

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-530729

(P2012-530729A)

(43) 公表日 平成24年12月6日 (2012. 12. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 271/06 (2006. 01)	C 0 7 D 271/06	C S P
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06 (2006. 01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2012-516486 (P2012-516486)
(86) (22) 出願日 平成22年6月24日 (2010. 6. 24)
(85) 翻訳文提出日 平成24年2月22日 (2012. 2. 22)
(86) 国際出願番号 PCT/CN2010/000940
(87) 国際公開番号 W02010/148650
(87) 国際公開日 平成22年12月29日 (2010. 12. 29)
(31) 優先権主張番号 0911130.3
(32) 優先日 平成21年6月26日 (2009. 6. 26)
(33) 優先権主張国 英国 (GB)

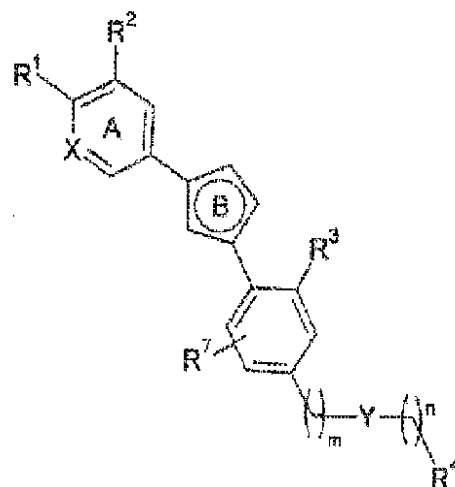
(71) 出願人 397009934
グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ
ー アベニュー グラクソ ウェルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome Hous
e, Berkeley Avenue G
reenford, Middlesex
UB6 ONN, Great Brita
in
(74) 代理人 100117787
弁理士 勝沼 宏仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スフィンゴシン1-リン酸受容体アゴニストとして用いられる5員ヘテロアリアル誘導体

(57) 【要約】

式 (I) で表される5員ヘテロアリアル誘導体またはその塩、それらを調製するためのプロセス、それらを含む医薬組成物、及びS1P1受容体により媒介される様々な障害の治療におけるそれらの使用が開示される。



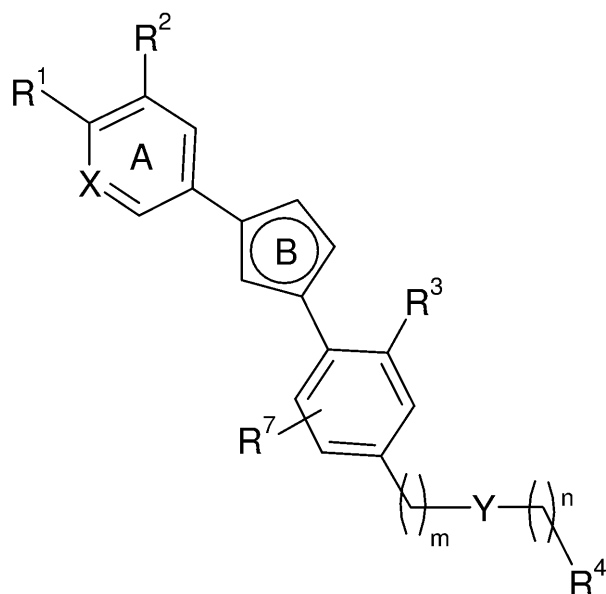
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物又はその塩：

【化 1】



10

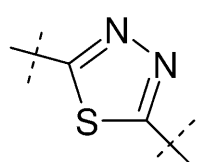
20

(式中、

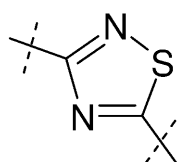
XはCH又はNであり、

Bは下記から選択される5員ヘテロアリール環であり：

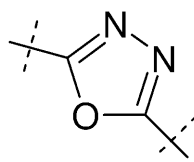
【化 2】



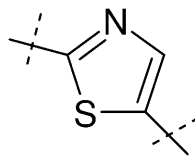
(a)



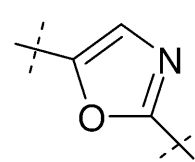
(b)



(c)

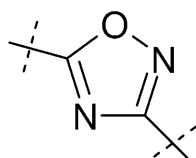


(d)



(e)

30



(f)

40

YはO又はSであり、

mは0～4であり、

nは1～4であり、

R¹はC₍₁₋₄₎アルコキシであり、

R²は、シアノ又はクロロであり、

R³はC₍₁₋₅₎アルキル、C₍₁₋₅₎アルコキシ、ハロゲン、水素、トリフルオロメチル、又はCNであり、

R⁴は、COOH、NR⁵R⁶、又はOR⁸であり、

R⁵及びR⁶の一方はC₍₁₋₃₎アルキルであり、また、他方は水素又はC₍₁₋₃₎アルキルであり、

50

R⁸はC₍₁₋₃₎アルキルであり、

R⁷は、C₍₁₋₃₎アルキル、C₍₁₋₃₎アルコキシ、ハロゲン、又は水素であり、
 および、

mが1～4であり、かつnが1～4である場合、これらが表すアルキル基は、C₍₁₋₃₎アルキル又はOHで置換されていてもよい。

【請求項2】

XはCHであり、

Bは(f)であり、

YはOであり、

mは0であり、

nは1～4であり、

R¹はC₍₁₋₄₎アルコキシであり、

R²はシアノ又はクロロであり、

R³はC₍₁₋₃₎アルキル、C₍₁₋₃₎アルコキシ、ハロゲン、又は水素であり、

R⁴はCOOH、NR⁵R⁶、又はOR⁸であり、

R⁵は水素又はメチルであり、

R⁶はメチルであり、

R⁷は水素であり、

R⁸はメチルである、式(I)の化合物又はその塩。

【請求項3】

4- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

{ [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸

3- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} -N, N-ジメチル-1-プロパンアミン

2- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} -N-メチルエタンアミン

5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 3- (2-メチル-4- { [2- (メチルオキシ) エチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール

