攪拌して、次に冷却し、 NaHCO_3 水溶液 (50mL) で希釈して、 CH_2Cl_2 ($5 \times 50\text{mL}$) で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2% Et_2O / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に2% Et_2O / 石油エーテルによるさらなる溶離によつて、5-(エトキシメトキシ)-2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン (109) (312mg、91%) を白色固体として得た：融点 (石油エーテル) 42~44； ^1H NMR (CDCl_3) 8.58 (s, 2 H), 8.36 (ddt, $J = 9.0, 5.6, 2.5$ Hz, 2 H), 7.14 (tt, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 3.77 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); $\text{C}_{13}\text{H}_{13}$ 40

FN_2O_2 m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 249.1034, 実測値 249.1039。

【0107】

エーテル109(301mg、1.21mmol)をMeOH(10mL)中の1.25M HClによって処理して、混合物を53にて4時間攪拌した。得られた冷却溶液を氷水(100mL)で希釈して、 CH_2Cl_2 (5×80mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をペンタン中で粉碎して、2-(4-フルオロフェニル)-5-ピリミジノール(111)(225mg、98%)を白色固体として得た：融点(ベンタン)200~202；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 10.55 (v br s, 1 H), 8.42 (s, 2 H), 8.29 (ddt, J = 9.1, 5.7, 2.6 Hz, 2 H), 7.28 (tt, J = 9.0, 2.6 Hz, 2 H); C₁₀H₈FN₂O m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値191.0615, 実測値191.0616。

【0108】

無水DMF(3mL)中の2-ブロモ-1-[(2-メチル-2-オキシラニル)メチル]-4-ニトロ-1H-イミダゾール(105)(Dingら, WO 2008008480A2によって報告されたように、対応するアルケンのエポキシ化によって80から2ステップで得た)(279.5mg、1.07mmol)およびピリミジノール111(201mg、1.06mmol)の混合物をN₂下、0°で60%NaH(54mg、1.35mmol)によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて30分間、次に60°にて3時間攪拌した後、反応物を冷却して(CO₂/アセトン)、氷/NaHCO₃水溶液(5mL)で反応停止させて、塩水に添加して(50mL)、 CH_2Cl_2 (8×50mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~3%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に50%EtOAc/石油エーテルによるさらなる溶離によって、1-(2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-3-{[2-(4-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]オキシ}-2-メチル-2-ブロパノール(113)(76mg、16%)を油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 2 H), 8.36 (ddt, J = 9.0, 5.5, 2.5 Hz, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.15 (tt, J = 8.7, 2.5 Hz, 2 H), 4.32 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 4.21 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.99 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 2.59 (s, 1 H), 1.43 (s, 3 H); C₁₇H₁₆BrFN₅O₄ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値454.034, 452.0364, 実測値 454.0342, 452.0358。

【0109】

上のカラムのEtOAcによるさらなる溶離によって粗固体を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。0~2%EtOAc/ CH_2Cl_2 による溶離によって最初に前画分を得て、次に2~5%EtOAc/ CH_2Cl_2 によるさらなる溶離によって、19(135mg、34%)をクリーミ色固体として得た：融点(MeOH/ CH_2Cl_2 /ヘキサン)201~203；¹H NMR 8.63 (s, 2 H), 8.33 (ddt, J = 9.0, 5.7, 2.6 Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.32 (tt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 4.57 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H); APCI MS m/z 372 [M + H]⁺。

【0110】

実施例2Aのようなアルコール113のNaH(1.8当量)による35分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~2%EtOAc/ CH_2Cl_2 (前画分)によって、次に2~5%EtOAc/ CH_2Cl_2 によって溶離させて、追加の19(67%)を得た。

【0111】

T.スキーム5の方法による2-メチル-6-ニトロ-2-[({2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-ピリミジニル}オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成(表1の化合物20)。

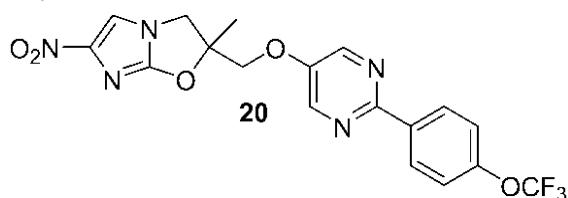
10

20

30

40

【化26】



【0112】

上の実施例2Sのようなクロロピリミジン108（実施例2Sを参照）と4-（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸との2時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~2%Et₂O / 石油エーテル（前画分）によって、次に2%Et₂O / 石油エーテルによって溶離させて、5-（エトキシメトキシ）-2-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]ピリミジン（110）（91%）を白色固体として得た：融点（石油エーテル）41~43℃；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 2 H), 8.41 (dt, J = 9.0, 2.4 Hz, 2 H), 7.30 (br dd, J = 9.0, 0.9 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 3.77 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); C₁₄H₁₄F₃N₂O₃ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 315.0951, 実測値 315.0944。

【0113】

エーテル110（379mg、1.21mmol）をMeOH中の1.25M HCl（11mL）によって処理して、混合物を室温にて12時間、次に53℃にて2時間攪拌した。得られた冷却溶液を水（50mL）で希釈して、CH₂Cl₂（5×50mL）で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させて、残渣をペンタン中で粉碎して、2-[4-（トリフルオロメトキシ）フェニル]-5-ピリミジノール（112）（305mg、99%）を白色固体として得た：融点（ペンタン）156~157℃；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (s, 2 H), 8.38 (dt, J = 8.9, 2.4 Hz, 2 H), 7.29 (br dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 2 H), 5.60 (br s, 1 H); C₁₁H₈F₃N₂O₂ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 257.0532, 実測値 257.0526。

【0114】

無水DMF（2mL）中の2-ブロモ-1-[（2-メチル-2-オキシラニル）メチル]-4-ニトロ-1H-イミダゾール（105）（Dingら, WO 2008008480A2によって報告されたように、対応するアルケンのエポキシ化によって80から2ステップで得た）（165mg、0.630mmol）およびピリミジノール112（160mg、0.625mmol）の混合物をN₂下、0℃にて60%NaH（33.5mg、0.838mmol）で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて10分間、次に50℃にて3時間攪拌した後、反応物を冷却して（CO₂ / アセトン）、氷 / NaHCO₃水溶液（5mL）で反応停止させ、塩水に添加して（50mL）、CH₂Cl₂（6×50mL）で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~33%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次にEtOAcによるさらなる溶離によって、20の粗混合物および非閉環アルコール114（95mg）を得た。本混合物の無水DMF（2mL）による溶液をN₂下、0℃にて60%NaH（6.3mg、0.158mmol）で処理して、N₂下で脱気および再密閉して、0℃にて80分間攪拌した。反応を以前の通りに停止およびワークアップして、次に0~2%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に3~5%EtOAc / CH₂I₂によって溶離させる生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーによって、20（62mg、23%）をクリーム色固体として得た：融点（MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン）223~225℃；¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.66 (s, 2 H), 8.40 (dt, J = 8.9, 2.4 Hz, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.49 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.59 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H)。分析 (C₁₈H₁₄F₃N₅O₅) C, H, N.

【0115】

U. スキーM4の方法による2-[{[5-（4-フルオロフェニル）-2-ピラジニル]オキシ}メチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成（表1の化合物21）。

10

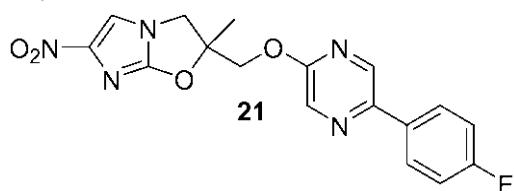
20

30

40

50

【化27】



【0116】

アルコール101（実施例2Mを参照）（350mg、1.76mmol）の無水DMF（7mL）による溶液をN₂下、0℃にて60%NaH（104mg、2.60mmol）および2,5-ジブロモピラジン（837mg、3.52mmol）で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて3時間攪拌した後、反応物を冷却して（CO₂/アセトン）、氷/NaHCO₃水溶液（20mL）で反応停止させ、塩水に添加して（80mL）、CH₂Cl₂（6×100mL）で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に0~2%EtOAc/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、2-[{(5-ブロモ-2-ピラジニル)オキシ}メチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール（104）（428mg、68%）を白色固体として得た：融点（MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン）198~200℃；¹H NMR [（CD₃）₂SO] δ 8.44 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.40 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 4.19 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H). 分析 (C₁₁H₁₀BrN₅O₄) C, H, N.

10

【0117】

トルエン（6mL）およびEtOH（2.4mL）中の臭化物104（140.2mg、0.394mmol）、4-フルオロフェニルボロン酸（104mg、0.743mmol）およびPd(dppf)Cl₂（29.8mg、40.7μmol）の攪拌混合物を8分間脱気して（真空ポンプ）、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃（1.0mL、2.0mmol）の水溶液を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度8分間脱気し、次にN₂を添加した。得られた混合物を89℃にて110分間攪拌して、次に冷却して、NaHCO₃水溶液（50mL）で希釈し、CH₂Cl₂（5×50mL）で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に2~3%EtOAc/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、21（112mg、77%）をクリーム色固体として得た：融点（MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン）200~201℃；¹H NMR [（CD₃）₂SO] δ 8.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 (br dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2 H), 7.33 (br t, J = 8.9 Hz, 2 H), 4.70 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 4.22 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 1.72 (s, 3 H). 分析 (C₁₇H₁₄FN₅O₄) C, H, N.

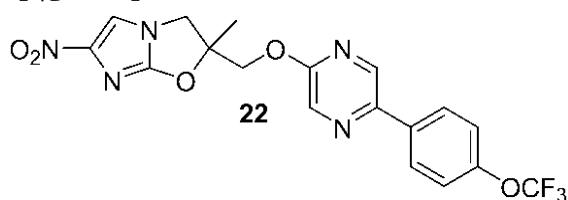
20

【0118】

V.スキーム4の方法による2-メチル-6-ニトロ-2-[{(5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピラジニル)オキシ}メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾールの合成（表1の化合物22）。

30

【化28】



40

【0119】

実施例2Uのような臭化物104と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~2.5%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、22（81%）をクリーム色固体として得た：融点（MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン）222~224℃；¹H NMR [（CD₃）₂SO]

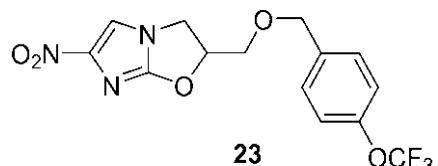
50

] 8.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.16 (br d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.49 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 4.69 (s, 2 H), 4.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H). 分析 ($C_{18}H_{14}F_3N_5O_5$) C, H, N.

【0120】

W. スキーム6の方法による6 - ニトロ - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } メチル) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾールの合成 (表1の化合物23)。

【化29】



10

【0121】

無水DMF (6mL) 中のグリシドール (115) (303mg、4.09mmol) および4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル臭化物 (0.810mL、5.06mmol) の混合物を N_2 下、0 にて60% NaH (246mg、6.15mmol) で処理して、 N_2 下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて7時間搅拌した後、混合物を冷却して (CO_2 / アセトン) 、氷 / $NaHCO_3$ 水溶液 (20mL) で反応停止させ、水 (100mL) に添加して、EtOAc (4 × 100mL) で抽出した。抽出物を塩水 (100mL) で洗浄して、蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 5% Et₂O / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に5 ~ 10% Et₂O / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } メチル) オキシラン (116) (625mg、62%) を油として得た; ¹H NMR ($CDCl_3$) 7.38 (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2 H), 7.20 (br dd, $J = 8.7, 0.7$ Hz, 2 H), 4.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 3.82 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.82 (dd, $J = 4.9, 4.2$ Hz, 1 H), 2.63 (dd, $J = 5.0, 2.7$ Hz, 1 H); $C_{11}H_{11}F_3NaO_3$ m/z [M + Na]⁺に対するHRESIMS 計算値 271.0552, 実測値 271.0557。

20

【0122】

実施例2Aのようなエポキシド116と2 - ブロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80)との107 にて13時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 1% EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に1 ~ 2% EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、1 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } - 2 - プロパノール (118) (61%) を白色固体として得た: 融点 (CH_2Cl_2 / ペンタン) 80 ~ 81 ; ¹H NMR ($CDCl_3$) 7.95 (s, 1 H), 7.35 (dt, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2 H), 7.23 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.20 (dd, $J = 13.6, 2.9$ Hz, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 4.07 (dd, $J = 13.4, 7.1$ Hz, 1 H), 3.59 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1 H), 3.46 (dd, $J = 9.6, 5.3$ Hz, 1 H), 2.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H); $C_{14}H_{14}BrF_3N_3O_5$ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 442.0044, 440.0063, 実測値 442.0044, 440.0061。分析 ($C_{14}H_{13}BrF_3N_3O_5$) H, N. C : 計算値 38.20; 実測値 38.61。

30

【0123】

実施例2Aのようなアルコール118のNaHによる65分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 によって溶離させて、23 (90%) をクリーム色固体として得た: 融点 (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 134 ~ 135 ; ¹H NMR ($CDCl_3$) 7.53 (s, 1 H), 7.29 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2 H), 7.20 (br d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.42 (m, 1 H), 4.32 (dd, $J = 10.0, 8.6$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1 H). 分析 ($C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$) C, H, N.

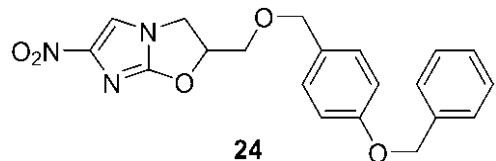
40

50

【0124】

X. スキー^ム6の方法による2 - ({ [4 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } メチル) - 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾールの合成 (表1 の化合物24) 。

【化30】



10

【0125】

実施例2Wのようなグリシドール (115) の4 - (ベンジルオキシ) ベンジルクロリドによる10時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 7.5% Et₂O / 石油エーテル (前画分) によって、次に7.5~10% Et₂O / 石油エーテルによって溶離させて粗油を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 50% C H₂Cl₂ / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に50~66% CH₂Cl₂ / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2 - ({ [4 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } メチル) オキシラン (117) (32 %) (Cousseら , EP 187096A1 によって報告、エピクロロヒドリンおよび4 - (ベンジルオキシ) ベンジルアルコールから) を油として得た ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.45 - 7.29 (m , 5 H), 7.27 (dt , J = 8.8, 2.3 Hz , 2 H), 6.95 (dt , J = 8.7, 2.5 Hz , 2 H), 4.54 (d , J = 11.6 Hz , 1 H), 4.48 (d , J = 11.6 Hz , 1 H), 3.72 (dd , J = 11.5, 3.2 Hz , 1 H), 3.42 (dd , J = 11.4, 5.8 Hz , 1 H), 3.17 (m , 1 H), 2.79 (dd , J = 5.0, 4.2 Hz , 1 H), 2.60 (dd , J = 5.1, 2.7 Hz , 1 H); C₁₇H₁₈NaO₃ m/z [M + Na] ⁺ に対するHRESIMS 計算値 293.1148, 実測値 293.1143。

【0126】

実施例2Aのようなエポキシド117と2 - ブロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80)との108にて14時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 1% EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に2~4% EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、1 - { [4 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 3 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - プロパノール (119) (73 %) を白色固体として得た : 融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 122 ~ 123 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.88 (s , 1 H), 7.46 - 7.30 (m , 5 H), 7.24 (dt , J = 8.6, 2.4 Hz , 2 H), 6.98 (dt , J = 8.7, 2.4 Hz , 2 H), 5.08 (s , 2 H), 4.52 (d , J = 11.5 Hz , 1 H), 4.48 (d , J = 11.5 Hz , 1 H), 4.18 - 4.01 (m , 3 H), 3.55 (dd , J = 9.7, 4.0 Hz , 1 H), 3.39 (dd , J = 9.6, 5.1 Hz , 1 H), 2.48 (d , J = 5.3 Hz , 1 H). 分析 (C₂₀H₂₀BrN₃O₅) C, H, N.

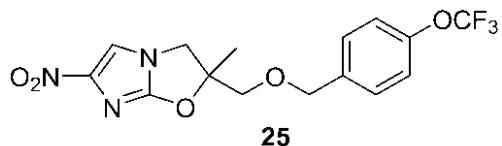
【0127】

実施例2Aのようなアルコール119のNaHによる80分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に1~2% EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、24 (88 %) をクリーム色固体として得た : 融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 123 ~ 124 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.50 (s , 1 H), 7.45 - 7.29 (m , 5 H), 7.19 (dt , J = 8.7, 2.4 Hz , 2 H), 6.95 (dt , J = 8.6, 2.4 Hz , 2 H), 5.37 (m , 1 H), 4.54 (d , J = 11.7 Hz , 1 H), 4.50 (d , J = 11.7 Hz , 1 H), 4.27 (dd , J = 10.0, 8.5 Hz , 1 H), 4.22 (dd , J = 10.0, 6.5 Hz , 1 H), 3.82 (dd , J = 11.2, 4.2 Hz , 1 H), 3.73 (dd , J = 11.2, 3.6 Hz , 1 H). 分析 (C₂₀H₁₉N₃O₅) C, H, N.

【0128】

Y. スキー^ム6の方法による2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } メチル) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾールの合成 (表1の化合物25) 。

【化31】



【0129】

2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - オール (120) (2.34mL、27.8mmol) の無水DMF (10mL、
次にすすぎのために $2 \times 2\text{mL}$) による溶液を60%NaH (1.32g、33.1mmol) の無水DMF (10mL
) による懸濁物にN₂下、0 °Cにて添加して、混合物を0 °Cにて30分間攪拌した。4 - (トリ
フルオロメトキシ)ベンジル臭化物 (5.1mL、31.9mmol) を添加して、混合物を室温にて2
1時間攪拌した。得られた混合物を氷 / NaHCO₃水溶液 (200mL) に添加して、25%EtOAc /
石油エーテル ($2 \times 200\text{mL}$) および50%EtOAc / 石油エーテル ($3 \times 200\text{mL}$) で抽出した。抽
出物を水 (200mL) で洗浄して、揮発性溶媒を除去し、残留油をシリカゲルでのクロマト
グラフィーにかけた。石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に0 ~ 15
%CH₂Cl₂ / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、1 - { [(2 - メチル - 2 - プロペ
ニル) オキシ] メチル } - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼン (121) (6.57g、96%)
を油として得て、次のステップで直接使用した; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (dt, J = 8.
7, 2.3 Hz, 2 H), 7.19 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.4
8 (s, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 1.77 (s, 3 H).

【0130】

実施例2Gのようなアルケン121の3 - クロロ過安息香酸によるエポキシ化、続いての生成
物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 15%CH₂Cl₂ / 石油エーテル (前画分
) によって、次に15 ~ 75%CH₂Cl₂ / 石油エーテルおよびCH₂Cl₂ によって溶離させて、2 -
メチル - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } メチル オキシラン
(123) (93%) を油として得た; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H)
, 7.19 (br d, J = 7.9 Hz, 2 H), 4.59 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 12.1 Hz
, 1 H), 3.61 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.44 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 2.75 (d, J = 4.9
Hz, 1 H), 2.64 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 1.40 (s, 3 H); C₁₂H₁₇F₃O₃N m/z [M + H +
NH₃]⁺ に対するHRCIMS (NH₃) 計算値280.1161, 実測値 280.1144.

【0131】

実施例2Aのようなエポキシド123と2 - ブロモ - 4(5) - ニトロイミダゾール (80) との
108 °Cにて15時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、C
H₂Cl₂ によって溶離させて、1 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル)
- 2 - メチル - 3 - { [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } - 2 - プロパノール
(125) (94%) を薄黄色油として得た; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (s, 1 H), 7.33 (dt
, J = 8.6, 2.3 Hz, 2 H), 7.22 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.15 (d, J
= 14.8 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.39 (s, 2 H), 2.51 (s, 1 H), 1.22
(s, 3 H); C₁₅H₁₆BrF₃N₃O₅ m/z [M + H]⁺ に対するHRESIMS 計算値 456.0200, 454.0
220, 実測値 456.0197, 454.0221.