5- { [3-クロロ-4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ペンタン酸

5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ペンタン酸

{ [3-クロロ-4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸

4- { [3-クロロ-4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸

5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ペンタン酸

5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3- (メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタン酸

5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベン

10

20

30

40

50

ゾニトリル

5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (ジメチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5- {3- [2-クロロ-4- ({4- [(1-メチルエチル) アミノ] ブチル} オキシ) フェニル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (プロピルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (エチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (メチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロフェニル] オキシ} ブタン酸

{ [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロフェニル] オキシ} 酢酸

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸

{ [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸

(2- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} エチル) メチルアミン

{ [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} 酢酸

{ [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} 酢酸

5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

4- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5- [3- (2-エチル-4- { [2- (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

(4- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -

10

20

30

40

50

1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル] オキシ} ブチル) メチルアミン

(3-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン

5-[3-(2-クロロ-4-{[2-(メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5-[3-(2-クロロ-4-{[3-(メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5-[3-(2-エチル-4-{[4-(メチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5-[3-(2-エチル-4-{[3-(メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

(3-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン

4-{[4-(3-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル}-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

4-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル}-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

4-{[4-(2-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル}-1, 3-チアゾール-5-イル)-3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5-[5-(2-エチル-4-{[3-(メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-[(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

から選択される化合物及びその塩。

【請求項 4】

S1P1 受容体により媒介される病態又は障害の治療のための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 5】

前記病態又は障害が、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血一再灌流傷害、固形腫瘍及び腫瘍転移、脈管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病及びインシュリン非依存性糖尿病である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記病態が多発性硬化症である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

S1P1 受容体により媒介される病態又は障害の治療に使用される薬剤を製造するための、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 8】

前記病態又は障害が、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血一再灌流傷害、固形腫瘍及び腫瘍転移、脈管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病及びインシュリン非依存性糖尿病である、請求項 7 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 9】

前記病態が多発性硬化症である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

S1P1 受容体により媒介され得る、ヒトを含む哺乳動物の病態又は障害の治療方法。

【請求項 12】

前記病態が多発性硬化症である、請求項 11 に記載の治療方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬理活性を有する新規化合物、それらを調製するためのプロセス、それらを含有する医薬組成物及び様々な障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は、スフィンゴシンキナーゼによるスフィンゴシンのリン酸化によって形成される生理活性脂質メディエーターであり、血液中に高レベルで見られる。これは、血小板や肥満細胞などの造血起源のものを包含する多くの細胞型によって産生され、分泌される (Okamoto et al 1998 J Biol Chem 273 (42): 27104; Sanchez and Hla 2004, J Cell Biochem 92: 913)。これは、細胞増殖、分化、運動性、血管新生、並びに炎症細胞及び血小板の活性化の調節をはじめとする広範囲の生物学的作用を有する (Pyne and Pyne 2000, Biochem J. 349: 385)。S1P 反応性受容体の 5 つのサブタイプ、S1P1 (Edg-1)、S1P2 (Edg-5)、S1P3 (Edg-3)、S1P4 (Edg-6)、及び S1P5 (Edg-8) が記載されており、受容体の G タンパク質共役内皮分化遺伝子ファミリーの一部を形成する (Chun et al 2002 Pharmacological Reviews 54: 265, Sanchez and Hla 2004 J Cellular Biochemistry, 92: 913)。これらの 5 つの受容体は様々な mRNA 発現を示し、S1P1-3 は広範囲に発現され、S1P4 はリンパ様組織及び造血組織上で発現され、そして S1P5 は主に脳において、そして程度は低い脾臓で発現される。それらは、G タンパク質の様々なサブセットを経てシグナルを送り、様々な生物学的反応を促進する (Kluk and Hla 2002 Biochem et Biophysica Acta 1582: 72, Sanchez and Hla 2004, J Cellular Biochem 92: 913)。

20

30

【0003】

S1P1 受容体について提案されている役割としては、リンパ球輸送、サイトカイン誘導／抑制及び内皮細胞に対する影響が挙げられる (Rosen and Goetzl 2005 Nat Rev Immunol. 5: 560)。S1P1 受容体のアゴニストは、誘発された疾患の重症度を軽減するために、MS の実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルをはじめとする多くの自己免疫及び移植動物モデルで用いられてきた (Brinkman et al 2003 JBC 277: 21453; Fujino et al 2003 J Pharmacol Exp Ther 305: 70; Webb et al 2004 J Neuroimmunol 153: 108; Rausch et al 2004 J Magn Reson Imaging 20: 16)。この活性は、リンパ系中を通るリンパ球循環に対する S1P1 アゴニストの影響により媒介されることが報告されている。S1P1 アゴニストで治療すると、動物モデルにおける可逆性末梢リンパ球減少症をはじめとするリンパ節などの二次リンパ様器官内でリンパ球の排出 (sequestration) が起こる (Chiba et a

40

50

l 1998, J Immunology 160:5037, Forrest et al 2004 J Pharmacol Exp Ther 309:758; Sanna et al 2004 JBC 279:13839)。アゴニストに関して公開されたデータは、化合物処理によって、インターナリゼーションにより細胞表面からのS1P1受容体の損失が誘発され (Graler and Goetzl 2004 FASEB J 18:551; Matloubian et al 2004 Nature 427:355; Jo et al 2005 Chem Biol 12:703)、免疫細胞上のS1P1受容体のこのような減少が、リンパ節から血流中へと戻るT細胞の移動が減る一因となることを示唆する。

【0004】

S1P1遺伝子欠失は胚の死を引き起こす。リンパ球遊走及び輸送におけるS1P1受容体の役割を調べる実験は、標識されたS1P1欠損T細胞の野生型マウス中への養子移入を含む。これらの細胞は、二次リンパ様器官からの放出が減少していた (Matloubian et al 2004 Nature 427:355)。

【0005】

S1P1は、内皮細胞接合調節における役割にも起因する (Allende et al 2003 102:3665, Blood Singelton et al 2005 FASEB J 19:1646)。この内皮作用に関して、S1P1アゴニストは単離されたリンパ節に対して影響を及ぼし、免疫不全の調節における役割に関与し得ることが報告されている。S1P1アゴニストは、リンパ節を排液させたり、リンパ球の放出を防止したりするリンパ洞の内皮ストロマ「ゲート」を閉じさせた (Weiwalt al 2005, Nat. Immunology 6:1228)。

【0006】

免疫抑制化合物FTY720 (JP11080026-A)は、動物及び人間において循環性リンパ球を減少させ、免疫不全の動物モデルにおいて疾患調節活性を有し、そして再発寛解型多発性硬化症の寛解率を低下させることが証明されている (Brinkman et al 2002 JBC 277:21453, Mandala et al 2002 Science 296:346, Fujino et al 2003 J Pharmacology and Experimental Therapeutics 305:45658, Brinkman et al 2004 American J Transplantation 4:1019, Webb et al 2004 J Neuroimmunology 153:108, Morris et al 2005 Eur J Immunol 35:3570, Chiba 2005 Pharmacology and Therapeutics 108:308, Kahan et al 2003, 移植 76:1079, Kappos et al 2006 New Eng J Medicine 335:1124)。この化合物は、スフィンゴシンキナーゼによってインビボでリン酸化されて、S1P1、S1P3、S1P4及びS1P5受容体でアゴニスト活性を有する分子を得る、プロドラッグである。臨床試験は、FTY720での治療の結果、治療の最初の24時間で徐脈が起こることを示している (Kappos et al 2006 New Eng J Medicine 335:1124)。徐脈は、多くの細胞ベース及び動物実験に基づいて、S1P3受容体でのアゴニズムによると考えられている。これらは、S1P3ノックアウト動物の使用を含み、これらは野生型マウスと異なり、FTY720投与及びS1P1選択性化合物の使用の後に徐脈を示さない。(Hale et al 2004 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14:3501, Sanna et al 2004 JBC 279:13839, Koyrakh et al 2005 American J Transplantation 5:529)。

【0007】

それ故、徐脈を誘発する傾向が低減されていると予想されるS1P3を上回る選択性を

10

20

30

40

50

有する S 1 P 1 受容体アゴニスト化合物が必要とされている。

【0008】

以下の特許出願は、S 1 P 1 アゴニストとしてのオキサジアゾール誘導体を記載している：WO 03 / 105771、WO 05 / 058848、WO 06 / 047195、WO 06 / 100633、WO 06 / 115188、WO 06 / 131336、WO 07 / 024922 及び WO 07 / 116866。

【0009】

以下の特許出願は、抗ピコルナウイルス剤としてのインドール-オキサジアゾール誘導体を記載している：WO 96 / 009822。以下の特許出願は、それぞれロイコトリエン受容体アンタゴニスト、殺虫剤及び農業用殺真菌剤としてのインドール-カルボン酸誘導体を記載している：WO 06 / 090817、EP 0439785 及び DE 3939238。

10

【0010】

国際特許出願 WO 08 / 074821 及び WO 08 / 76356 は S 1 P 1 アゴニストとしてのオキサジアゾール-インドール誘導体を記載している。

【0011】

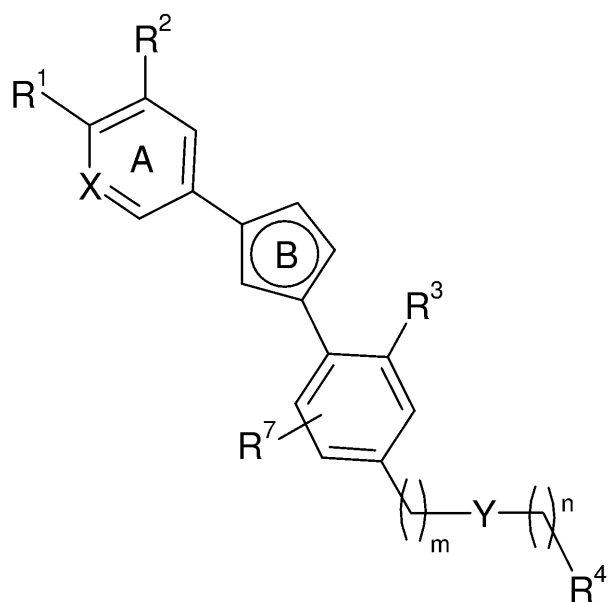
S 1 P 1 受容体のアゴニストを提供する、構造的に新規な化合物のクラスが見いだされた。