【0132】

実施例2Aのようなアルコール125のNaHによる80分間の閉環、続いての生成物のシリカゲ
ルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に0 ~ 1%EtOAc / CH₂Cl₂
によって溶離させて、25 (87%) を薄黄色固体として得た: 融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 1
10 ~ 111 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.50 (s, 1 H), 7.26 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.19
(br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.59 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 12.3 Hz, 1 H),
4.36 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.72 (d, J = 10.7 Hz, 1
H), 3.59 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 1.65 (s, 3 H). 分析 (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

【0133】

Z . スキーム6の方法による2 - { [4 - (ベンジルオキシ)ベンジル] オキシ } メチル
- 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゾール

10

20

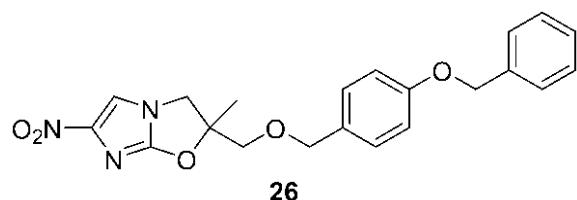
30

40

50

の合成(表1の化合物26)。

【化32】



【0134】

2 - メチル - 2 - プロペニル - 1 - オール (120) (1.17mL, 13.9mmol) の無水DMF (5mL、次にすすぎのために $2 \times 1\text{mL}$) による溶液を60%NaH (674mg, 16.9mmol) の無水DMF (5mL) による懸濁物にN₂下、0°にて添加して、混合物を0°にて30分間攪拌した。4 - (ベンジルオキシ)ベンジルクロリド (3.87g, 16.6mmol) の無水DMF (6mL、次にすすぎのために $2 \times 2\text{mL}$) による溶液に添加して、混合物を室温にて16時間攪拌した。得られた混合物を氷/NaHCO₃水溶液 (100mL) に添加して、EtOAc ($4 \times 100\text{mL}$) で抽出した。抽出物を水 (100mL) で洗浄して、EtOAcを除去して、次に残留油をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に0~25%CH₂Cl₂/石油エーテルによるさらなる溶離によって、1 - (ベンジルオキシ) - 4 - { [(2 - メチル - 2 - プロペニル) オキシ] メチル } ベンゼン (122) (Wennerbergら, 1999によって報告、4 - (ベンジルオキシ)ベンジルアルコールのアルキル化による) (3.48g, 93%) を油として得て、次のステップで直接使用した; ¹H NMR (CDCl₃) 7.45 - 7.28 (m, 5 H), 7.27 (dt, J = 8.5, 2.4 Hz, 2 H), 6.95 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.99 (m, 1 H), 4.91 (m, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 1.76 (s, 3 H).

【0135】

実施例2Gのようなアルケン122の3 - クロロ過安息香酸による2.5時間のエポキシ化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、50%CH₂Cl₂/石油エーテル(前画分)によって、次に50~80%CH₂Cl₂/石油エーテルおよびCH₂Cl₂によって溶離させて、2 - ({ [4 - (ベンジルオキシ)ベンジル] オキシ } メチル) - 2 - メチルオキシラン (124) (95%) を油として得た; ¹H NMR (CDCl₃) 7.45 - 7.29 (m, 5 H), 7.26 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 6.95 (dt, J = 8.7, 2.5 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.52 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.42 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.73 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 2.62 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H); C₁₈H₂₀O₃ m/z (M⁺)に対するHREIMS 計算値284.1412, 実測値 284.1416.

【0136】

実施例2Aのようなエポキシド124と2 - ブロモ - 4(5) - ニトロイミダゾール (80)との108°にて16時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0~2%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、1 - { [4 - (ベンジルオキシ)ベンジル] オキシ } - 3 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 2 - プロパンオール (126) (100%) を淡黄色油として得た; ¹H NMR (CDCl₃) 7.94 (s, 1 H), 7.46 - 7.30 (m, 5 H), 7.22 (dt, J = 8.6, 2.4 Hz, 2 H), 6.98 (dt, J = 8.7, 2.5 Hz, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 3.34 (s, 2 H), 2.55 (s, 1 H), 1.17 (s, 3 H); C₂₁H₂₃BrN₃O₅ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 478.0796, 476.0816, 実測値 478.0792, 476.0809.

【0137】

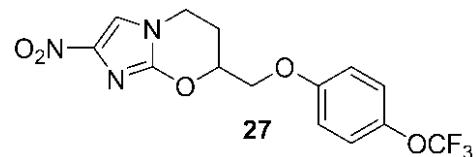
実施例2Aのようなアルコール126のNaH (1.5当量) による80分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂によって溶離させて、26 (97%) をクリーム色固体として得た: 融点(CH₂Cl₂/ヘキサン) 130~131°; ¹HNMR (CDCl₃) 7.48 (s, 1 H), 7.45 - 7.29 (m, 5 H), 7.16 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 6.94 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 1

1.7 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.86 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.67 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 3.53 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 1.62 (s, 3 H). 分析 (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

【0138】

AA. スキーム7の方法による2-ニトロ-7-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物27)。

【化33】



10

【0139】

4-ブロモ-1-ブテン (2.65mL、26.1mmol) を無水DMF (12mL) 中の2-クロロ-4(5)-ニトロイミダゾール (81) (2.50g、17.0mmol) およびK₂CO₃ (7.88g、57.0mmol) の混合物にN₂下で添加して、混合物を66 °Cにて12時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷 / NaHCO₃水溶液 (140mL) に添加して、50%EtOAc / 石油エーテル (5 × 100mL) で抽出した。抽出物を水 (100mL) で洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 10%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に10 ~ 20%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、1-(3-ブテニル)-2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (127) (2.82g、82%) をクリーム色固体として得た：融点 (Et₂O / ペンタン) 56 ~ 58 °C；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (s, 1 H), 5.74 (dt, J = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1 H), 5.18 (dq, J = 10.3, 1.0 Hz, 1 H), 5.12 (dq, J = 17.1, 1.3 Hz, 1 H), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.58 (qt, J = 6.9, 1.1 Hz, 2 H)；C₇H₉CIN₃O₂ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 204.0349, 202.0378, 実測値 204.0350, 202.0377。

20

【0140】

実施例2Gのようなアルケン127の3-クロロ過安息香酸による50時間のエポキシ化、続いての0 ~ 10%EtOAc / 石油エーテル(前画分)によって、次に20 ~ 30%EtOAc / 石油エーテルによって溶離させる生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、回収されたアルケン127 (0.49g、17%) を最初に得た。0 ~ 5%Et₂O / CH₂Cl₂による溶離によって粗生成物を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけて、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0 ~ 5%Et₂O / CH₂Cl₂によって溶離させて、2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-(2-オキシラニル)エチル]-1H-イミダゾール (129) (73%) を薄黄色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 51 ~ 52 °C；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (s, 1 H), 4.28 - 4.16 (m, 2 H), 2.98 - 2.92 (m, 1 H), 2.85 (dd, J = 4.7, 4.0 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 2.35 - 2.25 (m, 1 H), 1.87 - 1.77 (m, 1 H)；C₇H₉CIN₃O₃ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 220.0298, 218.0327, 実測値 220.0297, 218.0322。

30

【0141】

4-トリフルオロメトキシフェノール (0.375mL、2.89mmol) を無水2-ブタノン (3mL) 中のエポキシド129 (250mg、1.15mmol) および粉末K₂CO₃ (558mg、4.04mmol) の混合物にN₂下で添加して、混合物を81 °Cにて12時間攪拌した。得られた冷却混合物を水 (50mL) で希釈して、CH₂Cl₂ (4 × 50mL) で抽出した。抽出物を蒸発乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 25%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に25 ~ 33%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、4-(2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-ブタノール (130) (306mg、67%) を薄黄色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.85 (s, 1 H), 7.16 (br dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 2 H), 6.88 (dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 4.37 - 4.24 (m, 2 H), 4.02 - 3.93 (m, 2 H), 3.86 (dd, J = 10.0, 7.5 Hz, 2 H)。

40

50

.8 Hz, 1 H), 2.47 (dd, J = 4.2, 1.1 Hz, 1 H), 2.13 - 1.98 (m, 2 H); C₁₄H₁₄ClF₃N₃O₃ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 398.0540, 396.0569, 実測値 398.0538, 396.0567。

【0142】

上のカラムの66%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって粗固体 (72mg) を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって前画分を得て、次に0~3%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、27 (61mg, 15%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 138~140 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.45 (s, 1 H), 7.17 (br dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 2 H), 6.91 (dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 4.31 (dd, J = 10.2, 4.3 Hz, 1 H), 4.26 - 4.09 (m, 3 H), 2.52 - 2.32 (m, 2 H). 分析 (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

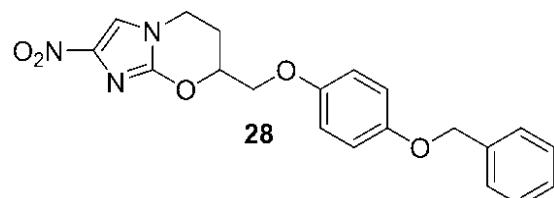
【0143】

アルコール130 (305mg, 0.771mmol) の無水DMF (5mL) による攪拌溶液をN₂下、0 にて60%NaH (49mg, 1.23mmol) で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて2.5時間攪拌した後、反応物を冷却して (CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液 (10mL) で冷却して、塩水に添加し (40mL)、CH₂Cl₂ (6 × 50mL) で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。25~40%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に50~66%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって追加の27 (217mg, 78%) を薄黄色固体として得た (上のデータを参照)。

【0144】

BB. スキーム7の方法による7 - { [4 - (ベンジルオキシ)フェノキシ]メチル} - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物28)。

【化34】



【0145】

無水DMF (25mL) 中の2 - ブロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80) (2.50g, 13.0mmol)、4 - ブロモ - 1 - ブテン (2.00mL, 19.7mmol) およびK₂CO₃ (5.39g, 39.0mmol) の混合物をN₂下、73 にて4.5時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷 / NaHCO₃水溶液 (200mL) に添加して、EtOAc (4 × 200mL) で抽出した。抽出物を水 (200mL) で洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~10%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に20%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2 - ブロモ - 1 - (3 - ブテニル) - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (128) (2.96g, 92%) を薄黄色ろう状固体として得た：融点28~30 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.77 (s, 1 H), 5.75 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1 H), 5.18 (dq, J = 10.2, 1.1 Hz, 1 H), 5.12 (dq, J = 17.1, 1.4 Hz, 1 H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.59 (qt, J = 6.9, 1.2 Hz, 2 H); C₇H₉BrN₃O₂ m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値247.9858, 245.9878, 実測値 247.9860, 245.9882.

【0146】

4酸化オスミウム (4%水溶液3.75mL, 0.614mmol) をアルケン128 (3.00g, 12.2mmol) および4 - メチルモルホリンN - オキシド (2.16g, 18.4mmol) のCH₂Cl₂ (75mL) による溶液に添加して、次に混合物を室温にて4時間攪拌した。得られた沈殿を濾過により単離して、CH₂Cl₂および水で洗浄して、次に乾燥させて、4 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 1 , 2 - ブタンジオール (131) (2.39g, 70%) をクリーム色固

10

20

30

40

50

体として得た：融点(THF/Et₂O/ペンタン)99~101；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.55 (s, 1 H), 4.77 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.58 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 3.34 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1 H), 3.24 (dt, J = 10.7, 5.9 Hz, 1 H), 1.98 (ddt, J = 13.7, 7.9, 3.2 Hz, 1 H), 1.69 (ddd, J = 13.6, 9.1, 7.4, 6.0 Hz, 1 H). 分析 (C₇H₁₀BrN₃O₄) C, H, N.

【0147】

上の濾液を氷/Na₂SO₃水溶液(100mL)に添加して、EtOAc(3×100mL)で抽出した。水性部分を塩で飽和させて、さらにEtOAc(7×100mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。50~67%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に67%EtOAc/石油エーテルおよびEtOAcによるさらなる溶離によって、追加のジオール131(728mg、21%)を得た。
10

【0148】

トリイソプロピルシリルクロリド(2.50mL、11.7mmol)をジオール131(3.11g、11.1mmol)およびイミダゾール(1.66g、24.4mmol)の無水DMF(30mL)による溶液にN₂下で添加して、次に混合物を室温にて18時間攪拌した。得られた混合物を氷水(200mL)に添加して、EtOAc(4×200mL)で抽出した。抽出物を水(200mL)によって洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~20%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に20~33%EtOAc/石油エーテルによるさらなる溶離によって、4-(2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-[トリイソプロピルシリル]オキシ]-2-ブタノール(132)(4.60g、95%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)90~91；¹H NMR (CDCl₃) 7.89 (s, 1 H), 4.24 (dd, J = 7.7, 6.2 Hz, 2 H), 3.74 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.53 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.59 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 1.95~1.82 (m, 2 H), 1.17~1.03 (m, 21 H). 分析 (C₁₆H₃₀BrN₃O₄Si) C, H, N.
20

【0149】

アルコール132(2.45g、5.61mmol)の無水DMF(25mL)による攪拌溶液をN₂下、0にて60%NaH(388mg、9.70mmol)によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて2時間攪拌した後、反応物を冷却(CO₂/アセトン)して、氷/NaHCO₃水溶液(20mL)によって反応停止させ、氷水(150mL)で希釈して、EtOAc(8×80mL)で抽出した。抽出物を塩水(100mL)で洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~25%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に25%EtOAc/石油エーテルによるさらなる溶離によって、2-ニトロ-7-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(133)(1.77g、89%)を薄黄色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)121~123；¹H NMR (CDCl₃) 7.42 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.17 (dd d, J = 12.3, 5.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.06 (ddd, J = 12.3, 10.3, 5.4 Hz, 1 H), 4.03 (d d, J = 10.7, 4.1 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1 H), 2.37 (ddd, J = 14.5, 5.5, 3.6, 2.8 Hz, 1 H), 2.27 (ddt, J = 14.5, 10.1, 5.8 Hz, 1 H), 1.17~1.03 (m, 21 H). 分析 (C₁₆H₂₉N₃O₄Si) C, H, N.
30

【0150】

1%HClの95%EtOHによる溶液中のシリルエーテル133(1.627g、4.58mmol)の懸濁物(C unicoら, 1980によって記載された脱シリル化条件)(58mL)を室温にて35時間攪拌した。得られた溶液を冷却して(CO₂/アセトン)、攪拌しながらMeOH(7mL)中への7M NH₃の滴加によって中和し、次に濃縮乾固して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2%MeOH/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に2%MeOH/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、(2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-7-イル)メタノール(134)(877mg、96%)を薄黄色固体として得た：融点(THF/MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)179~181；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.04 (s, 1 H), 5.12 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.48 (ddt, J = 10.2, 4.7, 2.5 Hz, 1 H), 4.13 (ddd, J = 12.5, 5.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.04 (ddd, J = 12.4, 11.0, 5.1 Hz, 1 H),
40

3.64 (m, 2 H), 2.18 (dt, J = 14.4, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 2.03 (dt, J = 14.4, 10.6, 5.7 Hz, 1 H). 分析 (C₇H₉N₃O₄) C, H, N.

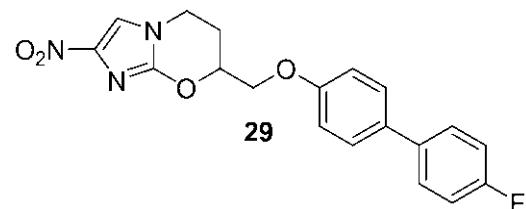
【0151】

ジエチルアゾジカルボキシラート (0.070mL、0.45mmol) をアルコール134 (52.4mg、0.263mmol)、トリフェニルホスフィン (104mg、0.397mmol)、および4-(ベンジルオキシ)フェノール (79.5mg、0.397mmol) の無水THF (1.0mL) による懸濁物に滴加して、得られた混合物を室温にて51時間攪拌した。溶媒を除去して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%EtOAc / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に4%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって粗固体を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。0~33%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に4%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、28 (36mg、36%) をクリーム色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 222~224 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.07 (s, 1 H), 7.46~7.28 (m, 5 H), 6.99~6.89 (m, 4 H), 4.86 (m, 1 H), 4.27~4.14 (m, 3 H), 4.09 (ddd, J = 12.5, 10.9, 5.2 Hz, 1 H), 2.35~2.25 (m, 1 H), 2.25~2.12 (m, 1 H). 分析 (C₂₀H₁₉N₃O₅ · 0.25H₂O) C, H, N.

【0152】

CC. スキー-ム7の方法による7-{[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ]メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成 (表1の化合物29)。

【化35】



【0153】

ジエチルアゾジカルボキシラート (0.070mL、0.45mmol) をオキサジンアルコール134 (上の実施例2BBを参照) (251mg、1.26mmol)、トリフェニルホスフィン (448mg、1.71mmol)、および4-ヨードフェノール (377mg、1.71mmol) の無水THF (3.0mL) による懸濁物に0 にてN₂下で滴加して、得られた混合物を室温にて32時間攪拌した。溶媒を除去して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に0~2%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって粗固体を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。0~50%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に10%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、7-{(4-ヨードフェノキシ)メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン (135) (433mg、86%) をクリーム色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 224~227 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.08 (s, 1 H), 7.62 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 6.86 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 4.89 (m, 1 H), 4.31 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1 H), 4.18 (ddd, J = 12.6, 5.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.09 (ddd, J = 12.5, 10.8, 5.2 Hz, 1 H), 2.35~2.26 (m, 1 H), 2.25~2.12 (m, 1 H). 分析 (C₁₃H₁₂IN₃O₄) C, H, N.

【0154】

トルエン (1mL)、EtOH (0.6mL) およびDMF (1.5mL) 中のヨウ化物135 (50.1mg、0.125mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (31.5mg、0.225mmol) およびPd(dppf)Cl₂ (14.1mg、0.019mmol) の攪拌混合物を5分間脱気して (真空ポンプ)、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃の水溶液 (0.40mL、0.80mmol) を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度5分間脱気して、次にN₂を添加した。得られた混合物を90 にて90分間攪拌して、次に冷却し、NaHCO₃水溶液 (50mL) で希釈して、CH₂Cl₂ (4 × 50mL) で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%EtOAc / CH₂Cl₂による

10

20

30

40

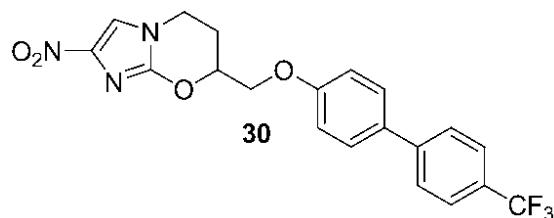
50

溶離によって最初に前画分を得て、次に1~2%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によつて、29 (42mg、91%) をクリーム色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ペンタン) 217~219 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.09 (s, 1 H), 7.66 (ddt, J = 8.9, 5.4, 2.7 Hz, 2 H), 7.60 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2 H), 7.25 (tt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2 H), 7.09 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2 H), 4.93 (m, 1 H), 4.37 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, J = 12.6, 5.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.11 (ddd, J = 12.5, 10.8, 5.2 Hz, 1 H), 2.38 - 2.30 (m, 1 H), 2.29 - 2.16 (m, 1 H). 分析 (C₁₉H₁₆FN₃O₄) C, H, N.

【0155】

DD. スキー^ム7の方法による2-ニトロ-7-[{[4'--(トリフルオロメチル)-1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成 (表1の化合物30)。

【化36】



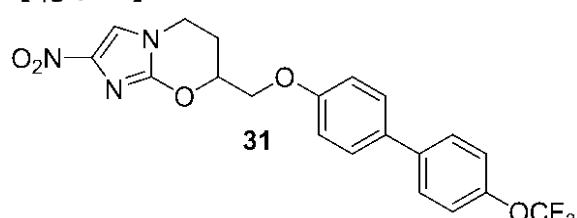
【0156】

上の実施例2CCのようなヨウ化物135と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての0~1%EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に1~2%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させる生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、30 (88%) をクリーム色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ペンタン) 242~245 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.09 (s, 1 H), 7.86 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.72 (dt, J = 8.9, 2.5 Hz, 2 H), 7.14 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 4.40 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1 H), 4.34 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1 H), 4.21 (ddd, J = 12.5, 5.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.12 (ddd, J = 12.5, 10.9, 5.2 Hz, 1 H), 2.39 - 2.30 (m, 1 H), 2.29 - 2.17 (m, 1 H). 分析 (C₂₀H₁₆F₃N₃O₄) C, H, N.

【0157】

EE. スキー^ム7の方法による2-ニトロ-7-[{[4'--(トリフルオロメトキシ)-1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成 (表1の化合物31)。

【化37】



【0158】

上の実施例2CCのようなヨウ化物135と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に1~2%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、31 (89%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 197~199 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.12 (s, 1 H), 7.75 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.65 (dt, J = 8.9, 2.5 Hz, 2 H), 7.42 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.11 (dt, J = 8.9, 2.5 Hz, 2 H), 4.94 (m, 1 H), 4.38 (dd, J = 11.1, 3.3 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 11.1, 5.8 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, J = 12.5, 5.7, 2.8 Hz, 1 H), 4.11 (ddd, J = 12.4, 11.0, 5.1 Hz, 1 H), 2.38 - 2.29 (m, 1 H), 2.28 - 2.15 (m, 1 H). 分析 (C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

10

20

30

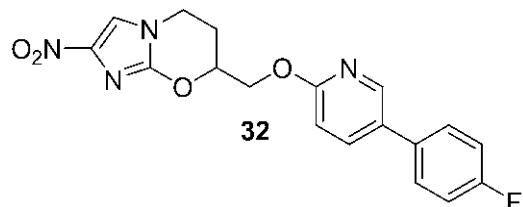
40

50

【0159】

FF. スキー・ム8の方法による7 - { [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリジニル] オキシ } メチル) - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物32)

【化38】



10

【0160】

5 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (91) (0.52mL, 5.05mmol) をオキサジンアルコール 134 (実施例2BBを参照) (500mg, 2.51mmol) の無水DMF (10mL) による溶液にN₂下、0 にて添加した。得られた混合物を60%NaH (151mg, 3.78mmol) で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。さらに5 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (91) (0.52mL, 5.05mmol) を添加して、混合物を室温にて2.5時間攪拌して、次に冷却し (CO₂ / アセトン) 、氷 / NaHCO₃水溶液 (30mL) で反応停止させて、塩水に添加して (100mL) 、CH₂Cl₂ (8 × 100mL) で抽出し、合せた抽出物を蒸発乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 1%EtOAc / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に2 ~ 4%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、7 - { [(5 - プロモ - 2 - ピリジニル) オキシ] メチル } - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン (136) (778mg, 87 %) を白色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 182 ~ 184 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.30 (dd, J = 2.6, 0.5 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 8.8, 0.6 Hz, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.58 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 12.6, 5.8, 2.8 Hz, 1 H), 4.09 (ddd, J = 12.5, 11.0, 5.2 Hz, 1 H), 2.34 - 2.26 (m, 1 H), 2.23 - 2.11 (m, 1 H). 分析 (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

20

【0161】

実施例2Mのような臭化物136と4 - フルオロフェニルボロン酸 (2.0当量) との2.5時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 3% EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に3%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、32 (91 %) をクリーム色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 180 ~ 181 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.47 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.72 (ddt, J = 8.9, 5.4, 2.7 Hz, 2 H), 7.30 (tt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2 H), 6.98 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1 H), 4.94 (m, 1 H), 4.64 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 1 H), 4.19 (ddd, J = 12.6, 5.8, 2.7 Hz, 1 H), 4.10 (ddd, J = 12.4, 11.1, 5.1 Hz, 1 H), 2.37 - 2.28 (m, 1 H), 2.26 - 2.13 (m, 1 H); APCI MS m/z 371 [M + H]⁺.