【0012】

したがって、本発明は、式 (I) の化合物又はその塩：

20

【化1】

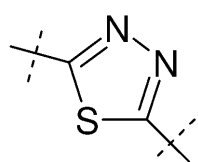


30

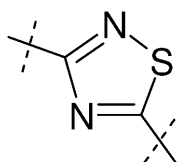
(式中、XはCH又はNであり、
Bは下記から選択される5員ヘテロアリール環であり、

40

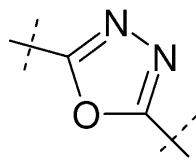
【化 2】



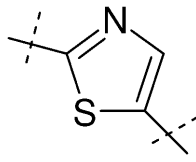
(a)



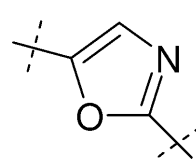
(b)



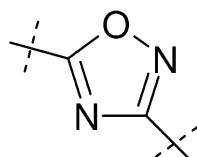
(c)



(d)



(e)



(f)

10

YはO又はSであり、

mは0～4であり、

nは1～4であり、

R¹はC₍₁₋₄₎アルコキシであり、

R²は、シアノ又はクロロであり、

R³はC₍₁₋₅₎アルキル、C₍₁₋₅₎アルコキシ、ハロゲン、水素、トリフルオロメチル又はCNであり、

R⁴は、COOH、NR⁵R⁶、又はOR⁸であり、

R⁵及びR⁶の一方はC₍₁₋₃₎アルキルであり、また、他方は水素又はC₍₁₋₃₎アルキルであり、

R⁸はC₍₁₋₃₎アルキルであり；

R⁷は、C₍₁₋₃₎アルキル、C₍₁₋₃₎アルコキシ、ハロゲン、又は水素であり、および、

mが1～4であり、かつnが1～4である場合、これらが表すアルキル基は、C₍₁₋₃₎アルキル又はOHで置換されていてもよい)を提供する。

30

【0013】

一実施形態では、XはCHである。別の実施形態では、XはNである。

【0014】

一実施形態では、Bは(a)、(b)、(c)、(d)又は(f)である。

【0015】

一実施形態では、YはOである。

【0016】

一実施形態では、mは0である。

【0017】

一実施形態では、nは1～4である。

40

【0018】

一実施形態では、R¹はC₍₁₋₄₎アルコキシである。別の実施形態では、R¹イソプロポキシである。一実施形態では、R²はシアノである。別の実施形態では、R²はクロロである。

一実施形態では、R³はC₍₁₋₃₎アルキル、C₍₁₋₃₎アルコキシ、ハロゲン、又は水素である。別の実施形態では、R³は、水素、メチル、エチル、クロロ、フルオロ、又はメトキシである。

一実施形態では、R⁴はCOOH、NR⁵R⁶、又はOR⁸である。別の実施形態では、R⁴はCOOHである。さらなる実施形態では、R⁴はNR⁵R⁶である。

50

一実施形態では、 R^5 は水素、メチル、エチル、プロピル、又はイソプロピルであり、 R^6 は水素又はメチルである。別の実施形態では、 R^5 及び R^6 の両方はメチルである。

一実施形態では、 R^7 は水素である。

一実施形態では、 R^8 はメチルである。

【0019】

一実施形態では、

X は CH 又は N であり、

B は (a)、(b)、(c)、(d) 又は (f) であり、

Y は O であり、

m は 0 であり、

10

n は 1～4 であり、

R^1 はイソプロポキシであり、

R^2 はシアノ又はクロロであり、

R^3 は、水素、メチル、エチル、クロロ、フルオロ、又はメトキシであり、

R^4 は COOH、 NR^5R^6 、又は OR^8 であり、

R^5 は水素、メチル、エチル、プロピル、又はイソプロピルであり、

R^6 は水素又はメチルであり、

R^7 は水素であり、また、

R^8 はメチルである。

【0020】

20

一実施形態では、

X は CH であり、

B は (f) であり、

Y は O であり、

m は 0 であり、

n は 1～4 であり、

R^1 は $C_{(1-4)}$ アルコキシであり、

R^2 はシアノ又はクロロであり、

R^3 は $C_{(1-3)}$ アルキル、 $C_{(1-3)}$ アルコキシ、ハロゲン、又は水素であり、

R^4 は COOH、 NR^5R^6 、又は OR^8 であり、

30

R^5 は水素又はメチルであり、

R^6 はメチルであり、

R^7 は水素であり、また、

R^8 はメチルである。

【0021】

一実施形態では、

X は CH であり、

B は (f) であり、

Y は O であり、

m は 0 であり、

40

n は 1～4 であり、

R^1 は $C_{(1-4)}$ アルコキシであり、

R^2 はシアノ又はクロロであり、

R^3 は $C_{(1-3)}$ アルキル、及び $C_{(1-3)}$ アルコキシ、ハロゲン、又は水素であり、

R^4 は COOH であり、また、

R^7 は水素である。

【0022】

別の実施形態では、

X は CH であり、

50

Bは(f)であり、
 YはOであり、
 mは0であり、
 nは1～4であり、
 R¹はイソプロポキシであり、
 R²はシアノ又はクロロであり、
 R³は水素、メチル、クロロ、又はメトキシであり、また、
 R⁴はCOOHであり、また、
 R⁷は水素である。

【0023】

10

別の実施形態では
 XはCHであり、
 Bは(f)であり、
 YはOであり、
 mは0であり、
 nは2～3であり、
 R¹はイソプロポキシであり、
 R²はシアノ又はクロロであり、
 R³はメチルであり、
 R⁴はNR⁵R⁶であり、
 R⁵は水素又はメチルであり、
 R⁶はメチルであり、また、
 R⁷は水素である。

20

【0024】

「アルキル」という用語は、1つの基として又はたとえばアルコキシ若しくはヒドロキシルアルキルなどの基の一部として、あらゆる異性体形態における直線状又は分枝アルキル基を指す。「C₍₁₋₆₎アルキル」という用語は、少なくとも1個で最高6個までの炭素原子を含む、前記定義のアルキル基を指す。そのようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、i s o -プロピル、n -ブチル、i s o -ブチル、s e c -ブチル、又はt e r t -ブチルが挙げられる。そのようなアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i s o -プロポキシ、ブトキシ、i s o -ブトキシ、s e c -ブトキシ及びt e r t -ブトキシ、ブトキシ、イソブトキ、s e c -ブトキシ及びt e r t -ブトキシが挙げられる。

30

【0025】

本明細書中で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)、又はヨウ素(I)を指し、「ハロ」という用語は、ハロゲン：フルオロ(-F)、クロロ(-Cl)、プロモ(-Br)及びヨード(-I)を指す。

【0026】

ある式(I)の化合物では、置換基の性質に応じて、キラル炭素原子が存在し、したがって式(I)の化合物は立体異性体として存在してもよい。本発明は、エナンチオマー、ジアステレオマー及びそれらの混合物、例えばラセミ体をはじめとする式(I)の化合物の立体異性体形態などのあらゆる光学異性体に及ぶ。異なる立体異性体形態は、通常の方法によって互いに分離若しくは分割することができるか、又は任意の所定の異性体は、通常の立体選択的若しくは不斉合成によって得ることができる。

40

【0027】

本発明のいくつかの化合物は、様々な互変異性型で存在することができ、本発明は全てのそのような互変異性型を包含すると理解されるべきである。

【0028】

式(I)の好適な化合物は：

4 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1

50

, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} ブタン酸
 5- { [4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸
 { [4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2
 , 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸
 3- { [4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} -N, N-ジ
 メチル-1-プロパンアミン
 2- { [4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} -N-メチル
 エタンアミン
 5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 3- (2-メチル
 -4- { [2- (メチルオキシ) エチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジア
 ザール
 5- { [3-クロロ-4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェ
 ニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ペンタン酸
 5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ペンタン酸
 { [3-クロロ-4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェ
 ニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸
 4- { [3-クロロ-4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェ
 ニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸
 5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ペンタン酸
 5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3- (メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペ
 ンタン酸
 5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)
 - 1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベン
 ゴニトリル
 5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)
 - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベ
 ンゴニトリル
 4- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸
 4- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
 , 3, 4-チアジアゾール-2-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸
 5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (ジメチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル)
 - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベ
 ンゴニトリル
 5- { 3- [2-クロロ-4- ({ 4- [(1-メチルエチル) アミノ] ブチル} オキシ
) フェニル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 2- [(1-メチルエチル
) オキシ] ベンゴニトリル
 5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (プロピルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル)
 - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベ
 ンゴニトリル
 5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (エチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -
 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベン
 ゴニトリル
 5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (メチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -

10

20

30

40

50

1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベン
ゾニトリル

4 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ブタン酸

{ [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2
, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} 酢酸

4 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸

{ [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2
, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸

(2 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} エチル) メ
チルアミン

{ [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2
, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} 酢酸

{ [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2
, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} 酢酸

5 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

4 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

4 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5 - [3 - (2-エチル-4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) -
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベン
ゾニトリル

(4 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブチル) メ
チルアミン

(3 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} プロピル)
メチルアミン

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) -
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベン
ゾニトリル

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [3 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)
- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベ
ンゾニトリル

5 - [3 - (2-エチル-4 - { [4 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベン
ゾニトリル

5 - [3 - (2-エチル-4 - { [3 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)
- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベ
ンゾニトリル

(3 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1
, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-メチルフェニル] オキシ} プロピル)
メチルアミン

4 - { [4 - (3 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1

10

20

30

40

50

， 2， 4－チアジアゾール－5－イル）－3－エチルフェニル〕オキシ〕ブタン酸
 4－{〔4－（5－{3－シアノ－4－〔（1－メチルエチル）オキシ〕フェニル}－1，
 2， 4－チアジアゾール－3－イル）－3－エチルフェニル〕オキシ〕ブタン酸
 4－{〔4－（2－{3－シアノ－4－〔（1－メチルエチル）オキシ〕フェニル}－1，
 3－チアゾール－5－イル）－3－エチルフェニル〕オキシ〕ブタン酸
 5－〔5－（2－エチル－4－{〔3－（メチルアミノ）プロピル〕オキシ〕フェニル）
 －1， 3－チアゾール－2－イル〕－2－〔（1－メチルエチル）オキシ〕ベンゾニトリ
 ル

又はそれらの塩である。

【0029】

式（I）の化合物の薬学上許容される誘導体には、受容者に投与されると、（直接的若しくは間接的に）式（I）の化合物又はその活性代謝物若しくは残基を提供することができる任意の式（I）の化合物の任意の薬学上許容される塩、エステル又はそのようなエステルの塩が含まれる。