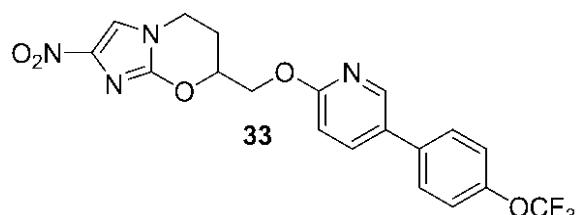
30

【0162】

GG. スキー・ム8の方法による2 - ニトロ - 7 - [({ 5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物33)。

40

【化39】



50

【0163】

実施例2Mのような臭化物136と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との2.5時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に0~2.5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、33 (90%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 161~163 ; ^1H NMR (CDCl_3)

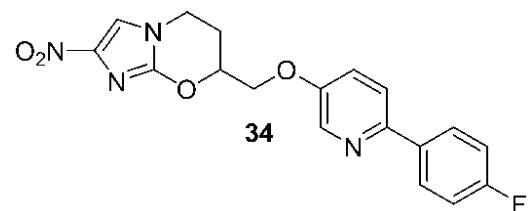
8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 7.53 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.30 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.72 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1 H), 4.21 (ddd, $J = 12.4, 5.8, 3.4$ Hz, 1 H), 4.13 (ddd, $J = 12.4, 10.4, 5.5$ Hz, 1 H), 2.48~2.30 (m, 2 H). 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N.

10

【0164】

HH. スキー-ム8の方法による7-[{[6-(4-フルオロフェニル)-3-ピリジニル]オキシ}メチル]-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成 (表1の化合物34)。

【化40】



20

【0165】

無水2-ブタノン (10mL) 中のエポキシド129 (実施例2AAを参照) (1.004g、4.61mmol)、6-ブロモ-3-ピリジノール (4.015g、23.1mmol) および粉末 K_2CO_3 (3.319g、24.0mmol) の混合物を N_2 下、82~85 にて28時間攪拌した。得られた冷却混合物を水 (100mL) で希釈して、25%EtOAc / CH_2Cl_2 (3×100mL) で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~40%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に40%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、1-[(6-ブロモ-3-ピリジニル)オキシ]-4-(2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブタノール (137) (667mg、37%) をクリーム色固体として得た：融点 ($\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ペンタン) 112~114 ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8.56 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1 H), 5.28 (br d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.24 (dd, $J = 14.0, 5.8$ Hz, 1 H), 4.18 (dd, $J = 14.2, 7.3$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 1 H), 3.96 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 2.06 (dt, $J = 13.9, 7.7, 3.4$ Hz, 1 H), 1.90 (dt, $J = 13.7, 9.2, 6.7$ Hz, 1 H); $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrClN}_4\text{O}_4$ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 394.9754, 392.9782, 390.9803, 実測値 394.9753, 392.9777, 390.9797.

30

【0166】

上のカラムのEtOAcによるさらなる溶離によって粗閉環物質を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。0~0.5%MeOH / CH_2Cl_2 による溶離によって最初に前画分を得て、次に0.5%MeOH / CH_2Cl_2 によるさらなる溶離によって、7-[{[(6-ブロモ-3-ピリジニル)オキシ]メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン (138) (51mg、3%) をクリーム色固体として得た：融点 ($\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ / ヘキサン) 200~202 ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.43 (dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz, 1 H), 4.37 (dd, $J = 11.2, 5.8$ Hz, 1 H), 4.19 (ddd, $J = 12.5, 5.8, 3.0$ Hz, 1 H), 4.10 (ddd, $J = 12.5, 10.9, 5.2$ Hz, 1 H), 2.36~2.27 (m, 1 H), 2.26~2.13 (m, 1 H). 分析 ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4$) C, H, N.

40

【0167】

実施例2AAのようなアルコール137のNaH (1.6当量) による閉環、続いての0~0.5%MeOH

50

/ CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に 0.5~0.75% MeOH / CH₂Cl₂ によって溶離させる生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、追加の 138 (87%) を薄黄色固体として得た (上を参照)。

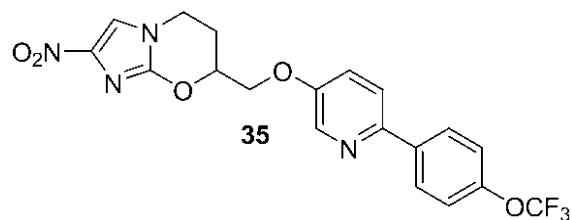
【0168】

実施例 2M のような臭化物 138 と 4 - フルオロフェニルボロン酸との 2.5 時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5% MeOH / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に 0.5% MeOH / CH₂Cl₂ によって溶離させて、34 (87%) をクリーム色固体として得た: 融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 204~206 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.43 (br d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.07 (ddt, J = 8.9, 5.6, 2.7 Hz, 2 H), 7.94 (br d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.28 (tt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 4.47 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1 H), 4.41 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, J = 12.5, 5.7, 2.9 Hz, 1 H), 4.11 (dd d, J = 12.4, 11.0, 5.1 Hz, 1 H), 2.38~2.30 (m, 1 H), 2.29~2.16 (m, 1 H); APCI MS m/z 371 [M + H]⁺. 10

【0169】

II. スキー-ム 8 の方法による 2 - ニトロ - 7 - { ({ 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 3 - ピリジニル } オキシ) メチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表 1 の化合物 35)。

【化 4 1】



20

【0170】

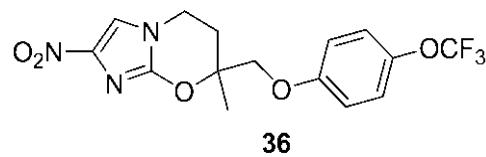
実施例 2M のような臭化物 138 と 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸との 2.5 時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.33% MeOH / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に 0.33% MeOH / CH₂Cl₂ によって溶離させて、35 (87%) をクリーム色固体として得た: 融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 161~163 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.15 (br d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.45 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.96 (m, 1 H), 4.49 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 11.2, 5.8 Hz, 1 H), 4.20 (ddd, J = 12.5, 5.6, 2.7 Hz, 1 H), 4.12 (dd d, J = 12.4, 11.0, 5.2 Hz, 1 H), 2.39~2.30 (m, 1 H), 2.29~2.16 (m, 1 H). 分析 (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

30

【0171】

JJ. スキー-ム 9 の方法による 7 - メチル - 2 - ニトロ - 7 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表 1 の化合物 36)。 40

【化 4 2】



40

【0172】

4 - ヨード - 2 - メチル - 1 - ブテン (Heimboldt ら, 2006 によって報告されたように 3 - メチル - 3 - ブテン - 1 - オールのヨウ素化によって得た) (2.01g, 10.3mmol) の無水 DMF (3mL、次にすすぎのために 3 × 1mL) による溶液を無水 DMF (6.5mL) 中の 2 - クロロ - 4 (5

50

) - ニトロイミダゾール (81) (1.00g、6.80mmol) および粉末K₂CO₃ (2.83g、20.5mmol) の攪拌混合物にN₂下で添加して、混合物を61 にて20時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷 / NaHCO₃水溶液 (100mL) に添加して、EtOAc (4 × 100mL) で抽出した。抽出物を希塩水 (100mL) によって洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 10% EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に10 ~ 15% EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2 - クロロ - 1 - (3 - メチル - 3 - ブテニル) - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (139) (1.15g、78%) を白色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 68 ~ 69 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.71 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 4.13 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.52 (br t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.80 (s, 3 H); C₈H₁₁CIN₃O₂ m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値218.051 10, 216.0540, 実測値 218.0512, 216.0544.

【0173】

実施例2Gのようなアルケン139の3 - クロロ過安息香酸による4時間のエポキシ化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に0 ~ 5% EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、2 - クロロ - 1 - [2 - (2 - メチル - 2 - オキシラニル) エチル] - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (140) (88%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 82 ~ 85 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.78 (s, 1 H), 4.12 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.66 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.62 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.19 (dt, J = 14.3, 7.7 Hz, 1 H), 2.04 (dt, J = 14.3, 7.4 Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H); C₈H₁₁CIN₃O₃ m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値234.0459, 232.0489, 実測値 23 20 4.0466, 232.0488.

【0174】

実施例2AAのようなエポキシド140の4 - トリフルオロメトキシフェノールとの82 にて10時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に0 ~ 2% EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] - 2 - ブタノール (141) (77%) を薄黄色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 7.81 (s, 1 H), 7.17 (br dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 2 H), 6.90 (dt, J = 9.2, 3.1 Hz, 2 H), 4.29 (ddd, J = 14.1, 9.5, 6.3 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, J = 14.1, 9.6, 6.5 Hz, 1 H), 3.85 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.23 (ddd, J = 13.8, 9.3, 6.5 Hz, 1 H), 2.21 (s, 1 H), 1.40 (s, 3 H); C₁₅H₁₆ClF₃N₃O₅ m/z [M + H]⁺ に対するHRESIMS 計算値 412.0697, 410.0725, 実測値 412.0700, 410.0722. 30

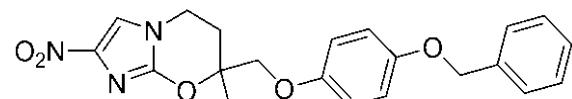
【0175】

実施例2AAのようなアルコール141のNaHによる2時間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、25 ~ 33% EtOAc / 石油エーテル (前画分) によって、次に50% EtOAc / 石油エーテルによって溶離させて、36 (61%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 134 ~ 136 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.45 (s, 1 H), 7.16 (br dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 2 H), 6.87 (dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 4.21 - 4.02 (m, 4 H), 2.51 (ddd, J = 14.5, 7.4, 6.0 Hz, 1 H), 2.25 (dt, J = 14.5, 6.2 Hz, 1 H), 1.60 (s, 3 H). 分析 (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N. 40

【0176】

KK. スキー-ム9の方法による7 - { [4 - (ベンジルオキシ) フェノキシ] メチル} - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物37)。

【化43】



【0177】

実施例2AAのようなエポキシド140（実施例2JJを参照）の4-（ベンジルオキシ）フェノールとの82にて10時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 （前画分）によって、次に2%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、1-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-4-(2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチル-2-ブタノール（142）（79%）を油として得た； ^1H NMR (CDCl_3) 7.79 (s, 1 H), 7.44 - 7.29 (m, 5 H), 6.92 (dt, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 2 H), 6.83 (dt, $J = 9.2, 3.0$ Hz, 2 H), 4.28 (ddd, $J = 14.0, 9.7, 6.1$ Hz, 1 H), 4.23 (ddd, $J = 14.0, 9.7, 6.3$ Hz, 1 H), 3.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 2.22 (ddd, $J = 13.8, 9.6, 6.2$ Hz, 1 H), 2.02 (ddd, $J = 13.6, 9.7, 6.5$ Hz, 1 H), 1.38 (s, 3 H); $C_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_5$ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 434.1293, 432.1321, 実測値 434.1298, 432.1319。 10

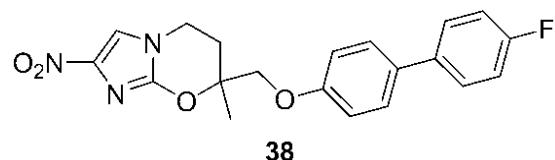
【0178】

実施例2AAのようなアルコール142のNaH（1.4当量）による閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~33%EtOAc / 石油エーテル（前画分）によって、次にEtOAcによって溶離させて粗生成物を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。0~2.5%EtOAc / CH_2Cl_2 による溶離によって最初に前画分を得て、次に2.5%EtOAc / CH_2Cl_2 によるさらなる溶離によって、37（53%）をクリーム色固体として得た：融点（ CH_2Cl_2 / ヘキサン）174~176； ^1H NMR [(CD_3)₂SO] 8.07 (s, 1 H), 7.45 - 7.28 (m, 5 H), 6.94 (dt, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 2 H), 6.89 (dt, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.21 - 4.06 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.37 (ddd, $J = 14.5, 7.9, 6.2$ Hz, 1 H), 2.17 (dt, $J = 14.4, 5.8$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H). 分析 ($C_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N. 20

【0179】

LL. スキー-ム9の方法による7-{[4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル}-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成（表1の化合物38）。 30

【化44】



【0180】

実施例2AAのようなエポキシド140（実施例2JJを参照）と4-ヨードフェノールとの83にて8時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~2%EtOAc / CH_2Cl_2 （前画分）によって、次に5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、4-(2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-1-(4-ヨードフェノキシ)-2-メチル-2-ブタノール（143）（81%）をクリーム色固体として得た：融点（ CH_2Cl_2 / ペンタン）91~93； ^1H NMR (CDCl_3) 7.80 (s, 1 H), 7.59 (dt, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1 H), 6.69 (dt, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1 H), 4.28 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 6.3$ Hz, 1 H), 4.23 (ddd, $J = 14.1, 9.4, 6.5$ Hz, 1 H), 3.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 2.22 (ddd, $J = 13.8, 9.2, 6.5$ Hz, 1 H), 2.20 (s, 1 H), 2.02 (ddd, $J = 13.8, 9.6, 6.6$ Hz, 1 H), 1.39 (s, 3 H); $C_{14}\text{H}_{16}\text{ClIN}_3\text{O}_4$ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 453.9840, 451.9869, 実測値 453.9832, 451.9857。 40

【0181】

実施例2AAのようなアルコール143のNaH（1.5当量）による閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~33%EtOAc / 石油エーテル（前画分）によって、次に0~5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、7-[4-ヨードフェノキシ]メチル]-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサ 50

ジン(144)(74%)を薄黄色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)170~172；¹H NMR(CDCl₃) 7.57(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 7.44(s, 1 H), 6.64(dt, J=9.0, 2.7 Hz, 2 H), 4.19~4.05(m, 2 H), 4.07(d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.02(d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.49(ddd, J=14.5, 7.4, 6.0 Hz, 1 H), 2.24(ddd, J=14.5, 6.4, 5.9 Hz, 1 H), 1.58(s, 3 H). 分析(C₁₄H₁₄IN₃O₄) C, H, N.

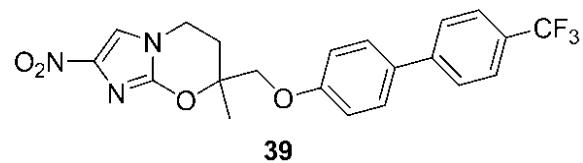
【0182】

実施例2CCのようなヨウ化物144と4-フルオロフェニルボロン酸との100分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1~2%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、38(90%)を薄黄色-オレンジ色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)160~162；¹H NMR(CDCl₃) 7.51~7.44(m, 5 H), 7.10(tt, J=8.7, 2.6 Hz, 2 H), 6.92(dt, J=8.8, 2.6 Hz, 2 H), 4.23~4.06(m, 4 H), 2.53(ddd, J=14.4, 7.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.28(ddd, J=14.5, 6.8, 5.9 Hz, 1 H), 1.62(s, 3 H). 分析(C₂₀H₁₈FN₃O₄) C, H, N.

【0183】

MM.スキーム9の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物39)。

【化45】



10

20

【0184】

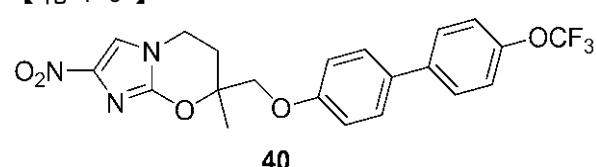
実施例2CCのようなヨウ化物144(実施例2LLを参照)と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸との100分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、39(87%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)196~198；¹H NMR(CDCl₃) 7.67(br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.63(br d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.54(dt, J=8.8, 2.6 Hz, 2 H), 7.46(s, 1 H), 6.96(dt, J=8.8, 2.6 Hz, 2 H), 4.23~4.08(m, 4 H), 2.54(ddd, J=14.5, 7.3, 6.0 Hz, 1 H), 2.28(ddd, J=14.5, 6.6, 5.9 Hz, 1 H), 1.62(s, 3 H). 分析(C₂₁H₁₈F₃N₃O₄) C, H, N.

30

【0185】

NN.スキーム9の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-({[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物40)。

【化46】



40

【0186】

実施例2CCのようなヨウ化物144(実施例2LLを参照)と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との105分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、40(89%)を薄黄色-ピンク色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)186~188；¹H NMR(CDCl₃) 7.53(dt, J=8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.49(d, J=8.8, 2.6 Hz, 2 H), 7.46(s, 1 H), 7.26(br dd, J=8.7, 0.8 Hz, 2 H), 6.94(dt, J=8.8, 2.6 Hz, 2 H), 4.23~4.07(m, 4 H), 2.53(ddd, J=14.5, 7.2, 6.0

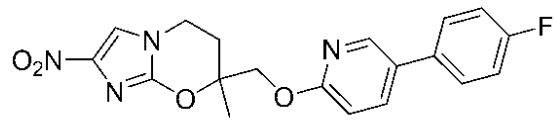
50

Hz, 1 H), 2.28 (ddd, J = 14.5, 6.7, 5.9 Hz, 1 H), 1.62 (s, 3 H). 分析 (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

【0187】

00. スキーム10の方法による7 - ({ [5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ピリジニル] オキシ } メチル) - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物41)。

【化47】



41

10

【0188】

4 - ヨード - 2 - メチル - 1 - ブテン (Helmboldtら , 2006によって報告されたように、3 - メチル - 3 - ブテン - 1 - オールのヨウ素化によって得た) (2.68g, 13.7mmol) の無水DMF (5mL、次にすすぎのために2 × 2mL + 1mL) による溶液を無水DMF (10mL) 中の2 - プロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80) (2.00g, 10.4mmol) および粉末K₂CO₃ (4.35g, 31.5mmol) の攪拌混合物にN₂下で添加して、得られた混合物を60 °Cにて11時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷 / NaHCO₃水溶液 (120mL) に添加して、EtOAc (3 × 100mL) で抽出した。抽出物を希塩水 (100mL) で洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 10% EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に20 ~ 25% EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2 - プロモ - 1 - (3 - メチル - 3 - ブテニル) - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (145) (2.296g, 85%) を白色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 90 ~ 92 °C ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.52 (br t, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.81 (s, 3 H). 分析 (C₈H₁₀BrN₃O₂) C, H, N.

20

【0189】

4酸化オスミウム (4% 水溶液2.55mL、0.417mmol) をアルケン145 (2.15g, 8.27mmol) および4 - メチルモルホリンN - オキシド (1.49g, 12.7mmol) のCH₂Cl₂ (55mL) による溶液に添加して、次に混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を冷却して (- 20 °C) 、石油エーテル (70mL) でゆっくり希釈し、再冷却して (- 20 °C) 、得られた沈殿を濾過により単離して、石油エーテルおよび水で洗浄し、乾燥させて、4 - (2 - プロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 , 2 - ブタンジオール (146) (1.53g, 63%) を薄灰色 - 褐色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ペンタン) 121 ~ 123 °C ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] δ 8.58 (s, 1 H), 4.69 (br t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.41 (br s, 1 H), 4.13 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 3.24 (dd, J = 10.6, 5.6 Hz, 1 H), 3.18 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1 H), 1.89 (dt, J = 13.3, 8.1 Hz, 1 H), 1.82 (dt, J = 13.3, 8.1 Hz, 1 H), 1.09 (s, 3 H). 分析 (C₈H₁₂BrN₃O₄) C, H, N.

30

【0190】

上の水性部分を塩で飽和して、EtOAc (6 × 100mL) で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。50 ~ 67% EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に67 ~ 80% EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって追加の146 (882mg, 36%) を得た。

40

【0191】

トリイソプロピルシリルクロリド (2.00mL, 9.35mmol) をジオール146 (2.507g, 8.52mmol) およびイミダゾール (1.278g, 18.8mmol) の無水DMF (25mL) による溶液にN₂下で添加した。次に混合物を室温にて3日間攪拌した。さらなるトリイソプロピルシリルクロリド (0.50mL, 2.34mmol) を添加して、混合物を室温にて3日間攪拌した。得られた混合物を氷水 (130mL) に添加して、EtOAc (4 × 100mL) で抽出した。抽出物を水 (100mL) で洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 10% EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって追加の146 (882mg, 36%) を得た。

50

%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に33%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、4 - (2 - プロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 1 - [(トリイソプロピルシリル) オキシ] - 2 - ブタノール (147) (3.658g、95%) を白色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 73 ~ 75 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.85 (s, 1 H), 4.26 (ddd, J = 14.1, 10.3, 5.8 Hz, 1 H), 4.19 (ddd, J = 14.1, 10.3, 6.0 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.52 (s, 1 H), 2.11 (ddd, J = 13.6, 10.3, 5.8 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, J = 13.6, 10.3, 6.0 Hz, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.21 - 1.04 (m, 21 H). 分析 (C₁₇H₃₂BrN₃O₄Si) C, H, N.