【0030】

式（I）の化合物は塩を形成することができる。医薬における使用に関して、式（I）の化合物の塩は薬学上許容されなければならないことは言うまでもない。好適な薬学上許容される塩は当業者には明らかであり、J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されているもの、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸などの無機酸；及びコハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又はナフタレンスルホン酸などの有機酸と形成される酸付加塩などを包含する。いくつかの式（I）の化合物は、1当量以上の酸と酸付加塩を形成することができる。本発明は、その範囲内にあらゆる可能な化学量論的形態及び非化学量論的形態を包含する。塩は、無機塩基及び有機塩基をはじめとする薬学上許容される塩基から調製することもできる。無機塩基由来の塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第2鉄、第1鉄、リチウム、マグネシウム、第2マンガニ塩、第1マンガニ、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学上許容される有機塩基由来の塩としては、第1、第2、及び第3アミン；天然に存在する置換アミンを包含する置換アミン；及び環状アミンの塩が挙げられる。特定の薬学上許容される有機塩基としては、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N，N'－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2－ジエチルアミノエタノール、2－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N－エチル－モルホリン、N－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ピペリジン、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS、トロメタモール）などが挙げられる。塩は、塩基性イオン交換樹脂、例えばポリアミン樹脂から形成することもできる。本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機及び有機酸を包含する薬学上許容される酸から調製することができる。そのような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、プロピオン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p－トルエンスルホン酸などが挙げられる。

【0031】

式（I）の化合物は、結晶又は非結晶形態で調製することができ、結晶性である場合は、水和又は溶媒和されていてもよい。本発明は、その範囲内に化学量論的水和物又は溶媒和物並びに様々な量の水及び／又は溶媒を含む化合物を包含する。

【0032】

本発明の範囲内に含まれるのは、式（I）の化合物の全ての塩、溶媒和物、水和物、複合体、多形体、プロドラッグ、放射性標識誘導体、立体異性体及び光学異性体である。

10

20

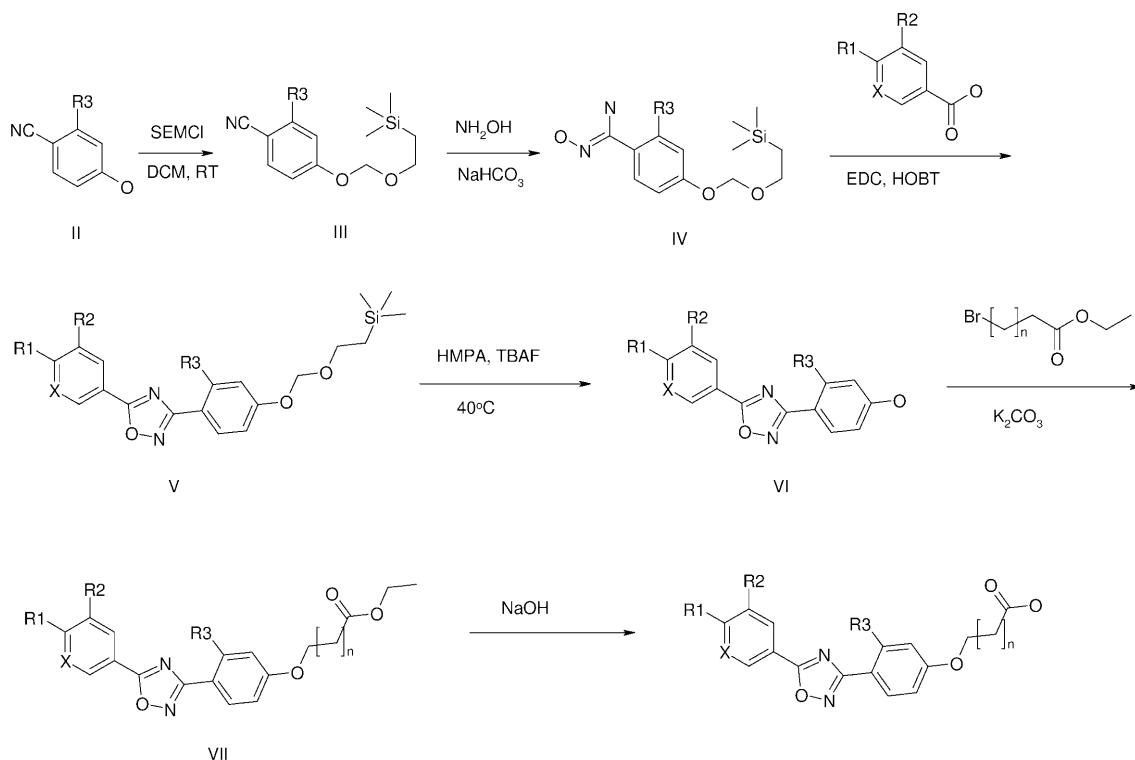
30

40

50

【0033】

さらなる態様では、本発明は、式（I）の化合物の調製のためのプロセスを提供した。
一態様では、式（I）のある化合物はスキーム I ～ I X のプロセスによって調製された。
【化3】



10

20

スキーム I

【0034】

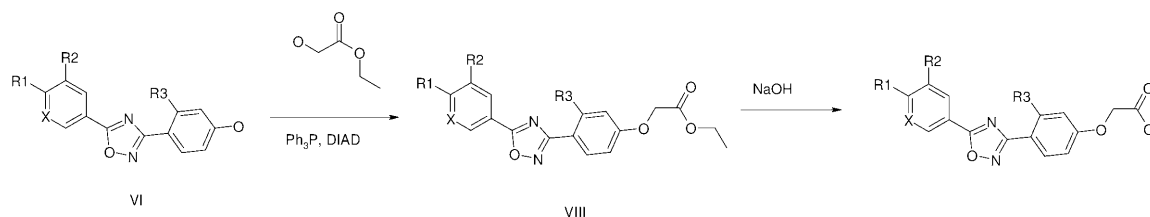
プロセスの第1のステップ（I I ～ I I I）は、室温でDCM中で行う。プロセスの第2のステップ（I I I ～ I V）では、好適な試薬には、 NH_2OH 及び NaHCO_3 が含まれる。カップリングの第3のステップ（I V ～ V）では、好適な試薬には、EDCI、THF中のHOBT及びジオキサンが含まれる。次に、de-SEMプロセス（V ～ V I）が続く。プロセスの第5のステップ（V I ～ V I I）の好適な試薬には、60℃でのDMFなどの溶媒中の臭化物及び K_2CO_3 が含まれる。プロセスの最終ステップ（V I I ～ I）は、塩基性（イソプロパノールなどの好適な溶媒中の水酸化ナトリウムなどの）条件での処理によって行い、室温又は90℃で実施することができる。

30

【0035】

別の態様では、式（I）の化合物は、スキーム I I ～ I X のプロセスによって調製することができる。

【化4】



40

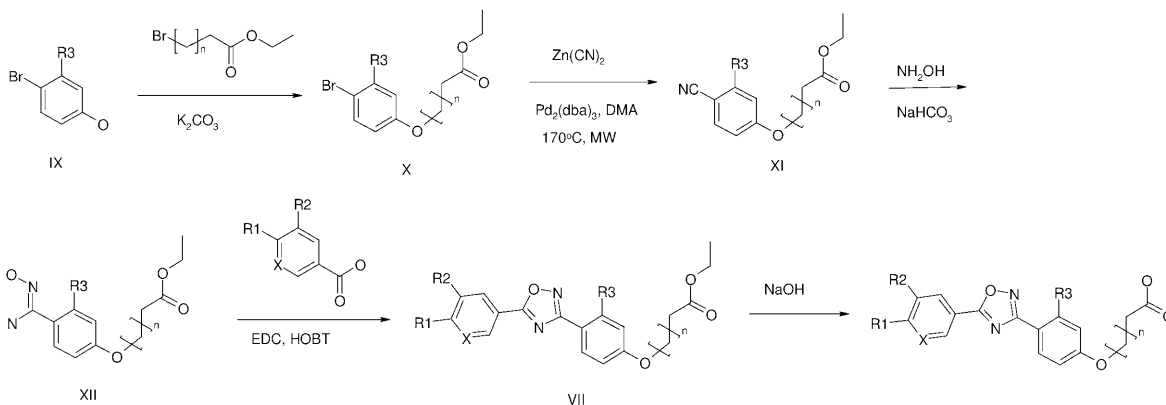
スキーム I I

【0036】

プロセスの第1のステップ（V I ～ V I I I）の好適な試薬には、室温でのTHFなどの溶媒中の臭化物及び Ph_3P 及びDIADが含まれる。プロセスの最終ステップ（V I I I ～ I）は、塩基性（イソプロパノールなどの好適な溶媒中の水酸化ナトリウムなどの）条件での処理によって行い、室温又は90℃で実施することができる。

50

【化 5】



10

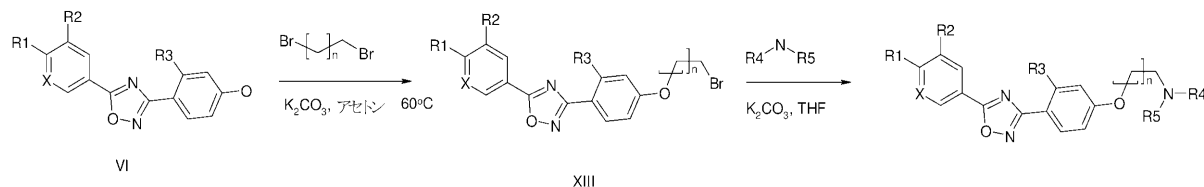
スキーム I I I

【 0 0 3 7 】

プロセスの第 1 のステップ (I X ~ X) の好適な試薬には、4 5 ° C での D M F などの溶媒中の臭化物及び K_2CO_3 が含まれる。プロセスの第 2 のステップ (X ~ X I) は、マイクロ波条件下で行う。続く 2 ステップのプロセス (X I ~ V I I) は、スキーム I のプロセス (I I I ~ V) と同様である。プロセスの最終ステップ (V I I ~ I) は、塩基性 (イソプロパノールなどの好適な溶媒中の水酸化ナトリウムなどの) 条件での処理によって行い、室温又は 9 0 ° C で実施することができる。

20

【化 6】



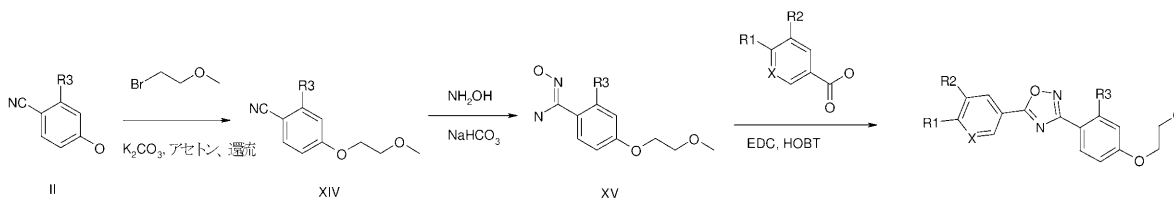
スキーム I V

【 0 0 3 8 】

プロセスの第 1 のステップ (V I ~ X I I I) の好適な試薬には、6 0 ° C でのアセトンなどの溶媒中の臭化物及び K_2CO_3 が含まれる。プロセスの最後のステップ (X I I I ~ I) は、T H F などの好適な溶媒中のアミン及び K_2CO_3 などの好適な試薬を用いて行う。