【0192】

アルコール147 (3.60g、8.00mmol) の無水DMF (35mL) による搅拌溶液をN₂下、0 にて 10 60%NaH (550mg、13.8mmol) によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて2.5時間、次に46 にて190分間搅拌した後、反応物を冷却して (CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液 (40mL) によって反応停止させ、氷水 (140mL) で希釈して、EtOAc (5 × 80mL) で抽出した。合せた抽出物を塩水 (80mL) によって洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 15%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に15 ~ 25%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、7 - メチル - 2 - ニトロ - 7 - { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジン (148) (2.599g、88%) を薄黄色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 112 ~ 114 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.41 (s, 1 H), 4.14 (ddd, J = 12.4, 6.9, 5.8 Hz, 1 H), 4.03 (ddd, J = 12.4, 7.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.37 (ddd, J = 14.4, 7.2, 5.8 Hz, 1 H), 2.11 (ddd, J = 14.4, 6.9, 5.9 Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H), 1.16 - 0.97 (m, 21 H). 分析 (C₁₇H₃₁N₃O₄Si) C, H, N.

【0193】

95%EtOHの1%HClによる溶液によるシリルエーテル148 (2.518g、6.81mmol) の懸濁物 (Cunicoら, 1980によって記載された脱シリル化条件) (90mL) を44 にて3日間搅拌した。得られた溶液を冷却して (CO₂ / アセトン)、MeOH中の7M NH₃ (8mL) およびNaHCO₃ (0.10g、1.19mmol) の滴加によって搅拌しながら中和し、次に濃縮乾固して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 1%MeOH / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1.5%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、(7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジン - 7 - イル) メタノール (149) (1.285g、88%) を薄黄色固体として得た：融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 199 ~ 201 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.03 (s, 1 H), 5.22 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.13 (dt, J = 12.9, 6.0 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, J = 13.0, 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1 H), 2.21 (ddd, J = 14.4, 8.1, 5.9 Hz, 1 H), 2.00 (dt, J = 14.4, 5.8 Hz, 1 H), 1.32 (s, 3 H). 分析 (C₈H₁₁N₃O₄) C, H, N.

【0194】

アルコール149 (200mg、0.938mmol) を無水DMF (4mL) による溶液をN₂下、0 にて60%NaH (53.8mg、1.35mmol) によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。5 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (91) (0.245mL、2.38mmol) を添加して、混合物を室温にて2.5時間搅拌して、次に冷却し (CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液 (10mL) によって反応停止させて、塩水に添加して (40mL)、CH₂Cl₂ (10 × 50mL) で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1 ~ 3%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、7 - { [(5 - プロモ - 2 - ピリジニル) オキシ] メチル } - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジン (150) (269mg、78%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 172 ~ 174 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.17 (br d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.7, 0.4 Hz, 1 H), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 4.17 40 50

(dt, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 1 H), 4.09 (ddd, $J = 12.6, 7.7, 5.8$ Hz, 1 H), 2.45 (ddd, $J = 14.5, 7.6, 5.9$ Hz, 1 H), 2.18 (dt, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1 H), 1.57 (s, 3 H).

分析 ($C_{13}H_{13}BrN_4O_4$) C, H, N.

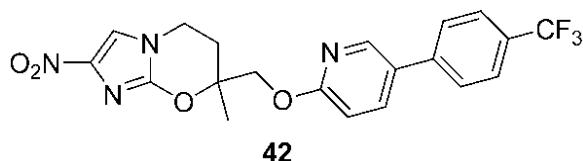
【0195】

実施例2Mのような臭化物150と4-フルオロフェニルボロン酸との135分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~3%EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に3~5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、41 (92%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH_2Cl_2 / ペンタン) 145~147 ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1 H), 7.46 (ddt, $J = 8.8, 5.1, 2.6$ Hz, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.14 (tt, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 2 H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.20 (ddd, $J = 12.6, 6.5, 6.1$ Hz, 1 H), 4.10 (ddd, $J = 12.6, 7.3, 5.8$ Hz, 1 H), 2.49 (ddd, $J = 14.4, 7.3, 6.0$ Hz, 1 H), 2.21 (ddd, $J = 14.4, 6.6, 6.0$ Hz, 1 H), 1.61 (s, 3 H). 分析 ($C_{19}H_{17}FN_4O_4$) C, H, N.

【0196】

PP. スキー-ム10の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-[({5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物42)。

【化48】



20

【0197】

実施例2Mのような臭化物150と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸との2時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~2%EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に3~5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、42 (91%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH_2Cl_2 / ペンタン) 212~214 ; 1H NMR ($CDCl_3$) 8.35 (dd, $J = 2.5, 0.4$ Hz, 1 H), 7.82 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1 H), 7.71 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.62 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 0.4$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H), 4.21 (ddd, $J = 12.6, 6.5, 6.0$ Hz, 1 H), 4.11 (ddd, $J = 12.7, 7.4, 5.8$ Hz, 1 H), 2.50 (ddd, $J = 14.6, 7.4, 5.9$ Hz, 1 H), 2.22 (ddd, $J = 14.5, 6.5, 6.0$ Hz, 1 H), 1.61 (s, 3 H). 分析 ($C_{20}H_{17}F_3N_4O_4$) C, H, N.

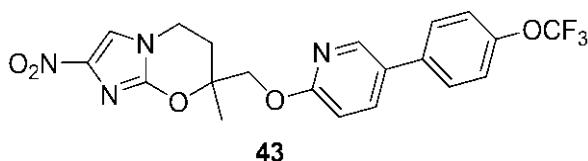
30

【0198】

QQ. スキー-ム10の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-[({5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物43)。

【化49】

40



【0199】

実施例2Mのような臭化物150と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との2時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~2%EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に2~3.5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、43 (92%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH_2Cl_2 / ペンタン) 195~198 ; 1H

50

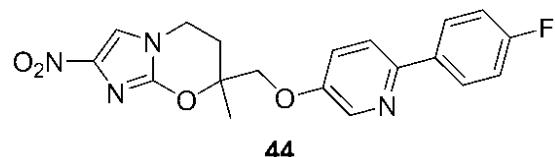
NMR (CDCl_3) 8.31 (dd, $J = 2.5, 0.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.78 (dd, $J = 8.5, 2.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.52 (dt, $J = 8.8, 2.5 \text{ Hz}$, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.30 (br dd, $J = 8.7, 0.8 \text{ Hz}$, 2 H), 6.79 (dd, $J = 8.6, 0.7 \text{ Hz}$, 1 H), 4.59 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.50 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.20 (ddd, $J = 12.6, 6.7, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.10 (ddd, $J = 12.6, 7.4, 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 2.49 (ddd, $J = 14.5, 7.4, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H), 2.21 (ddd, $J = 14.5, 6.6, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H), 1.61 (s, 3 H). 分析 ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N.

【0200】

RR. スキーム10の方法による7 - { [6 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ピリジニル] オキシ } メチル) - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物44)。

10

【化50】



【0201】

実施例2AAのようなエポキシド140 (実施例2JJを参照) と6 - プロモ - 3 - ピリジノールとの84 %での18.5時間の反応、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、25 ~ 40% EtOAc / 石油エーテル (前画分) によって、次に40 ~ 50% EtOAc / 石油エーテルによって溶離させて、1 - [(6 - プロモ - 3 - ピリジニル) オキシ] - 4 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - メチル - 2 - ブタノール (151) (70%) を薄黄色 - 褐色泡として得た; ^1H NMR (CDCl_3) 8.09 (dd, $J = 3.0, 0.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 0.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.13 (dd, $J = 8.7, 3.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.29 (ddd, $J = 14.2, 9.4, 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.25 (ddd, $J = 14.1, 9.4, 6.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.89 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.86 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 2.22 (ddd, $J = 13.9, 9.3, 6.5 \text{ Hz}$, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 2.04 (ddd, $J = 13.8, 9.4, 6.7 \text{ Hz}$, 1 H), 1.42 (s, 3 H); $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrClN}_4\text{O}_4$ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 408.9910, 406.9939, 404.9960, 実測値 408.9920, 406.9945, 404.9966.

20

【0202】

実施例2AAのようなアルコール151のNaH (1.5当量) による閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 50% EtOAc / 石油エーテル (前画分) によって、次に0 ~ 2% MeOH / CH_2Cl_2 によって溶離させて、7 - { [(6 - プロモ - 3 - ピリジニル) オキシ] メチル } - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン (152) (66%) を淡黄色固体として得た: 融点 (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 170 ~ 171 ; ^1H NMR (CDCl_3) 8.06 (dd, $J = 3.1, 0.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.7, 0.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.7, 3.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.21 - 4.07 (m, 4 H), 2.52 (ddd, $J = 14.5, 8.1, 6.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.24 (dt, $J = 14.5, 5.7 \text{ Hz}$, 1 H), 1.60 (s, 3 H). 分析 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_4$) C, H, N.

30

【0203】

実施例2Mのような臭化物152と4 - フルオロフェニルボロン酸との2時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 3% EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分) によって、次に3 - 7% EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、44 (88%) をクリーク色固体として得た: 融点 (CH_2Cl_2 / ヘキサン) 203 ~ 204 ; ^1H NMR [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8.39 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (ddt, $J = 9.0, 5.6, 2.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.92 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 3.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (tt, $J = 8.9, 2.6 \text{ Hz}$, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 4.25 - 4.11 (m, 2 H), 2.42 (ddd, $J = 14.5, 8.2, 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 2.21 (dt, $J = 14.4, 5.7 \text{ Hz}$, 1 H), 1.52 (s, 3 H). 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_4$) C, H, N.

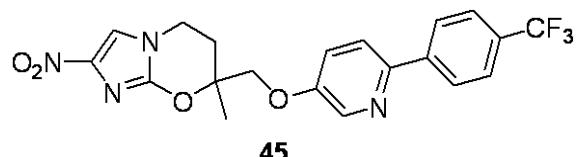
40

【0204】

50

SS. スキーム10の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-[[(6-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物45)。

【化51】



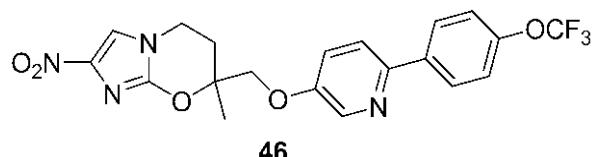
【0205】

実施例2Mのような臭化物152(実施例2RRを参照)と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸との130分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~3%EtOAc / CH₂Cl₂(前画分)によって、次に4~7%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、45(65%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ヘキサン)215~217；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.25 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.81 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.26 - 4.11 (m, 2 H), 2.42 (ddd, J = 14.5, 8.1, 6.0 Hz, 1 H), 2.21 (dt, J = 14.4, 5.7 Hz, 1 H), 1.53 (s, 3 H). 分析(C₂₀H₁₇F₃N₄O₄) C, H, N.

【0206】

TT. スキーム10の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-[[(6-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-ピリジニル]オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物46)。

【化52】



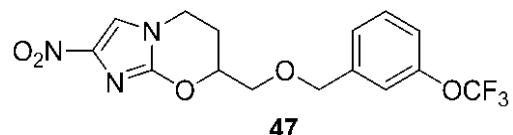
【0207】

実施例2Mのような臭化物152(実施例2RRを参照)と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との130分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~4%EtOAc / CH₂Cl₂(前画分)によって、次に5~7%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、46(84%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ペンタノン)202~203；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.14 (dt, J = 8.9, 2.6 Hz, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.44 (br dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.25 - 4.11 (m, 2 H), 2.42 (ddd, J = 14.5, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.21 (dt, J = 14.4, 5.7 Hz, 1 H), 1.52 (s, 3 H). 分析(C₂₀H₁₇F₃N₄O₅) C, H, N.

【0208】

UU. スキーム11の方法による2-ニトロ-7-([(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ]メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物47)。

【化53】



【0209】

無水DMF(3mL)中のオキサジンアルコール134(上の実施例2BBを参照)(31.8mg、0.16

10

20

30

40

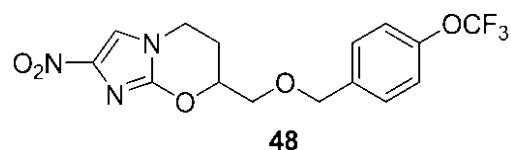
50

0mmol) および3-(トリフルオロメトキシ)ベンジルプロミド(0.040mL、0.247mmol)の混合物をN₂下、0℃にて60%NaH(9.5mg、0.238mmol)で処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて2.5時間攪拌した後、混合物を冷却して(CO₂/アセトン)、氷/NaHCO₃水溶液(10mL)で反応停止させ、塩水に添加して(40mL)、CH₂Cl₂(4×50mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%EtOAc/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって最初に前画分を得て、次に1~2%EtOAc/CH₂Cl₂による溶離によって、47(44mg、74%)をクリーム色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ペンタン)110~112℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ 7.41(s, 1H), 7.41~7.35(m, 1H), 7.23(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.19~7.13(m, 2H), 4.62(s, 2H), 4.58(m, 1H), 4.15(ddd, J=12.4, 5.8, 3.7Hz, 1H), 4.06(ddd, J=12.3, 10.1, 5.6Hz, 1H), 3.84(dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H), 3.78(dd, J=10.6, 5.1Hz, 1H), 2.40~2.21(m, 2H). 分析(C₁₅H₁₄F₃N₃O₅)C, H, N.

【0210】

WW. スキー-ム11の方法による2-ニトロ-7-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物48)。

【化54】



20

【0211】

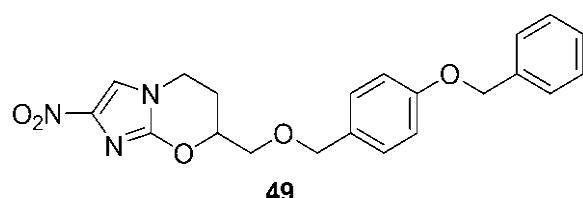
上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール134(上の実施例2BBを参照)の4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル臭化物(1.9当量)およびNaH(1.7当量)による165分間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5%MeOH/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0.5%MeOH/CH₂Cl₂によって溶離させて、48(69%)をクリーム色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)158~160℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ 7.41(s, 1H), 7.34(dt, J=8.8, 2.3Hz, 2H), 7.20(br d, J=7.9Hz, 2H), 4.61(s, 2H), 4.61~4.54(m, 1H), 4.14(ddd, J=12.4, 5.7, 3.7Hz, 1H), 4.06(dd, J=12.3, 10.0, 5.8Hz, 1H), 3.82(dd, J=10.7, 4.4Hz, 1H), 3.78(dd, J=10.7, 4.9Hz, 1H), 2.38~2.21(m, 1H). 分析(C₁₅H₁₄F₃N₃O₅)C, H, N.

30

【0212】

WW. スキー-ム11の方法による7-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)オキシメチル)-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物49)。

【化55】



40

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール134(上の実施例2BBを参照)の4-(ベンジルオキシ)ベンジルクロリド(3.0当量)およびNaH(1.5当量)による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、49(20mg、25%)をクリーム色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)151~153℃; ¹H NMR(CDCl₃)δ 7.45~7.29(m, 6H), 7.22(dt, J=8.7, 2.4Hz, 2H), 6.95(dt, J=8.7, 2.4Hz, 2H), 5.07(s, 2H), 4.54(m, 1H), 4.52(s, 2H), 4.11(ddd, J=12.3, 5.8, 3.9Hz, 1H), 4.02(dd, J=12.3, 10.0, 5.5Hz, 1H), 3.78(dd, J=10.5, 4.3Hz, 1H).

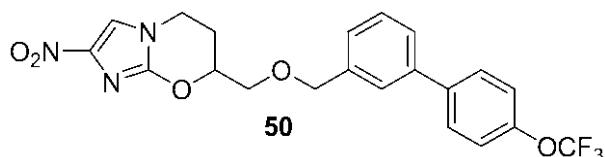
50

H), 3.71 (dd, J = 10.5, 5.5 Hz, 1 H), 2.33 (dddd, J = 14.5, 5.4, 3.8, 3.0 Hz, 1 H), 2.23 (td, J = 14.6, 9.8, 5.9 Hz, 1 H). 分析 (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

【0213】

XX. スキーム11の方法による2-ニトロ-7-({ [4'--(トリフルオロメトキシ)-1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物50)。

【化56】



10

【0214】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール134(上の実施例2BBを参照)の3-ヨードベンジル臭化物(1.36当量)およびNaH(1.5当量)による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1.5~2%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、7-{[(3-ヨードベンジル)オキシ]メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(153)(65%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)131~133；¹H NMR(CDCl₃) 7.65(br s, 1 H), 7.64(br d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.41(s, 1 H), 7.26(m, 1 H), 7.09(td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1 H), 4.57(m, 1 H), 4.54(s, 2 H), 4.15(ddd, J = 12.3, 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.06(ddd, J = 12.3, 10.0, 5.5 Hz, 1 H), 3.82(dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1 H), 3.76(dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1 H), 2.39-2.21(m, 2 H). 分析(C₁₄H₁₄IN₃O₄) C, H, N.

20

【0215】

トルエン(1.7mL)中のヨウ化物153(30.2mg、0.0727mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(20.8mg、0.101mmol)およびPd(dppf)Cl₂(2.3mg、3.14 μmol)の攪拌混合物を4分間脱気して(真空ポンプ)、次にN₂を添加した。EtOH(0.6mL)および2M Na₂CO₃水溶液(0.30mL、0.60mmol)を注射器によって添加して、得られた混合物を90にて20分間攪拌し、次に冷却して、NaHCO₃水溶液(50mL)で希釈して、CH₂Cl₂(4×50mL)で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%EtOAc/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1~1.5%EtOAc/CH₂Cl₂によってによる溶離、50(30mg、92%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)117~119；¹H NMR(CDCl₃) 7.60(dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 7.52-7.47(m, 2 H), 7.44(t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.40(s, 1 H), 7.32-7.26(m, 3 H), 4.67(s, 2 H), 4.59(m, 1 H), 4.14(ddd, J = 12.3, 5.7, 3.8 Hz, 1 H), 4.05(dd, J = 12.3, 10.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.86(dd, J = 10.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.80(dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1 H), 2.40-2.22(m, 2 H). 分析(C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

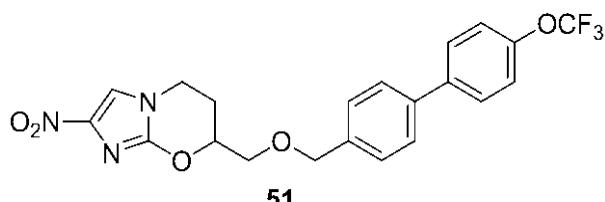
30

【0216】

YY. スキーム11の方法による2-ニトロ-7-({ [4'--(トリフルオロメトキシ)-1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物51)。

40

【化57】



【0217】

50

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール134（上の実施例2BBを参照）の4 - ヨードベンジル臭化物（1.35当量）およびNaH（1.5当量）によるアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~1.5%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、7 - { [(4 - ヨードベンジル) オキシ] メチル } - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン（154）（61%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ヘキサン）169~171；¹H NMR (CDCl₃) 7.68 (dt, J = 8.3, 2.0 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.05 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.56 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.14 (ddd, J = 12.3, 5.7, 3.8 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, J = 12.3, 10.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1 H), 2.37 - 2.20 (m, 2 H); C₁₄H₁₅IN₃O₄ m/z [M + H]⁺に対するHRFA BMS計算値 416.0107, 実測値 416.0105. 10

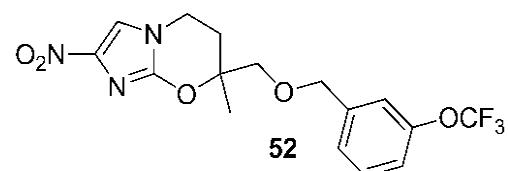
【0218】

上の実施例2XXのようなヨウ化物154と4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~1.5%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、51（85%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）159~161；¹H NMR (CDCl₃) 7.59 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.54 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.39 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.29 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.59 (m, 1 H), 4.15 (ddd, J = 12.3, 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.06 (ddd, J = 12.3, 10.0, 5.6 Hz, 1 H), 3.85 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1 H), 2.41 - 2.23 (m, 2 H). 分析 (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N. 20

【0219】

ZZ. スキーム11の方法による7 - メチル - 2 - ニトロ - 7 - ({ [3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成（表1の化合物52）。 20

【化58】



30

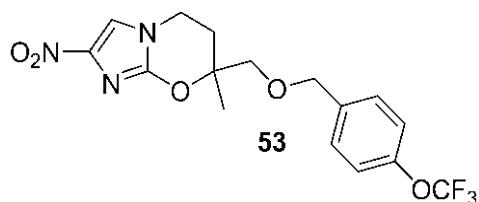
【0220】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール149（実施例200を参照）の3 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル臭化物（1.6当量）およびNaH（2.0当量）による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~1.5%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、52（83%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）108~110；¹H NMR (CDCl₃) 7.38 (s, 1 H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 4.10 (ddd, J = 12.5, 6.9, 5.9 Hz, 1 H), 4.02 (ddd, J = 12.5, 7.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.61 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.38 (ddd, J = 14.4, 7.1, 6.0 Hz, 1 H), 2.12 (ddd, J = 14.5, 6.9, 6.0 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H). 分析 (C₁₆H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N. 40

【0221】

AAA. スキーム11の方法による7 - メチル - 2 - ニトロ - 7 - ({ [4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル] オキシ } メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成（表1の化合物53）。 40

【化59】



【0222】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール149（実施例200を参照）の4 - (トリフルオロメトキシ)ベンジル臭化物（1.6当量）およびNaH（1.8当量）による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1.5%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、53（83%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）100 ~ 101 ；¹H NMR (CDCl₃) 7.39 (s, 1 H), 7.28 (br d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.18 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 4.09 (ddd, J = 12.5, 6.8, 5.9 Hz, 1 H), 4.02 (ddd, J = 12.5, 7.3, 5.9 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.60 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.38 (ddd, J = 14.5, 7.2, 5.9 Hz, 1 H), 2.11 (ddd, J = 14.5, 6.7, 6.0 Hz, 1 H), 1.47 (s, 3 H). 分析 (C₁₆H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

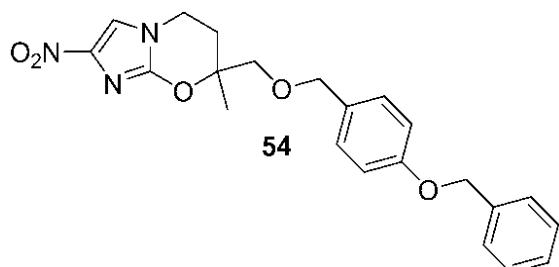
10

【0223】

BBB. スキーム11の方法による7 - ({ [4 - (ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ } メチル) - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成（表1の化合物54）。

20

【化60】



30

【0224】

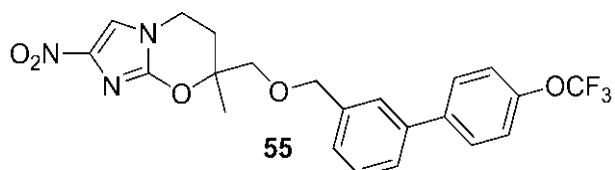
上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール149（実施例200を参照）の4 - (ベンジルオキシ)ベンジルクロリド（2.8当量）およびNaH（1.6当量）による7時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、54（41%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）109 ~ 111 ；¹H NMR (CDCl₃) 7.45 - 7.29 (m, 6 H), 7.16 (dt, J = 8.6, 2.3 Hz, 2 H), 6.93 (dt, J = 8.6, 2.4 Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.48 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.03 (ddd, J = 12.5, 7.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.95 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 2.34 (dt, J = 14.5, 6.2 Hz, 1 H), 2.08 (ddd, J = 14.4, 7.6, 6.0 Hz, 1 H), 1.45 (s, 3 H). 分析 (C₂₂H₂₃N₃O₅) C, H, N.

40

【0225】

CCC. スキーム11の方法による7 - メチル - 2 - ニトロ - 7 - ({ [4' - (トリフルオロメトキシ) [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - イル] メトキシ } メチル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成（表1の化合物55）。

【化61】



【0226】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール149(実施例200を参照)の3-ヨードベンジル臭化物(1.6当量)およびNaH(1.8当量)による3.5時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0~2% EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、7-{[(3-ヨードベンジル)オキシ]メチル}-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(155)(69%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ペンタン)122~125(decomp.)；¹H NMR(CDCl₃) 7.63(br d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.58(m, 1 H), 7.40(s, 1 H), 7.19(br d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.06(t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.49(s, 2 H), 4.11(ddd, J = 12.4, 7.3, 5.8 Hz, 1 H), 4.01(ddd, J = 12.5, 6.7, 6.0 Hz, 1 H), 3.63(d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.60(d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.37(ddd, J = 14.4, 6.7, 6.0 Hz, 1 H), 2.12(ddd, J = 14.4, 7.3, 6.0 Hz, 1 H), 1.47(s, 3 H). 分析(C₁₅H₁₆IN₃O₄) C, H, N.

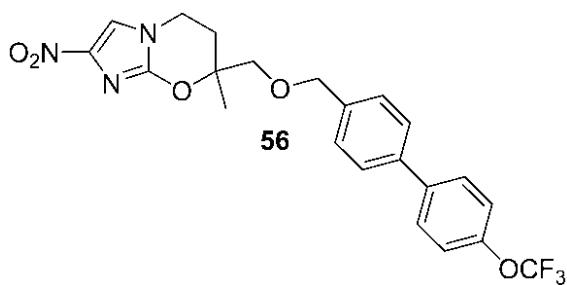
【0227】

実施例2Hのようなヨウ化物155と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との25分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5%EtOAc / CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、55(94%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ペンタン)80~82；¹H NMR(CDCl₃) 7.58(dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.49(br dt, J = 6.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.43(br s, 1 H), 7.41(t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37(s, 1 H), 7.30(br dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 2 H), 7.25(m, 1 H), 4.62(s, 2 H), 4.11(ddd, J = 12.4, 7.1, 5.8 Hz, 1 H), 4.00(ddd, J = 12.5, 6.9, 5.9 Hz, 1 H), 3.68(d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.63(d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.39(ddd, J = 14.4, 6.9, 6.0 Hz, 1 H), 2.12(ddd, J = 14.4, 7.1, 6.0 Hz, 1 H), 1.48(s, 3 H). 分析(C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

【0228】

DDD.スキーム11の方法による7-メチル-2-ニトロ-7-{[4'--(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物56)。

【化62】



【0229】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール149(実施例200を参照)の4-ヨードベンジル臭化物(1.7当量)およびNaH(1.9当量)による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、7-{[(4-ヨードベンジル)オキシ]メチル}-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(156)(54%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ペンタン)130~132；¹H NMR(

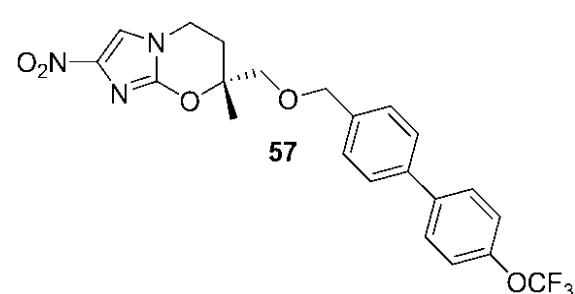
CDCl_3) 7.67 (dt, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 6.99 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.09 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 5.9$ Hz, 1 H), 4.01 (ddd, $J = 12.5, 7.1, 5.9$ Hz, 1 H), 3.62 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 2.37 (ddd, $J = 14.4, 7.0, 6.0$ Hz, 1 H), 2.10 (ddd, $J = 14.4, 6.9, 6.0$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H). 分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}_4$) C, H, N.

【0230】

実施例2Hのようなヨウ化物156と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との25分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、 $0 \sim 0.5\%$ $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (前画分) によって、次に $0.5 \sim 1\%$ $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ によって溶離させて、56 (92%) をクリーム色固体として得た：融点 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{ペンタン}$) $150 \sim 152$; ^{1}H NMR (CDCl_3) 7.58 (dt, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 2 H), 7.52 (dt, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.28 (br dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 2 H), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 4.11 (ddd, $J = 12.4, 7.3, 5.8$ Hz, 1 H), 4.01 (ddd, $J = 12.5, 6.7, 6.0$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.63 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 2.40 (ddd, $J = 14.5, 6.7, 6.0$ Hz, 1 H), 2.13 (ddd, $J = 14.5, 7.3, 6.0$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H). 分析 ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

【0231】

EEE. スキーム11の方法による (7R)-7-メチル-2-ニトロ-7-[{[4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メトキシ}メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成 (表1の化合物57)。 【化63】



【0232】

Ac_2O (3.6mL, 38.1mmol) をアルコール149 (実施例200を参照) (807mg, 3.79mmol) の無水ピリジン (7.0mL) による攪拌懸濁物に添加した。室温にて38時間攪拌した後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈して、氷水 (150mL) に添加して、 CH_2Cl_2 (5×100 mL) で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。 CH_2Cl_2 による溶離によって最初に前画分を得て、次に $1 \sim 6\%$ $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ によるさらなる溶離によって、7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-7-イル]メチルアセテート (157) (962mg, 100%) をクリーム色固体として得た：融点 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{ヘキサン}$) $145 \sim 147$; ^{1}H NMR (CDCl_3) 7.44 (s, 1 H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.14 (dt, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.08 (ddd, $J = 12.7, 8.3, 5.6$ Hz, 1 H), 2.32 (ddd, $J = 14.5, 8.3, 6.1$ Hz, 1 H), 2.10 (dt, $J = 14.5, 5.7$ Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H); $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$ m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値256.0934, 実測値 256.0941.

【0233】

ラセミアセテート157 (990mg) を、ChiralPak IAカラムおよびヘキサン中40% EtOH の定組成溶媒系を6mL / 分の流速で使用して分取キラルHPLCにより純エナンチオマーに分離して、最初に [(7S)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-7-イル]メチルアセテート (161) (427mg, 43%) をクリーム色固体として得て、次のステップで直接使用した； ^{1}H NMR (CDCl_3) 7.44 (s, 1 H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.14 (dt, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.08 (ddd, $J = 12.7, 8.3, 5.6$ Hz, 1 H), 2.32 (ddd, $J = 14.5, 8.3, 6.1$ Hz, 1 H) 50

z , 1 H), 2.10 (dt, $J = 14.5, 5.7$ Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H); []_D²⁶ - 6.0° (c 1.00, CHCl₃).

【0234】

ラセミアセテート157の上の分取キラルHPLCにより、次に [(7R)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-7-イル]メチルアセテート(158) (428mg、43%)をクリーム色固体として得て、次のステップで直接使用した; ¹H NMR (CDCl₃) 7.44 (s, 1 H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 4.14 (dt, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1 H), 4.08 (ddd, $J = 12.7, 8.3, 5.6$ Hz, 1 H), 2.32 (ddd, $J = 14.5, 8.3, 6.1$ Hz, 1 H), 2.10 (dt, $J = 14.5, 5.7$ Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H); []_D²⁶ 6.0° (c 1.00, CHCl₃). 10

【0235】

水(4mL)をMeOH(36mL)中の(R)-アセテート158(427mg、1.67mmol)およびK₂CO₃(256mg、1.85mmol)の攪拌混合物に滴加した。室温にて4時間攪拌した後、混合物を氷で冷却して、0.1M HCl(37mL、3.70mmol)で処理した。溶媒を減圧下で除去して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~1%MeOH/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1~2.5%MeOH/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、[(7R)-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-7-イル]メタノール(159)(343mg、96%)を薄黄色固体として得て、次のステップで直接使用した; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.03 (s, 1 H), 5.23 (br t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.13 (dt, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1 H), 4.05 (ddd, $J = 12.9, 8.1, 5.6$ Hz, 1 H), 3.54 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1 H), 3.48 (dd, $J = 11.6, 5.2$ Hz, 1 H), 2.21 (ddd, $J = 14.4, 8.1, 5.9$ Hz, 1 H), 2.00 (dt, $J = 14.4, 5.8$ Hz, 1 H), 1.32 (s, 3 H); []_D²⁷ - 16.0° (c 1.00, DMF). 20

【0236】

上の実施例2UUのような(R)-アルコール159の4-ブロモベンジル臭化物(1.3当量)およびNaH(1.5当量)による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、(7R)-7-{[(4-ブロモベンジル)オキシ]メチル}-7-メチル-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(160)(349mg、57%)を白色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)157~159; ¹H NMR (CDCl₃) 7.46 (dt, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.12 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.09 (ddd, $J = 12.5, 6.9, 6.0$ Hz, 1 H), 4.01 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 6.0$ Hz, 1 H), 3.62 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 2.37 (ddd, $J = 14.4, 7.0, 6.0$ Hz, 1 H), 2.10 (ddd, $J = 14.4, 6.9, 6.1$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H); []_D²⁷ 30.0° (c 1.00, CHCl₃); C₁₅H₁₇BrN₃O₄ m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値384.0382, 382.0402, 実測値 384.0385, 382.0398. 30

【0237】

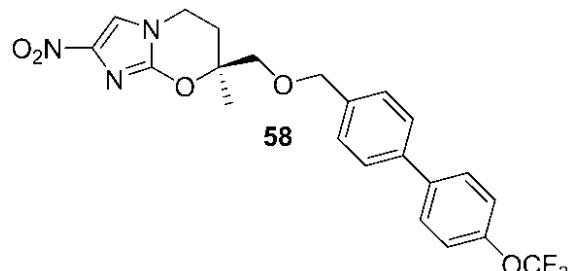
トルエン(16mL)およびEtOH(6mL)中の臭化物160(347.5mg、0.909mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸(283mg、1.37mmol)およびPd(dppf)Cl₂(101mg、0.138mmol)の攪拌混合物を10分間脱気して(真空ポンプ)、次にN₂を添加した。2M Na₂CO₃の水溶液(3.0mL、6.0mmol)を注射器によって添加して、攪拌混合物を再度10分間脱気して、次にN₂を添加した。得られた混合物を88にて75分間攪拌して、次に冷却し、NaHCO₃水溶液(100mL)で希釈して、CH₂Cl₂(6×100mL)で抽出した。抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~0.5%EtOAc/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に0.5~1.5%EtOAc/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、57(381mg、90%)をクリーム色固体として得た:融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)165~167; ¹H NMR (CDCl₃) 7.58 (dt, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 2 H), 7.52 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.28 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 4.61 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 4.11 (ddd, $J = 12.4, 7.2, 5.8$ Hz, 1 H), 4.01 (ddd, $J = 12.6, 6.5, 6.1$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.58 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H); []_D²⁷ 50

Hz, 1 H), 3.63 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, J = 14.4, 6.6, 6.1 Hz, 1 H), 2.13 (ddd, J = 14.5, 7.3, 6.0 Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H); []_D²⁷ 37.0° (c 1.00, C HCl₃). 分析 (C₂₂H₂₀F₃N₃O₅) C, H, N.

【0238】

FFF. スキーム12の方法による (7S) - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 7 - { [4' - (トリフルオロメトキシ) [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル] メトキシ } メチル) - 6,7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジンの合成 (表1の化合物58)。

【化64】



10

【0239】

上の実施例2EEEのようなMeOH / 水中の (S) - アセテート161 (426mg、1.67mmol) のK₂CO₃による加水分解、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%MeOH / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に1~2.5%MeOH / CH₂Cl₂によって溶離させて、[(7S) - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジン - 7 - イル] メタノール (162) (343mg、96%) を薄黄色固体として得て、次のステップで直接使用した; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.03 (s, 1 H), 5.22 (br t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.13 (dt, J = 13.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.05 (ddd, J = 12.9, 8.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J = 11.6, 5.4 Hz, 1 H), 3.48 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 1 H), 2.21 (ddd, J = 14.4, 8.1, 5.9 Hz, 1 H), 2.00 (dt, J = 14.4, 5.8 Hz, 1 H), 1.32 (s, 3 H); []_D²⁷ 18.0° (c 1.00, DMF).

20

【0240】

上の実施例2UUのような (S) - アルコール162の4 - プロモベンジルブロミド (1.35当量) およびNaH (1.55当量) による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、(7S) - 7 - { [(4 - プロモベンジル) オキシ] メチル } - 7 - メチル - 2 - ニトロ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジン (163) (373mg、61%) を白色固体として得た: 融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 159~161; ¹H NMR (CDCl₃) 7.46 (dt, J = 8.4, 2.1 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.12 (dt, J = 8.4, 2.1 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.09 (ddd, J = 12.5, 7.0, 5.8 Hz, 1 H), 4.01 (ddd, J = 12.5, 7.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.62 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J = 14.4, 7.1, 5.9 Hz, 1 H), 2.10 (ddd, J = 14.5, 7.0, 5.9 Hz, 1 H), 1.46 (s, 3 H); []_D²⁷ - 32.0° (c 1.00, CHCl₃); C₁₅H₁₇BrN₃O₄ m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値384.0382, 382.0402, 実測値 384.0374, 382.0393.

30

【0241】

実施例2EEEのような臭化物163と4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~0.5% EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に0.5~1%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、58 (415mg、92%) をクリーム色固体として得た: 融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 162~164; ¹H NMR (CDCl₃) 7.58 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.52 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.28 (br dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 2 H), 4.61 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.11 (ddd, J = 12.4, 7.3, 5.8 Hz, 1 H), 4.01 (ddd, J = 12.5, 6.6, 6.1 Hz, 1 H), 3.67 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.63 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, J = 14.4, 6.7, 6.0 Hz, 1 H), 2.13 (d

40

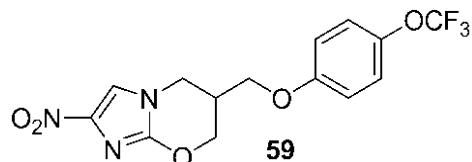
50

dd, $J = 14.4, 7.3, 6.0$ Hz, 1 H), 1.48 (s, 3 H). [δ] $D^{27} - 36.0^\circ$ (c 1.00, CHCl_3). 分析 ($C_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

【0242】

GGG. スキー-ム13の方法による2-ニトロ-6-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物59)。

【化65】



10

【0243】

ヨウ素(1.49g、5.85mmol)の無水 CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{mL}$ 、次にすすぎのために $4 \times 1\text{mL}$)による溶液を無水 CH_2Cl_2 (3mL)中のイミダゾール(0.441g、6.48mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.50g、5.71mmol)の攪拌混合物を0にて N_2 下で添加した。0にて30分間攪拌した後、2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-プロペン-1-オール(164)(Chenら, US 2007213341 A1によって報告、2-メチレン-1,3-プロパンジオールのモノシリル化による)(1.00g、4.94mmol)の無水 CH_2Cl_2 (4mL、次にすすぎのために $4 \times 1\text{mL}$)による溶液を添加して、混合物を0~8にて5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で慎重に濃縮して、残留油をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。ペンタンによる溶離によって最初に前画分を得て、次に10% CH_2Cl_2 /ペンタンによるさらなる溶離によって、tert-ブチル(ジメチル)シリル2-(ヨードメチル)-2-プロペニルエーテル(165)(1.46g、95%)を揮発性ピンク色油として得て、次にステップで直接使用した; ^1H NMR(CDCl_3) 5.31(br s, 1 H), 5.19(d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 4.31(s, 2 H), 3.95(s, 2 H), 0.92(s, 9 H), 0.10(s, 6 H).

20

【0244】

アセトン(10mL)中のヨウ化物165(4.63g、14.8mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(3.10mL、23.9mmol)および粉末 K_2CO_3 (3.56g、25.8mmol)の混合物を50にて11時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷水(100mL)で希釈して、 CH_2Cl_2 ($4 \times 100\text{mL}$)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~3% CH_2Cl_2 /石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に5~10% CH_2Cl_2 /石油エーテルによるさらなる溶離によって、tert-ブチル(ジメチル)[(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-2-プロペニル)オキシ]シラン(166)(3.12g、58%)を無色油として得た; ^1H NMR(CDCl_3) 7.12(br d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.90(dt, $J = 9.1, 2.9$ Hz, 2 H), 5.27(d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 5.20(d, $J = 1.1$ Hz, 1 H), 4.54(s, 2 H), 4.24(s, 2 H), 0.91(s, 9 H), 0.07(s, 6 H); $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$ m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値363.1603, 実測値 363.1604.

30

【0245】

ヨウ素(825mg、3.25mmol)の無水THF(5mL、次にすすぎのために $2 \times 3\text{mL}$)による溶液を無水THF(18mL)中のアルケン166(5.21g、14.4mmol)および粉末 NaBH_4 (257mg、6.79mmol)の攪拌混合物に0にて N_2 下で(70分間にわたって)滴加した。0にて3時間、次に室温にて13時間攪拌した後、混合物を再度0まで冷却し、30% H_2O_2 (6.8mL)および3N NaOH(6.8mL)によって処理して、次に室温にて3時間攪拌した。水(160mL)を次に添加して、混合物をEtOAc($4 \times 160\text{mL}$)で抽出した。抽出物を塩水(80mL)で洗浄して、蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~3.5%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に4~8%EtOAc/石油エーテルによるさらなる溶離によって、3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-1-プロパノール(168)(3.32g、61)

40

50

%) を無色油として得た ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.13 (br d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.89 (dt, $J = 9.1$, 3.0 Hz, 2 H), 4.08 (dd, $J = 9.3$, 6.6 Hz, 1 H), 4.04 (dd, $J = 9.3$, 6.0 Hz, 1 H), 3.94 - 3.81 (m, 4 H), 2.36 (dd, $J = 6.1$, 5.2 Hz, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07, 0.05 (2s, 6 H); $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$ m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値 381.1709, 実測値 381.1707.

【0246】

ヨウ素 (2.89g、11.4mmol) の無水 CH_2Cl_2 ($6 \times 10\text{mL}$ 、次にすすぎのために $5\text{mL} + 2\text{mL}$) による溶液を、無水 CH_2Cl_2 (20mL) 中のアルコール168 (3.28g、8.62mmol)、イミダゾール (1.50g、22.0mmol) およびトリフェニルホスфин (2.83g、10.8mmol) の攪拌混合物に N_2 下、(100分間にわたって) 滴加した。室温にて15時間攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に5~20% CH_2Cl_2 / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、tert - ブチル (3 - ヨード - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル } プロポキシ) ジメチルシラン (170) (3.90g、92%) を薄褐色油として得た ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.13 (br dd, $J = 9.1$, 0.7 Hz, 2 H), 6.89 (dt, $J = 9.1$, 3.0 Hz, 2 H), 4.01 (dd, $J = 9.3$, 5.7 Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J = 9.3$, 6.2 Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J = 10.1$, 5.6 Hz, 1 H), 3.70 (dd, $J = 10.1$, 5.6 Hz, 1 H), 3.39 (dd, $J = 10.1$, 5.9 Hz, 1 H), 3.37 (dd, $J = 10.1$, 6.0 Hz, 1 H), 2.10 (sept, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.07, 0.06 (2s, 6 H); $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{IO}_3\text{Si}$ m/z [M + H]⁺ に対するHRCIMS 計算値 491.0726, 実測値 491.0721.

【0247】

無水DMF (20mL) 中のヨウ化物170 (3.89g、7.93mmol)、2 - ブロモ - 4 (5) - ニトロイミダゾール (80) (1.68g、8.77mmol) および粉末 K_2CO_3 (1.90g、13.7mmol) の混合物を84~88 にて37時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷水 (100mL) で希釈して、EtOAc (5 × 100mL) で抽出した。抽出物を塩水 (100mL) で洗浄して、EtOAc (50mL) で逆抽出し、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~7%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に7~15%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、2 - ブロモ - 1 - (3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル } プロピル) - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール (172) (3.57g、81%) を薄黄色油として得た ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.82 (s, 1 H), 7.16 (br dd, $J = 9.1$, 0.7 Hz, 2 H), 6.85 (dt, $J = 9.1$, 3.0 Hz, 2 H), 4.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.96 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 3.77 (dd, $J = 10.6$, 5.1 Hz, 1 H), 3.67 (dd, $J = 10.6$, 4.7 Hz, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 0.92 (s, 9 H), 0.08, 0.07 (s, 6 H); $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値 556.0913, 554.0934, 実測値 556.0921, 554.0938.

【0248】

シリルエーテル172 (3.42g、6.17mmol) を1%HClの95%EtOHによる溶液 (Cunicoら, 1980によって記載された脱シリル化条件) (31mL) によって処理して、混合物を室温にて12時間攪拌した。得られた溶液を冷却して (CO_2 / アセトン)、MeOH (6.6mL) 中の7M NH₃を攪拌しながら滴加して中和し、次に濃縮乾固して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~30%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に40~50%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、3 - (2 - ブロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル } - 1 - プロパノール (174) (2.48g、91%) を白色固体として得た : 融点 (CH_2Cl_2 / ペンタン) 97~99 ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.88 (s, 1 H), 7.17 (br d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.88 (dt, $J = 9.1$, 3.0 Hz, 2 H), 4.34 (dd, $J = 14.4$, 7.4 Hz, 1 H), 4.31 (d, $J = 14.4$, 7.1 Hz, 1 H), 4.06 (dd, $J = 9.6$, 5.7 Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 9.6$, 4.8 Hz, 1 H), 3.88 (dt, $J = 10.8$, 4.4 Hz, 1 H), 3.76 (dt, $J = 10.8$, 4.9 Hz, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 1.72 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H); $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値 442.0049, 440.0069, 実測値 442.0053, 440.0063.

10

20

30

40

50

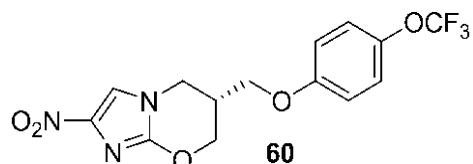
【0249】

アルコール174 (2.48g、5.64mmol) の無水DMF (50mL) による攪拌溶液をN₂下、0 °Cにて60%NaH (345mg、8.63mmol) によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて4時間攪拌した後、反応物を冷却して(CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液(30mL)で反応停止させ、塩水(200mL)に添加して、CH₂Cl₂ (8 × 100mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 1% EtOAc / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1.5 ~ 2%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、59 (1.407g、69%) を薄黄色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ヘキサン) 141 ~ 143 °C；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (s, 1 H), 7.17 (br dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 2 H), 6.88 (dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 4.62 (ddd, J = 11.5, 3.2, 0.8 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1 H), 4.27 (ddd, J = 12.5, 5.6, 0.7 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 12.4, 7.1 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H). 分析 (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

【0250】

HHH. スキー^ム13の方法による(6R)-2-ニトロ-6-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物60)。

【化66】



10

20

【0251】

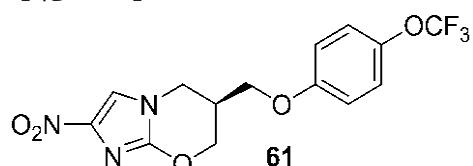
ラセミエーテル59 (1.18g) を、ChiralPak IAカラムおよびヘキサン中27%EtOHの定組成溶媒系を使用して分取キラルHPLCにより純エナンチオマーに分離して、60 (510mg、43%) を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ヘキサン) 138 ~ 139 °C；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (s, 1 H), 7.17 (br dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 2 H), 6.88 (dt, J = 9.2, 3.0 Hz, 2 H), 4.62 (ddd, J = 11.5, 3.2, 0.7 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.27 (br dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 12.4, 7.0 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H); [α]_D²⁶ 14.4 °(c, 1.00, CHCl₃). 分析 (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

30

【0252】

III. スキー^ム13の方法による(6S)-2-ニトロ-6-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物61)。

【化67】



40

【0253】

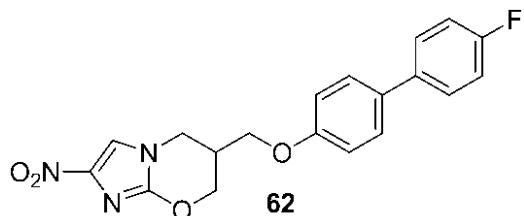
エーテル59の分取キラルHPLC(上の実施例2HHHを参照)によって、次に61 (509mg、43%) を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂ / ヘキサン) 139 ~ 140 °C；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (s, 1 H), 7.17 (br dd, J = 9.1, 0.6 Hz, 2 H), 6.88 (dt, J = 9.1, 3.0 Hz, 2 H), 4.62 (ddd, J = 11.5, 3.2, 0.6 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 11.5, 7.3 Hz, 1 H), 4.27 (br dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.88 (m, 1 H); [α]_D²⁶ -14.4 °(c, 1.00, CHCl₃). 分析 (C₁₄H₁₂F₃N₃O₅) C, H, N.

50

【0254】

JJJ. スキーム13の方法による6 - { [(4' - フルオロ [1,1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ] メチル } - 2 - ニトロ - 6,7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2,1-b] [1,3] オキサジンの合成（表1の化合物62）。

【化68】



10

【0255】

上の実施例2GGGのような4 - ヨードフェノールのヨウ化物165（実施例2GGGを参照）およびK₂CO₃による6時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、石油エーテル（前画分）によって、次に5%CH₂Cl₂ / 石油エーテルによって溶離させて、tert - ブチル { 2 - [(4 - ヨードフェノキシ) メチル] - 2 - プロペニル } オキシ) ジメチルシラン (167) (94%) を油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 7.54 (dt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2 H), 6.70 (dt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2 H), 5.25 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.19 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 0.91 (s, 9 H), 0.07 (2 s, 6 H); C₁₆H₂₆I₂O₂Si m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値405.0747, 実測値 40 20 5.0739.

【0256】

ヨウ素 (282mg、1.11mmol) の無水THF (1.5mL、次にすすぎのために2×0.75mL) による溶液を無水THF (5.5mL) 中のアルケン167 (1.71g、4.23mmol) および粉末NaBH₄ (90mg、2.38mmol) の攪拌混合物に0、N₂下にて (40分間にわたって) 滴加した。0 にて4時間、次に室温にて13時間攪拌した後、混合物を再度0 まで冷却して、30%H₂O₂ (2.4mL) および3N NaOH (2.4mL) によって処理して、次に室温にて3時間攪拌した。水 (50mL) を次に添加して、混合物をEtOAc (4×50mL) で抽出した。抽出物を塩水 (50mL) で洗浄して、蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に4~5%EtOAc / 石油エーテルによるさらなる溶離によって、3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - [(4 - ヨードフェノキシ) メチル] - 1 - プロパノール (169) (1.26g、71%) を薄黄色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 7.55 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 6.69 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 4.06 (dd, J = 9.3, 6.7 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 9.3, 5.9 Hz, 1 H), 3.93 - 3.80 (m, 4 H), 2.36 (dd, J = 6.3, 5.1 Hz, 1 H), 2.17 (sept, J = 5.4 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.06, 0.05 (2 s, 6 H); C₁₆H₂₈I₂O₃Si m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値423.0853, 実測値 423.0849.

30

【0257】

上の実施例2GGGのようなアルコール169のI₂、PPh₃およびイミダゾールによる12時間のヨウ素化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~5%CH₂Cl₂ / 石油エーテル（前画分）によって、次に5~10%CH₂Cl₂ / 石油エーテルによって溶離させて、tert - ブチル { 3 - ヨード - 2 - [(4 - ヨードフェノキシ) メチル] プロポキシ } ジメチルシラン (171) (94%) を無色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 7.55 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 6.68 (dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2 H), 3.98 (dd, J = 9.4, 5.7 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 10.0, 6.1 Hz, 1 H), 2.09 (sept, J = 5.8 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.06 (2 s, 6 H); C₁₆H₂₇I₂O₂Si m/z [M + H]⁺ に対するHRFABMS 計算値532.9870, 実測値 532.9864.

40

【0258】

上の実施例2GGGのような2 - プロモ - 4(5) - ニトロイミダゾール (80) のヨウ化物171

50

およびK₂CO₃による33時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~7%EtOAc / 石油エーテル（前画分）によって、次に8~15%EtOAc / 石油エーテルによって溶離させて、2-プロモ-1-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-[4-ヨードフェノキシ]メチル]プロピル]-4-ニトロ-1H-イミダゾール(173)(80%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)81~83 ; ¹H NMR(CDCl₃) 7.81(s, 1H), 7.57(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 6.64(dt, J = 9.0, 2.6 Hz, 2H), 4.24(d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.93(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.76(dd, J = 10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.66(dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 1H), 2.50(m, 1H), 0.91(s, 9H), 0.07(2s, 6H); C₁₉H₂₈BrIN₃O₄Si m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値598.0057, 596.0077, 実測値 598.0070, 596.0082.

10

【0259】

上の実施例2GGGのようなシリルエーテル173の95%EtOH中1%HClによる7時間の加水分解、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~30%EtOAc / 石油エーテル（前画分）によって、次に40~50%EtOAc / 石油エーテルによって溶離させて、3-(2-プロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-[4-ヨードフェノキシ]メチル]-1-プロパノール(175)(86%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)109~111 ; ¹H NMR(CDCl₃) 7.87(s, 1H), 7.58(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 6.66(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 4.33(dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 4.29(dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 4.03(dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 4.00(dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 3.86(dd, J = 10.9, 4.6, 4.3 Hz, 1H), 3.75(dt, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 2.52(m, 1H), 1.72(t, J = 4.4 Hz, 1H); C₁₃H₁₄BrIN₃O₄ m/z [M + H]⁺に対するHRFABMS 計算値483.9192, 481.9212, 実測値 483.9200, 481.9211.

20

【0260】

上の実施例2GGGのようなアルコール175のNaHによる5時間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1.5~2%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、6-[4-ヨードフェノキシ]メチル]-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(176)(78%)を薄黄色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン粉碎物)239~240 ; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.09(s, 1H), 7.60(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 6.82(dt, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 4.59(dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.44(dd, J = 11.0, 7.2 Hz, 1H), 4.28(dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.09(dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 4.06(dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 4.03(dd, J = 12.5, 7.0 Hz, 1H), 2.82(m, 1H). 分析(C₁₃H₁₂IN₃O₄) C, H, N.

30

【0261】

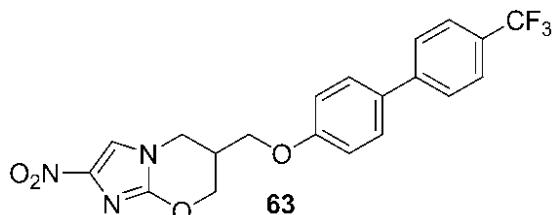
上の実施例2CCのようなヨウ化物176および4-フルオロフェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~2%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、62(92%)を薄ピンク色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)201~203 ; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.11(s, 1H), 7.65(dt, J = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 7.64(dt, J = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 7.59(dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.25(tt, 8.9, 2.7 Hz, 2H), 7.05(dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2H), 4.63(dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1H), 4.48(dd, J = 11.0, 7.3 Hz, 1H), 4.31(dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.16(dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 4.12(dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 4.07(dd, J = 12.6, 7.0 Hz, 1H), 2.86(m, 1H). 分析(C₁₉H₁₆FN₃O₄) C, H, N.

40

【0262】

KKK. スキーム13の方法による2-ニトロ-6-[{[4'--(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物63)。

【化69】



【0263】

上の実施例2CCのようなヨウ化物176（上の実施例2JJJを参照）と4-（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に1~2%EtOAc / CH₂Cl₂ I₂によって溶離させて、63（90%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタノン）218~221；¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.11 (s, 1 H), 7.85 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.77 (br d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.71 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.10 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 4.63 (dd, J = 10.9, 2.9 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J = 11.0, 7.2 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 12.6, 7.0 Hz, 1 H), 2.87 (m, 1 H). 分析 (C₂₀H₁₆F₃N₃O₄) C, H, N.

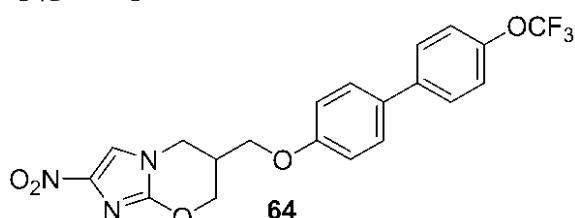
10

【0264】

LLL. スキーM13の方法による2-ニトロ-6-（{[4'-（トリフルオロメトキシ）[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ}メチル）-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成（表1の化合物64）。

20

【化70】



【0265】

30

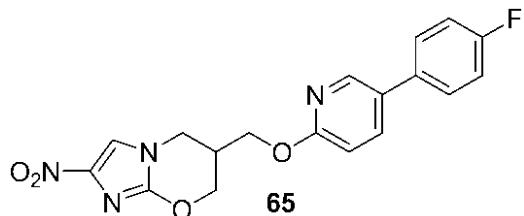
上の実施例2CCのようなヨウ化物176（上の実施例2JJJを参照）と4-（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、CH₂Cl₂によって溶離させて、64（93%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタノン）192~194；¹H NMR (CDCl₃) 7.54 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 7.50 (dt, J = 8.7, 2.5 Hz, 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 6.96 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 4.63 (dd, J = 11.5, 3.1 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J = 11.5, 7.4 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.18 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1 H), 2.91 (m, 1 H). 分析 (C₂₀H₁₆F₃N₃O₅) C, H, N.

【0266】

40

MMM. スキーM14の方法による6-（{[5-（4-フルオロフェニル）-2-ピリジニル]オキシ}メチル）-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成（表1の化合物65）。

【化71】



50

【0267】

無水DMF(40mL)中の2-ブロモ-4(5)-ニトロイミダゾール(80)(3.373g、17.6mmol)、6-(ヨードメチル)-2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン(177)(Curranら、1998によって報告、2-メチレン-1,3-プロパンジオールから4ステップ)(6.79g、15.3mmol)および粉末K₂CO₃(5.10g、36.9mmol)の混合物をN₂下、82にて24時間攪拌した。得られた冷却混合物を氷水(200mL)に添加して、EtOAc(3×200mL)で抽出した。抽出物を水(200mL)で洗浄して、EtOAc(200mL)によって逆抽出し、次に塩水(150mL)でさらに洗浄した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に3~5%EtOAc/石油エーテルによるさらなる溶離によって、2-ブロモ-1-[3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ} メチル)プロピル]-4-ニトロ-1H-イミダゾール(178)(7.35g、95%)を白色固体として得た：融点(ペンタン)51~53；¹H NMR(CDCl₃) 7.83(s, 1H), 4.12(d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61(dd, J = 10.4, 5.5 Hz, 2H), 3.56(dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 2H), 2.15(m, 1H), 0.91(s, 18H), 0.07(2s, 2x 6H). 分析(C₁₉H₃₈BrN₃O₄Si₂) C, H, N.

【0268】

1%HClの95%EtOHによる溶液によるシリルエーテル178(7.35g、14.5mmol)の懸濁物(Cunicoら、1980によって記載された脱シリル化条件)(150mL)を室温にて4時間攪拌して、次に4にて12時間維持した。得られた溶液を冷却して(CO₂/アセトン)、MeOH中7M NH₃(9.8mL)を攪拌しながら滴加することによって中和し、次に濃縮乾固させて、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。33~75%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に75%EtOAc/石油エーテルおよびEtOAcによるさらなる溶離によって、2-[(2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1,3-プロパンジオール(179)(3.42、85%)を白色固体として得た：融点(MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)110~112；¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.50(s, 1H), 4.65(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.07(d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.41(m, 4H), 2.06(m, 1H). 分析(C₇H₁₀BrN₃O₄) C, H, N.

【0269】

ジオール179(3.44g、12.3mmol)の無水DMF(30mL)による攪拌溶液をN₂下、0にて60%NaH(1.72g、43.0mmol)によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて3.5時間攪拌した後、反応物を冷却して(CO₂/アセトン)、氷/NH₄Cl水溶液(20mL)およびNaHCO₃水溶液(20mL)によって反応停止させて、塩水(150mL)に添加して、CH₂Cl₂(3×150mL)、10%MeOH/CH₂Cl₂(6×150mL)、およびEtOAc(15×150mL)で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2%MeOH/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に2~3%MeOH/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって粗生成物(1.88g)を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。50~90%EtOAc/石油エーテルによる溶離によって最初に前画分を得て、次に90%EtOAc/石油エーテルおよびEtOAcによるさらなる溶離によって、(2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン-6-イル)メタノール(180)(1.649g、67%)を薄黄色固体として得た：融点(MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)130~131；¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.06(s, 1H), 4.96(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.49(dd, J = 10.9, 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.30(dd, J = 10.9, 7.9 Hz, 1H), 4.15(dd, J = 12.5, 5.4, 0.8 Hz, 1H), 3.90(dd, J = 12.5, 7.7 Hz, 1H), 3.47(m, 2H), 2.40(m, 1H). 分析(C₇H₉N₃O₄) C, H, N.

【0270】

実施例200のようなオキサジンアルコール180の5-ブロモ-2-フルオロピリジン(91)(2.0当量)およびNaH(1.74当量)による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより0~0.25%MeOH/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に0.25~0.5%MeOH/CH₂Cl₂によって溶離させて、6-{[(5-ブロモ-2-ピリジニル)オキ

シ]メチル} - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン (181) (67%) を白色固体として得た : 融点 (MeOH / CH₂Cl₂ / ヘキサン) 233 ~ 235 ; ¹H NMR [(CD₃)₂SO] 8.27 (dd, J = 2.5, 0.4 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.9, 0.5 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J = 11.1, 7.4 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J = 11.0, 6.7 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 11.0, 6.7 Hz, 1 H), 4.27 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 1 H), 2.85 (m, 1 H). 分析 (C₁₂H₁₁BrN₄O₄) C, H, N.

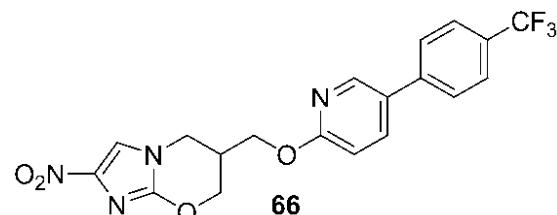
【0271】

実施例2Mのような臭化物181と4 - フルオロフェニルボロン酸 (2.0当量)との2.5時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 5% EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分)によって、次に5 ~ 6% EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、65 (93%) をクリーム色固体として得た : 融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 160 ~ 161 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.29 (dd, J = 2.5, 0.6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.46 (ddt, J = 8.9, 5.2, 2.6 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.14 (tt, J = 6.5, 2.6 Hz, 2 H), 6.83 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1 H), 4.64 (ddd, J = 11.4, 3.3, 1.0 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 11.3, 6.5 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1 H), 4.26 (ddd, J = 12.4, 5.6, 0.9 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 12.4, 7.7 Hz, 1 H), 2.94 (m, 1 H). 分析 (C₁₈H₁₅FN₄O₄) C, H, N.

【0272】

NNN. スキーM14の方法による2 - ニトロ - 6 - [({5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物66)。

【化72】



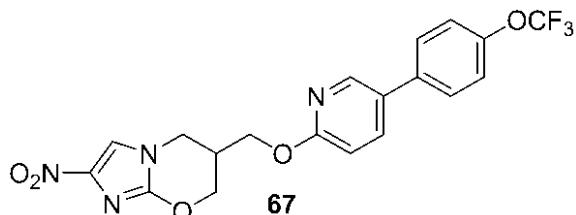
【0273】

実施例2Mのような臭化物181 (実施例2MMMを参照) と4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸との130分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 4% EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に5 ~ 6% EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、66 (94%) をクリーム色固体として得た : 融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 180 ~ 182 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.38 (dd, J = 2.5, 0.5 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.73 (br d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.64 (br d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1 H), 4.66 (ddd, J = 11.4, 3.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.57 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J = 11.3, 6.4 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1 H), 4.29 (ddd, J = 12.4, 5.6, 0.8 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.98 (m, 1 H). 分析 (C₁₉H₁₅F₃N₄O₄) C, H, N.

【0274】

000. スキーM14の方法による2 - ニトロ - 6 - [({5 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - ピリジニル } オキシ) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物67)。

【化73】



【0275】

実施例2Mのような臭化物181（実施例2MMMを参照）と4-（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸との2時間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~4%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に4~5%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、67（93%）をクリーム色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ペンタン）182~183；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.52 (dt, J = 8.8, 2.6 Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 (br dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 2 H), 6.84 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1 H), 4.64 (ddd, J = 11.5, 3.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1 H), 4.46 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 1 H), 4.26 (ddd, J = 12.4, 5.6, 0.8 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1 H), 2.95 (m, 1 H). 分析 (C₁₉H₁₅F₃N₄O₅) C, H, N.

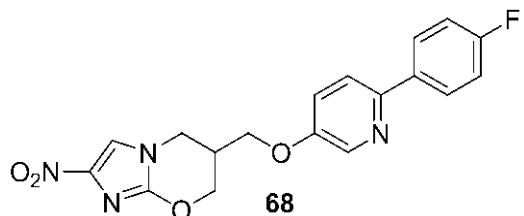
10

【0276】

PPP.スキームの方法による6-（{[6-（4-フルオロフェニル）-3-ピリジニル]オキシ}メチル）-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成（表1の化合物68）。

20

【化74】



【0277】

30

ジエチルアゾジカルボキシラート（3.445mL、22.2mmol）を無水THF（55mL）中の3-{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}-2-（{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル）-1-プロパノール（184）（Kimら、2001によって報告、2-メチレン-1,3-プロパンジオールのシリル化およびヒドロホウ素化による）（5.706g、17.1mmol）、6-ブロモ-3-ピリジノール（3.571g、20.5mmol）およびトリフェニルホスフィン（5.386g、20.5mmol）の攪拌混合物に0にてN₂下で滴加した。0にて1時間、次に室温にて41時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~5%Et₂O / 石油エーテルによるさらなる溶離によって最初に前画分を得て、次に5%Et₂O / 石油エーテルによる溶離によって、2-ブロモ-5-[3-{[tert-ブチル（ジメチル）シリル]オキシ}メチル]プロポキシ]ピリジン（185）（8.09g、97%）を無色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.7, 0.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1 H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.73 (dd, J = 10.1, 5.7 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1 H), 2.16 (sept, J = 5.8 Hz, 1 H), 0.88 (s, 18 H), 0.03 (2 s, 12 H); C₂₁H₄₁BrNO₃Si₂ m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 492.1783, 490.1803, 実測値 492.1786, 490.1804。

40

【0278】

シリルエーテル185（11.06g、22.5mmol）を1%HClの95%EtOHによる溶液（Cunicoら、1980による脱シリル化条件）（200mL）で処理して、混合物を室温にて13時間攪拌した。得られた溶液を冷却して（CO₂ / アセトン）、MeOH（10mL）中の7M NH₃を攪拌しながら滴加

50

することによって中和して、次に濃縮乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~3%MeOH / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に5%MeOH / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、2 - { [(6 - プロモ - 3 - ピリジニル) オキシ] メチル } - 1 , 3 - プロパンジオール (186) (5.56g, 94%) を白色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂) 90~91 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.95 (dt, J = 10.8, 4.9 Hz, 1 H), 3.92 (dt, J = 10.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 1.99 (t, J = 5.1 Hz, 2 H). 分析 (C₉H₁₂BrNO₃) C, H, N.

【0279】

ジオール186 (5.25g, 20.0mmol) の無水THF (66mL) による懸濁物をN₂下、室温にて、10 固体が完全に溶けるまで攪拌して (約10分間) 、次に60%NaH (0.829g, 20.7mmol) で処理して、N₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて60分間攪拌した後 (白色沈殿物を得て) 、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (3.21g, 21.3mmol) を添加して、混合物を室温にて100分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~33%Et₂O / 石油エーテルによるさらなる溶離によって最初に前画分を得て、次に33~50%Et₂O / 石油エーテルによる溶離によって、3 - [(6 - プロモ - 3 - ピリジニル) オキシ] - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 1 - プロパノール (187) (5.97g, 79%) を無色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1 H), 4.12 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1 H), 3.94~3.80 (m, 4 H), 2.27 (dd, J = 6.3, 4.8 Hz, 1 H), 2.18 (sept, J = 5.4 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.06, 0.05 (2 s, 6 H); C₁₅H₂₇BrNO₃Si m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 378.0918, 376.0938, 実測値 378.0912, 376.0931。

【0280】

上の実施例2GGGのようなアルコール187のI₂、PPh₃およびイミダゾールによる18時間のヨウ素化、続いての石油エーテルおよびペンタン (前画分) によって、次に5~25%Et₂O / ペンタンによって溶離させる生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、2 - プロモ - 5 - [3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 2 - (ヨードメチル) プロポキシ] ピリジン (188) (97%) 無色油として得た；¹H NMR (CDCl₃) 8.07 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.7, 0.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1 H), 4.06 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 9.2, 6.1 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1 H), 3.36 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.12 (sept, J = 5.8 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.06 (2 s, 6 H); C₁₅H₂₆BrINO₂Si m/z [M + H]⁺に対するHRESIMS 計算値 487.9935, 485.9955, 実測値 487.9931, 485.9952。

【0281】

上の実施例2GGGのような2 - プロモ - 4(5) - ニトロイミダゾール (80) のヨウ化物188 およびK₂CO₃による42時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~20%EtOAc / 石油エーテル (前画分) によって、次に20~33%EtOAc / 石油エーテルによって溶離させて、2 - プロモ - 5 - [3 - (2 - プロモ - 4 - ニトロ - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - 2 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) プロポキシ] ピリジン (189) (73%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 132~134 ; ¹H NMR (CDCl₃) 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.7, 0.4 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.01 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.77 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 10.6, 4.6 Hz, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.08, 0.07 (2 s, 6 H). 分析 (C₁₈H₂₆Br₂N₄O₄Si) C, H, N.

【0282】

テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (THFによる1M溶液13.0mL, 13.0mmol) をシリルエーテル189 (6.78g, 12.3mmol) の無水THF (140mL) による攪拌溶液に滴加して、混 50

合物を室温にて4時間攪拌した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、次に氷水(120mL)で希釈して、EtOAc(5×120mL)で抽出した。抽出物を塩水(100mL)で洗浄して、次に蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~80%Et₂O/石油エーテル、石油エーテルおよび0~1%MeOH/CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に2~3%MeOH/CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、3-(2-ブロモ-4-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-{[(6-ブロモ-3-ピリジニル)オキシ]メチル}-1-プロパノール(190)(5.36g, 100%)を薄黄色泡として得た;¹H NMR(CDCl₃) 8.07(d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.89(s, 1 H), 7.40(d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.09(dd, J=8.7, 3.2 Hz, 1 H), 4.32(d, J=7.2 Hz, 2 H), 4.09(d, J=5.5 Hz, 2 H), 3.87(dd, J=10.7, 4.7 Hz, 1 H), 3.75(dd, J=10.8, 4.8 Hz, 1 H), 2.57(m, 1 H); C₁₂H₁₃Br₂N₄O₄ m/z [M+H]⁺に対するHRESIMS 計算値 438.9258, 436.9278, 434.9298, 実測値 438.9262, 436.9279, 434.9299。 10

【0283】

実施例2GGGのようなアルコール190のNaH(1.35当量)による200分間の閉環、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%MeOH/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1~3%MeOH/CH₂Cl₂によって溶離させて、6-{[(6-ブロモ-3-ピリジニル)オキシ]メチル}-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(191)(71%)を薄黄色固体として得た:融点(MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)197~199; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.15(br d, J=3.0 Hz, 1 H), 8.10(s, 1 H), 7.56(dd, J=8.7, 0.3 Hz, 1 H), 7.42(dd, J=8.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.60(dd, J=1.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.45(dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1 H), 4.29(dd, J=12.5, 5.5 Hz, 1 H), 4.20(dd, J=10.0, 6.8 Hz, 1 H), 4.17(dd, J=10.0, 6.7 Hz, 1 H), 4.05(dd, J=12.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.85(m, 1 H). 分析(C₁₂H₁₁BrN₄O₄)C, H, N. 20

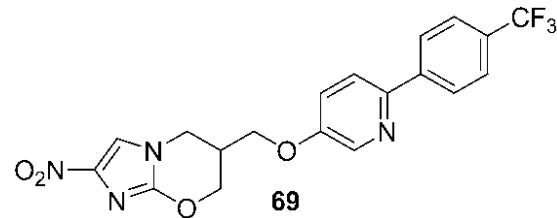
【0284】

実施例2Mのような臭化物191と4-フルオロフェニルボロン酸との140分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~4%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に5~6%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、68(85%)を薄黄色-褐色固体として得た:融点(MeOH/CH₂Cl₂/ヘキサン)214~216; ¹H NMR[(CD₃)₂SO] 8.38(d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.11(s, 1 H), 8.06(ddt, J=8.9, 5.6, 2.6 Hz, 2 H), 7.91(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.51(dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.27(dt, J=8.9, 2.6 Hz, 2 H), 4.63(dd, J=11.0, 2.9 Hz, 1 H), 4.49(dd, J=11.1, 7.1 Hz, 1 H), 4.32(dd, J=12.5, 5.5 Hz, 1 H), 4.25(dd, J=10.0, 6.8 Hz, 1 H), 4.22(dd, J=10.0, 6.7 Hz, 1 H), 4.08(dd, J=12.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.89(m, 1 H). 分析(C₁₈H₁₅FN₄O₄)C, H, N. 30

【0285】

QQQ.スキーム15の方法による2-ニトロ-6-{[(6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ピリジニル)オキシ]メチル}-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物69)。

【化75】



【0286】

実施例2Mのような臭化物191(実施例2PPPを参照)と4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸との140分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~4%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に4~5%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、69(41mg, 69%)を薄黄色固体として得た:融点(MeOH/CH₂Cl₂/ 50

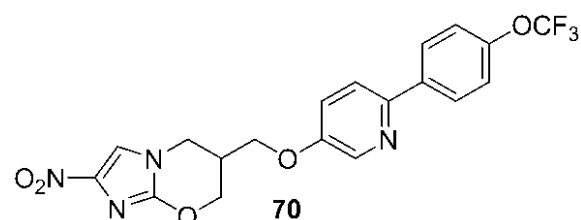
ヘキサン) 233 ~ 235 ; ^1H NMR [($\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 8.24 (br d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 7.81 (br d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1 H), 4.64 (dd, $J = 11.0, 2.9$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 11.1, 7.1$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1 H), 4.28 (dd, $J = 10.0, 6.7$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 12.6, 6.8$ Hz, 1 H), 2.90 (m, 1 H). 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$) C, H, N.

【0287】

RRR. スキー μ 15の方法による2-ニトロ-6-[({6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニル}オキシ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物70)。

10

【化76】



【0288】

実施例2Mのような臭化物191(実施例2PPPを参照)と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との140分間の鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~4%EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分)によって、次に4~5%EtOAc / CH_2Cl_2 / I_2 によって溶離させて、70(55mg、89%)をクリーム色固体として得た：融点(MeOH / CH_2Cl_2 / ヘキサン)180~181 ; ^1H NMR [($\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 8.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 8.14 (dt, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1 H), 7.44 (br dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 2 H), 4.64 (dd, $J = 10.9, 2.9$ Hz, 1 H), 4.49 (dd, $J = 11.0, 7.1$ Hz, 1 H), 4.32 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1 H), 4.26 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1 H), 4.23 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 12.6, 6.8$ Hz, 1 H), 2.89 (m, 1 H). 分析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$) C, H, N.

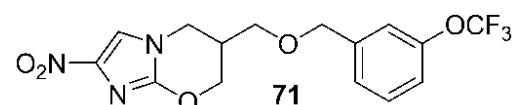
20

【0289】

SSS. スキー μ 14の方法による2-ニトロ-6-[{[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成(表1の化合物71)。

30

【化77】



【0290】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール180(実施例2MMMを参照)の3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル臭化物およびNaH(1.6当量)によるアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH_2Cl_2 (前画分)によって、次に1.5%EtOAc / CH_2Cl_2 によって溶離させて、71(56%)をクリーム色固体として得た：融点(CH_2Cl_2 / ペンタン)60~61 ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.40 (s, 1 H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.21 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.20~7.14 (m, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 4.51 (ddd, $J = 11.5, 3.4, 0.9$ Hz, 1 H), 4.36 (dd, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1 H), 4.15 (ddd, $J = 12.3, 5.6, 0.8$ Hz, 1 H), 4.03 (dd, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 1 H), 3.62 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1 H), 2.68 (m, 1 H). 分析 ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$) C, H, N.

40

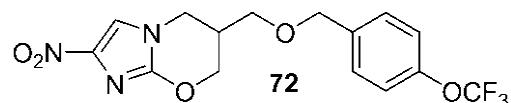
【0291】

TTT. スキー μ 14の方法による2-ニトロ-6-[{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]オキシ}メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサ

50

ジンの合成（表1の化合物72）。

【化78】



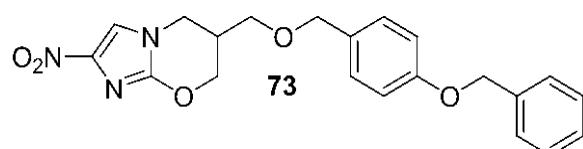
【0292】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール180（実施例2MMMを参照）の4-（トリフルオロメトキシ）ベンジル臭化物（1.9当量）およびNaH（1.6当量）による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc / CH₂Cl₂（前画分）によって、次に2%EtOAc / CH₂Cl₂によって溶離させて、72（59%）をクリーミー色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ヘキサン）92~93℃；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.40 (s, 1 H), 7.32 (dt, J = 8.7, 2.3 Hz, 2 H), 7.21 (br d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 4.51 (ddd, J = 11.3, 3.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.36 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 1 H), 4.15 (ddd, J = 12.3, 5.6, 0.8 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J = 12.3, 7.5 Hz, 1 H), 3.62 (d, J = 9.6, 5.9 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J = 9.6, 6.5 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H). 分析 (C₁₅H₁₄F₃N₃O₅) C, H, N.

【0293】

UUU. スキーM14の方法による6-（{[4-（ベンジルオキシ）ベンジル]オキシ}メチル）-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成（表1の化合物73）。

【化79】



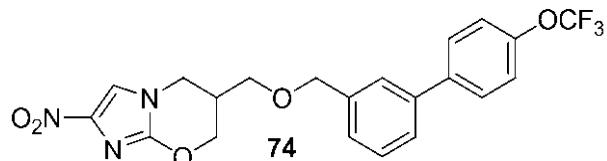
【0294】

4-（ベンジルオキシ）ベンジルヨージド（Cativielaら, 1995により報告、4-（ベンジルオキシ）ベンジルアルコールのヨウ素化による）（98mg、0.302mmol）の無水DMF（0.3mL、次にすすぎのために2×0.4mL）による溶液をオキサジンアルコール180（実施例2MMMを参照）（30.7mg、0.154mmol）の無水DMF（1mL）による溶液にN₂下、0℃にて添加した。混合物を60%NaH（8.8mg、0.22mmol）によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて35分間攪拌した後、混合物を冷却して（CO₂ / アセトン）、氷 / NaHCO₃水溶液（10mL）で反応停止させ、塩水に添加（40mL）して、CH₂Cl₂（3×50mL）およびEtOAc（3×50mL）で抽出した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0~2%EtOAc / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に2~3%EtOAc / CH₂Cl₂による溶離によって粗生成物（20mg）を得て、シリカゲルでさらにクロマトグラフィーにかけた。25~40%EtOAc / 石油エーテルによる溶離によって、最初に前画分を得て、次にEtOAcによるさらなる溶離によって、73（15mg、25%）を白色固体として得た：融点（CH₂Cl₂ / ヘキサン）150~151℃；¹H NMR (CDCl₃) δ 7.46~7.29 (m, 6 H), 7.20 (dt, J = 8.6, 2.4 Hz, 2 H), 6.96 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.48 (ddd, J = 11.4, 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 1 H), 4.09 (br dd, J = 12.3, 5.5 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 12.3, 7.6 Hz, 1 H), 3.56 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1 H), 3.50 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H). 分析 (C₂₁H₂₁N₃O₅) C, H, N.

【0295】

VVV. スキーM14の方法による2-ニトロ-6-（{[4'-（トリフルオロメトキシ）[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メトキシ}メチル）-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジンの合成（表1の化合物74）。

【化80】



【0296】

無水DMF (7.5mL) 中のオキサジンアルコール180 (実施例2MMMを参照) (200.3mg、1.01mmol) および3 - ヨードベンジル臭化物 (406mg、1.37mmol) の混合物をN₂下、0 にて60%NaH (57mg、1.43mmol) によって処理して、次にN₂下で迅速に脱気および再密閉した。室温にて140分間攪拌した後、混合物を冷却して(CO₂ / アセトン)、氷 / NaHCO₃水溶液 (10mL) で反応停止させ、水 (40mL) で希釈して、粗固体を沈殿させて、濾過により収集して、水および石油エーテル (0.49g) で洗浄した。濾液をEtOAc (3 × 80mL) で抽出して、次に抽出物を塩水 (50mL) で洗浄した。合せた抽出物を蒸発乾固させ、残渣を上の固体と合せて、シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。0 ~ 1%EtOAc / CH₂Cl₂による溶離によって最初に前画分を得て、次に1 ~ 2%EtOAc / CH₂Cl₂によるさらなる溶離によって、6 - { [(3 - ヨードベンジル) オキシ] メチル } - 2 - ニトロ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジン (182) (184mg、44%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ヘキサン) 127 ~ 130 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.69 - 7.62 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.10 (br t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.51 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J = 11.4, 7.7 Hz, 1 H), 4.14 (dd, J = 12.3, 5.5 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J = 12.3, 7.4 Hz, 1 H), 3.60 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.66 (m, 1 H). 分析 (C₁₄H₁₄IN₃O₄) C, H, N.

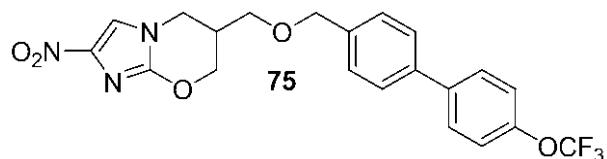
【0297】

上の実施例2XXのようなヨウ化物182と4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 1%EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に1 ~ 1.5%EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、74 (92%) をクリーム色固体として得た：融点 (CH₂Cl₂ / ペンタン) 78 ~ 80 ; ¹H NMR (CDCl₃) 7.58 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.51 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.48 - 7.42 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.33 - 7.26 (m, 3 H), 4.61 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.51 (ddd, J = 11.4, 3.2, 0.7 Hz, 1 H), 4.37 (d, J = 11.4, 7.6 Hz, 1 H), 4.13 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 12.3, 7.4 Hz, 1 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.58 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H). 分析 (C₂₁H₁₈F₃N₃O₅) C, H, N.

【0298】

WWW. スキーM14の方法による2 - ニトロ - 6 - { [4' - (トリフルオロメトキシ) [1 , 1' - ピフェニル] - 4 - イル] メトキシ] メチル } - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - イミダゾ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサジンの合成 (表1の化合物75)。

【化81】



【0299】

上の実施例2UUのようなオキサジンアルコール180 (実施例2MMMを参照) の4 - ヨードベンジルプロミドおよびNaH (1.4当量) による3時間のアルキル化、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0 ~ 1%EtOAc / CH₂Cl₂ (前画分) によって、次に3%EtOAc / CH₂Cl₂ によって溶離させて、6 - { [(4 - ヨードベンジル) オキシ] メチル }

-2-ニトロ-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン(183)(42%)を白色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ヘキサン)161~163；¹H NMR(CDCl₃)7.70(dt, J=8.3, 2.0 Hz, 2 H), 7.40(s, 1 H), 7.03(br d, J=8.3 Hz, 2 H), 4.50(ddd, J=11.4, 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 4.46(s, 2 H), 4.34(dd, J=11.4, 7.8 Hz, 1 H), 4.13(ddd, J=12.3, 5.6, 0.8 Hz, 1 H), 4.00(dd, J=12.3, 7.6 Hz, 1 H), 3.59(dd, J=9.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.53(dd, J=9.6, 6.5 Hz, 1 H), 2.65(m, 1 H)；C₁₄H₁₅IN₃O₄m/z[M+H]⁺に対するHRFABMS計算値416.0107, 実測値416.0108.

【0300】

上の実施例2XXのようなヨウ化物183と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸との鈴木カップリング、続いての生成物のシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、0~1%EtOAc/CH₂Cl₂(前画分)によって、次に1~1.5%EtOAc/CH₂Cl₂によって溶離させて、75(95%)をクリーム色固体として得た：融点(CH₂Cl₂/ペンタン)135~138；¹H NMR(CDCl₃)7.59(dt, J=8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.55(dt, J=8.3, 1.9 Hz, 2 H), 7.40(s, 1 H), 7.37(br d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.29(br dd, J=8.7, 0.8 Hz, 2 H), 4.57(s, 2 H), 4.52(ddd, J=11.4, 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 4.37(dd, J=11.4, 7.8 Hz, 1 H), 4.15(ddd, J=12.3, 5.6, 0.7 Hz, 1 H), 4.04(dd, J=12.3, 7.5 Hz, 1 H), 3.64(dd, J=9.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.58(dd, J=9.6, 6.6 Hz, 1 H), 2.68(m, 1 H). 分析(C₂₁H₁₈F₃N₃O₅)C, H, N.

実施例3

生物活性および安定性

【0301】

発明の化合物の生物活性を以下のように評価した。結果を表2に示す。

【0302】

(a) 最小阻害濃度(MIC)。増殖の決定のためにアラマーブルー試薬(第7日に添加)を使用する8日間マイクロプレート・ベース・アッセイ(MABA)で、化合物を結核菌の複製に対するその活性について評価した(Collinsら, 1997; Falzariら, 2005)。>90%の阻害に影響する最低化合物濃度をMICと見なした。臨床存続性をモデル化する非複製状態にある細菌に対する化合物の活性のスクリーニングでは、11日間の高スループット、ルミネセンスベース低酸素回復アッセイ(LORA)が使用され、ここで長期培養によって、細菌ルシフェラーゼ遺伝子を作用させるアセトアミダーゼプロモータを有するプラスミドを含有する結核菌が低酸素条件に最初に適合した(Choら, 2007)。

【0303】

(b) 哺乳動物細胞の細胞毒性アッセイ。これはテトラゾリウム染料アッセイを使用して、VERO細胞(CCL-81, American Type Culture Collection)に対する72時間曝露によって評価された(Falzariら, 2005)。

【0304】

(c) 抗原虫スクリーニング。化合物の無鞭毛型クルーズトリパノソーマおよび無鞭毛型ドノバンリーシュマニアの両方(遊離またはマクロファージ内にカプセル化)に対するその活性について、以下のプロトコルに従って評価した：

【0305】

(i) クルーズトリパノソーマのアッセイ。培地(2mM L-グルタミンおよび10%熱不活性化ウシ胎仔血清を添加したRPMI 1640 100 μL)中のL-6細胞(2×10³)を96ウェル・マイクロタイター・プレート(Costar(商標))に播種して、37(5%CO₂)にて1日間インキュベートした。無鞭毛型クルーズトリパノソーマ(-ガラクトシダーゼ遺伝子を含有する、Tulahuen C2C4株の5×10³)の懸濁物(50 μL)を添加して、細胞を37(5%CO₂)にてさらに48時間インキュベートして感染を確立させた。培地を除去して、新しい培地と交換して、感染した細胞を次に37(5%CO₂)にて、96時間にわたって、培地単独または試験化合物の段階(3倍)希釈物(最初にDMSOによる10mg/mL原液として調製され、培地中に希釈された)の存在下のどちらかでインキュベートした。各アッセイではベンズニダゾールを標準として使用した。インキュベーション後、0.1%ノニデットP40/PBS(50

10

20

30

40

50

μL) 中のクロロフェノールレッドグリコシド (100mM) を添加して、(6時間後) 540nm の吸収を測定して、IC₅₀ 値を計算するために使用した。

【0306】

(ii) 無菌ドノバンリーシュマニアアッセイ。対数期の正常培養物からの無菌培養された無鞭毛型ドノバンリーシュマニア (MHOM - ET - 67 / L82) を 1×10^6 / mL 培地 (SM、pH5.4 および 10% 熱不活性化ウシ胎仔血清) の密度にて 96 ウェル・マイクロタイター・プレート (Costar (商標)) に播種して、37 (5% CO₂) にて 70 時間にわたって、培地単独または試験化合物の段階 (3 倍) 希釀物 (最初に DMSO による 10mg / mL 原液として調製され、培地中に希釀された) の存在下のどちらかでインキュベートした。各アッセイではミルテホシンを標準として使用した。インキュベーション後、レザズリン蛍光染料を各ウェルに添加して、インキュベーションをさらに 2 時間続けた。蛍光データの測定値から IC₅₀ 値を決定した。10

【0307】

(iii) ドノバンリーシュマニア感染マクロファージアッセイ。培地 (10% 热不活性化ウシ胎仔血清を加えた RPMI 1640) 中の新たに収集されたマウスマクロファージを 37 (5% CO₂) にて 24 時間インキュベートして、次に培地 (10% 热不活性化ウシ胎仔血清を加えた SM、pH5.4) 中で無菌無鞭毛型ドノバンリーシュマニア培養物 (MHOM - ET - 67 / L82) に感染させた (1 : 3 マクロファージ対無鞭毛体)。感染マクロファージを (RPMI + 10% FCS で希釀して) 1.2×10^6 / mL の密度で 16 ウェルスライド (Lab-tek (商標)) 播種して、37 (5% CO₂) にて 24 時間インキュベートした。培地を除去して、新しい培地 (RPMI 1640 + 10% FCS) と交換して、これを混合後に反復した。感染マクロファージを次に 37 (5% CO₂) にて 96 時間にわたって、培地単独または試験化合物の段階 (3 倍) 希釀物 (最初に DMSO による 10mg / mL 原液として調製され、培地中に希釀された) の存在下のどちらかでインキュベートした。各アッセイではミルテホシンを標準として使用した。培地およびウェルの除去後、スライドを固定 (100% MeOH 中 5 分間) および染色 (10% ギームザ、10 分間) した。感染マクロファージの非感染マクロファージに対する比を顕微鏡検査によって決定して、IC₅₀ 値を次に線形回帰分析によって計算した。20

【0308】

【表2】

表2 表1の選択された化合物のインビトロ生物活性

No	MIC (μM)		IC ₅₀ (μM) VERO	IC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)			
	MABA (好気性)	LORA (嫌気性)		クルーズトリパノソーマ	ドノバンリーシュマニア		
7	0.53	24	不検出	3.2	0.016	0.40	10
8	0.04	14	>128	4.1	0.017	0.38	
9	0.04	3.7	>128	1.2	0.016	0.20	
10	0.045	11	>128	2.0	0.040	0.23	
11	0.08	>128	>128	18	0.028	0.47	
12	0.087	64	>128	9.4	0.016	0.74	
25	0.25	34	>128	0.24	0.029	0.22	
26	0.30	50	>128	0.34	0.013	0.36	
47	3.8	15	不検出	1.1	0.041	0.084	
49	0.46	3.0	>128	0.55	0.048	0.065	
50	0.24	5.1	>128	6.3	0.041	0.15	20
51	0.055	1.5	>128	15	0.046	0.17	
54	0.20	1.4	>128	0.74	0.047	0.095	
71	0.33	15	>128	0.56	0.20	0.65	
72	2.4	7.9	46	0.62	0.089	0.55	
73	3.1	35	113	2.8	0.16	0.53	
74	0.22	2.9	>128	0.94	0.16	0.54	
75	0.30	>128	>128	0.47	0.20	0.67	

【0309】

発明の選択された化合物のインビトロミクロソーム安定性およびインビボ生物活性も以下のように評価して、結果を表3に示す。

30

【0310】

(a) ヒトおよびマウスミクロソームに対する化合物の安定性。試験化合物 ($1\mu\text{M}$) を37にて、プールされたヒトまたはCD-1マウス肝臓ミクロソーム調製物 (0.5mg/mL 最終タンパク質濃度) およびNADPH再生系 (MgCl_2 、 3.3mM ; G6P、 3.3mM ; G6PD、 0.4U/mL ; NADP⁺、 1.3mM) と共にリン酸緩衝液 (75mM 、pH7.4) 中で、最終体積 $200\mu\text{L}$ でインキュベートした。最終DMSO濃度が 0.5% となるように、化合物をDMSOに溶解させた。反応を $0.2\mu\text{M}$ メトプロロールを内部標準として含有するMeCN ($100\mu\text{L}$) の添加によって、反応を0分および60分に停止させた。エレクトロスプレーイオン化を使用するLC-MS/MSおよび勾配LC法を使用するSRMモニタリングを使用する分析の前に、試料を10倍に希釈して、遠心分離にかけた。LCピーク面積を積分して検体/ISピーク面積比 (PAR) として表し、各時点の平均値を2回の測定から計算した。残存値パーセントを次のように計算した：

$$\text{残存 \%} = 100 \times (\text{平均PAR}_{T60} / \text{平均PAR}_{T0})$$

40

【0311】

(b) インビボマウス急性TB感染アッセイ。エアゾールによってBALB/cマウスを結核菌エルトマン約 2×10^6 コロニー形成単位 (CFU) / mLの懸濁物に感染させた (Falzariら, 2005)。感染後11日から開始して、各化合物をマウス7または8匹の群に 100mg/kg 日で週5日、3週間にわたって経口投与した。化合物を水中 $0.5\% \text{CMC} / 0.08\% \text{ツイーン}80$ の懸濁物として投与した。第31日にマウスを犠死させて、肺内のCFUの数を決定して、この時のビヒクル単独処置マウスのCFUと比較した。PA-824を各実験の正の対照として用いて、結果を

50

化合物処置マウスにおけるCFUの平均減少 / PA - 824で処置されたマウスの平均CFU減少の比として記録した。本アッセイにおいて、PA - 824はCFUの2.5 - 3の対数減少を生じた。

【0312】

【表3】

表3 表1の選択された化合物のミクロソーム安定性およびインビボ生物活性

No	ミクロソーム (残存%)		インビボ有効性対PA-824
	ヒト	マウス	
PA-824	82	94	1.00
12	82	81	112
25	68	30	0.025
72	71	41	不検出

10

【0313】

引用した参考文献

以下に列挙する各文献の内容は出典明示して本明細書の一部とみなす。

米国特許文献

20

米国特許第5,668,127号

米国特許第6,087,358号

米国特許出願公開2006063929A1

国際特許文献

DE 2312518

EP 1555267

JP 2005/330266

WO 2004/033463

WO 2005/042542

WO 2007/075872

WO 2008/112483

WO 2009/120789

30

非特許文献

Andersonら, Org. Biomol. Chem. 6, 1973-1980 (2008).

Apparuら, Tetrahedron: Asymmetry 11, 2885-2898 (2000).

Ashtekarら, Antimicrobial Agents Chemother. 37, 183-186 (1993).

Cavalliら, J. Med. Chem. 52, 7339-7359 (2009).

Cativielaら, J. Org. Chem. 60, 3074-3083 (1995).

Choら, Antimicrob. Agents Chemother. 51, 1380-1385 (2007).

Collinsら, Antimicrob. Agents Chemother. 41, 1004-1009 (1997).

40

Cunicoら, J. Org. Chem. 45, 4797-4798 (1980).

Curranら, J. Am. Chem. Soc. 120, 342-351 (1998).

Falzariら, Antimicrob. Agents Chemother. 49, 1447-1454 (2005).

Ferraraら, Lancet 367, 1328-1334 (2006).

Heimboldtら, Org. Lett. 8, 1573-1576 (2006).

Kimら, J. Med. Chem. 52, 1317-1328 and 1329-1344 (2009).

Kimら, J. Med. Chem. 44, 3092-3108 (2001).

Kopkaら, Bioorg. Med. Chem. 11, 3513-3527 (2003).

Liら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 2256-2262 (2008).

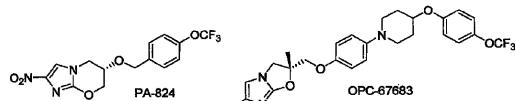
Manjunathaら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 431-436 (2006).

50

- Matsumotoら, PLoS Medicine 3, 2131-2143 (2006).
 Nagarajanら, Eur. J. Med. Chem. 24, 631-633 (1989).
 Sasakiら, J. Med. Chem. 49, 7854-7860 (2006).
 Sehgalら, J. Med. Chem. 24, 601-604 (1981).
 Singhら, Science 322, 1392-1395 (2008).
 Stoverら, Nature 405, 962-966 (2000).
 Tyagiら, Antimicrob. Agents Chemother. 49, 2289-2293 (2005).
 Wennerbergら, J. Org. Chem. 64, 54-59 (1999).

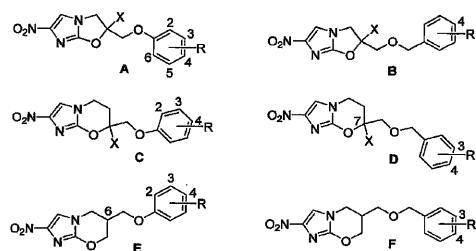
【図1】

Figure 1



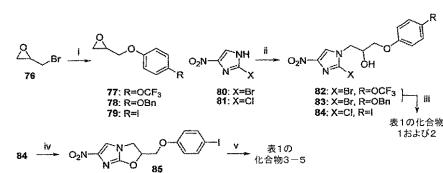
【図2】

Figure 2



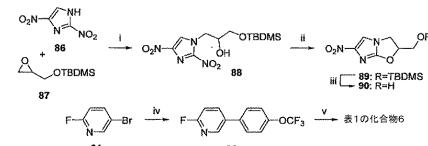
【図3】

Figure 3



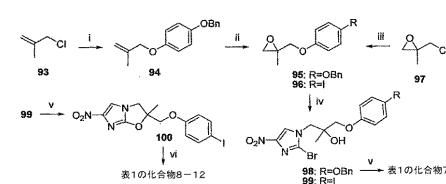
【図4】

Figure 4



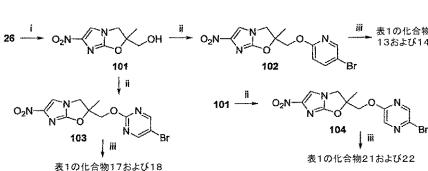
【図5】

Figure 5



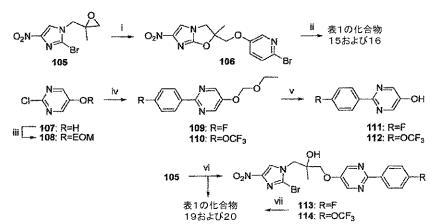
【図6】

Figure 6



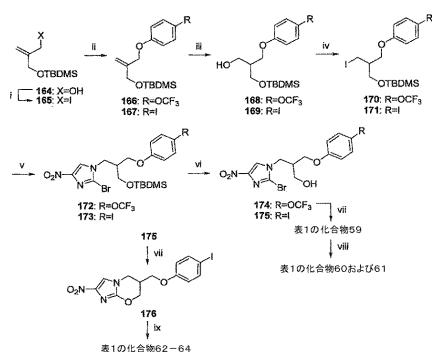
【図7】

Figure 7



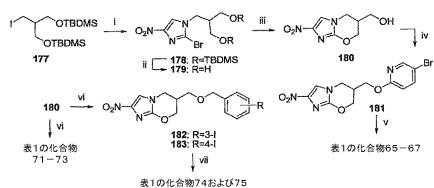
【図15】

Figure 15



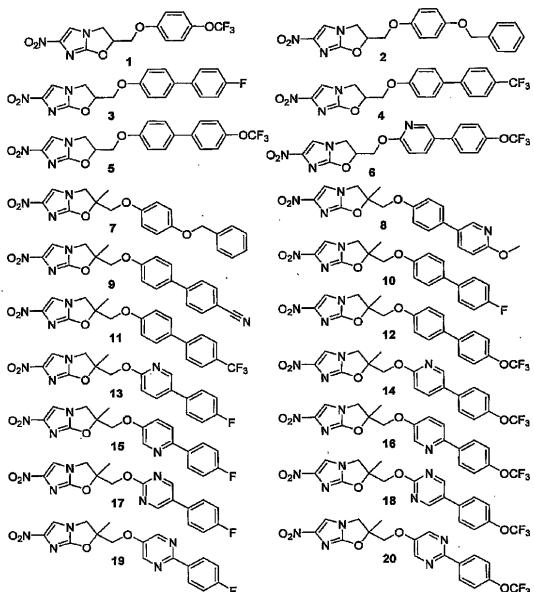
【図16】

Figure 16



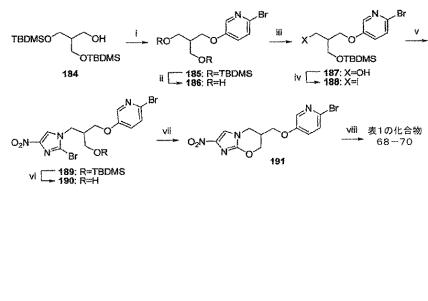
【図18】

Figure 18



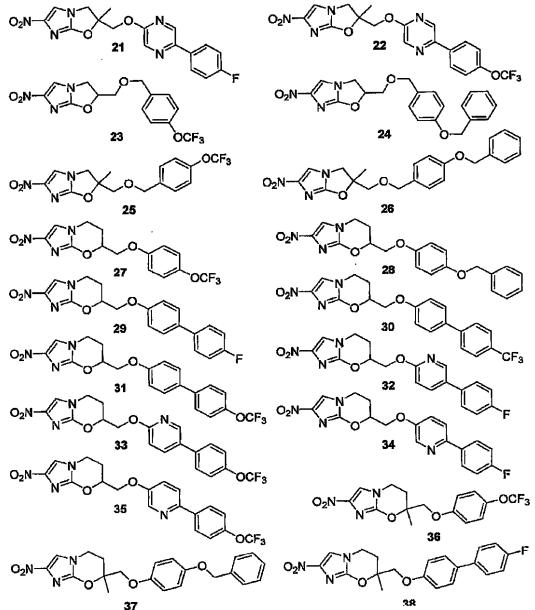
【図17】

Figure 17



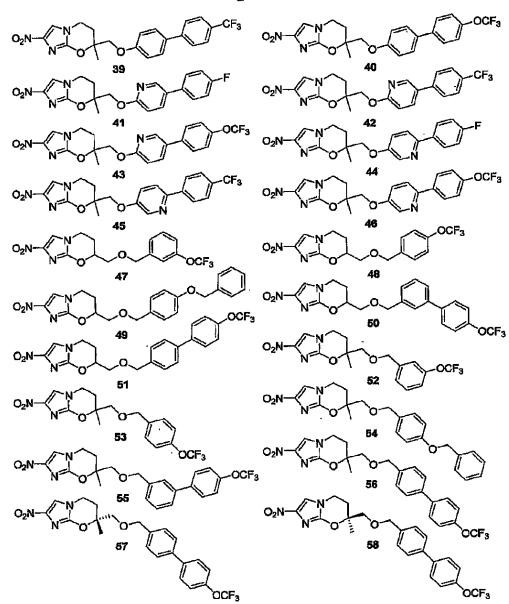
【図19】

Figure 19



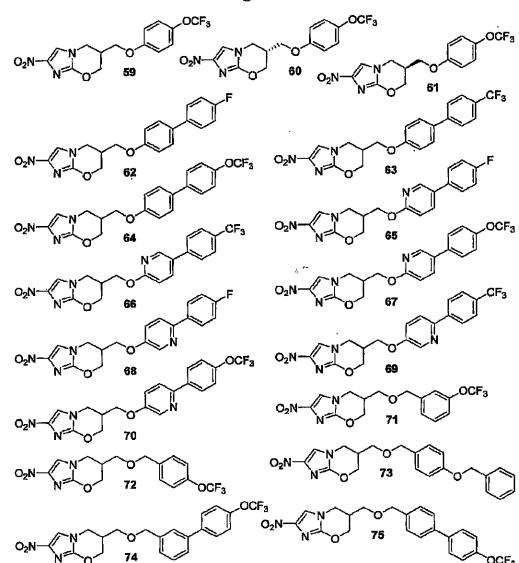
【図20】

Figure 20



【図21】

Figure 21



フロントページの続き

- (72)発明者 アンドリュー・エム・トンプソン
ニュージーランド 1051 オークランド、マウント・ウェリントン、スタンホープ・ロード 3 / 1
3 番
- (72)発明者 ウィリアム・アレキサンダー・デニー
ニュージーランド 2010 オークランド、パクランガ、ゴッサマー・ドライブ 165 番
- (72)発明者 エイドリアン・ブレイサー
ニュージーランド 0614 ワイタケア・シティ、マッセイ・イースト、コルウィル・ロード 157
ビー番
- (72)発明者 ゼンケン・マ
アメリカ合衆国 07090 ニュージャージー州ウエストフィールド、エッジウッド・アベニュー 4
43 番

審査官 青鹿 喜芳

- (56)参考文献 國際公開第 2004 / 033463 (WO , A1)
國際公開第 2005 / 042542 (WO , A1)
HIROFUMI SASAKI , SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF A NOVEL SERIES OF OPTICALLY
Y 以下備考 , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 2006 年 12 月 6 日 , V49 , P7854-7860 , A
CTIVE 6-NITRO-2,3-DIHYDROIMIDAZO[2,1-B] OXAZOLES

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)