30

【化 7】



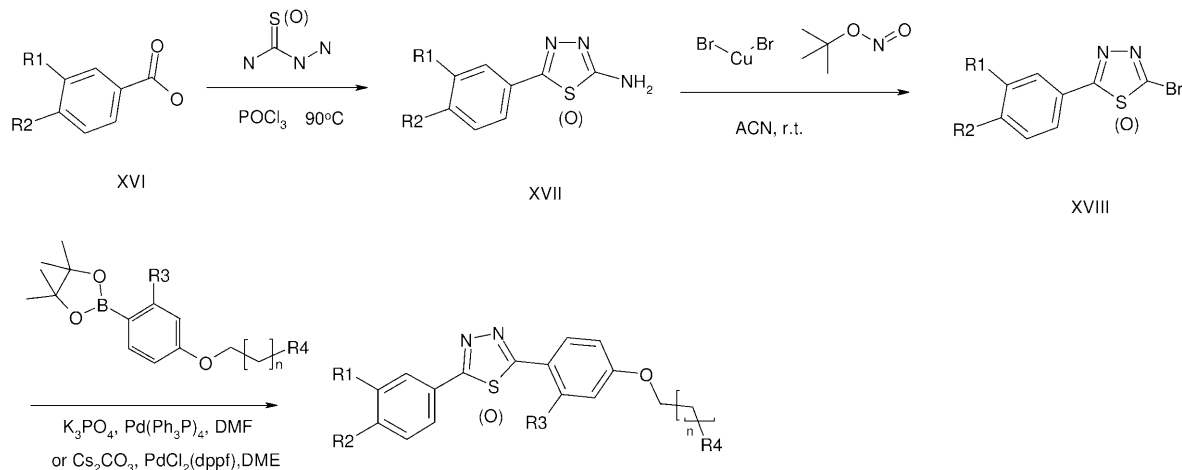
40

スキーム V

【 0 0 3 9 】

プロセスの第 1 のステップ (I I ~ X I V) の好適な試薬には、6 0 ° C のアセトンなどの溶媒中の臭化物及び K_2CO_3 が含まれる。プロセスの最後の 2 ステップ (I ~ X I V) は、スキーム I I I 中のプロセス (X I ~ V I I) と同様である。

【化 8】



10

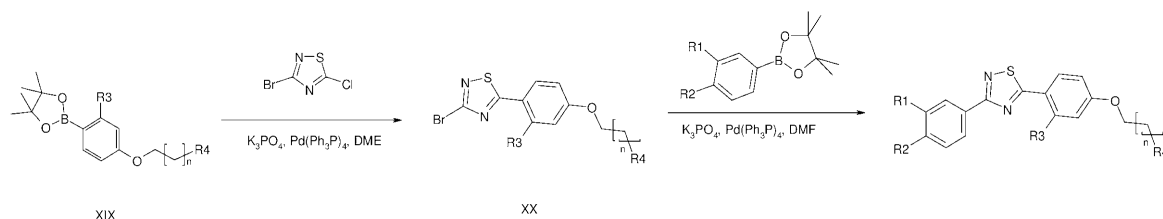
スキーム V I

【0040】

プロセスの第 1 のステップ (XVI ~ XVII) は、90℃の POCl₃ 中で行なわれる。プロセスの第 2 のステップ (XVII ~ XVIII) では、好適な試薬は 0℃での CuBr₂ 及び 1, 1-ジメチルエチル亜硝酸塩が含まれる。Suzuki カップリングプロセスの第 3 のステップ (XVIII ~ I) では、好適な試薬には、マイクロ波条件下の DMF 又は DME などの溶媒中の Pd (PPh₃)₄ 及び K₃PO₄ 又は Cs₂CO₃ 並びに PdCl₂ (dppf) が含まれ、加水分解又は脱保護プロセスに続く。

20

【化 9】



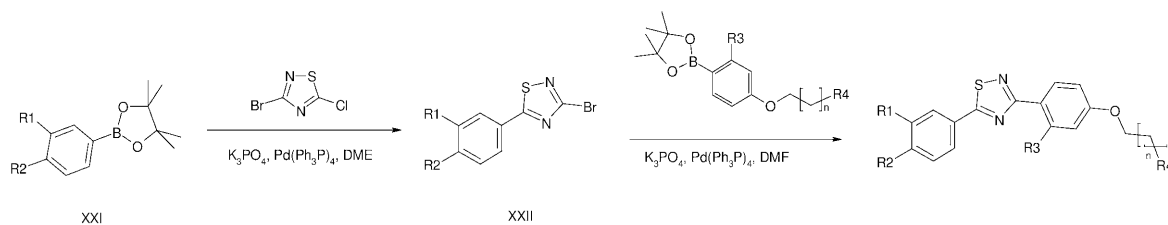
30

スキーム V I I

【0041】

Suzuki カップリングプロセスの 2 ステップ (XIX ~ I) は、マイクロ波条件下の DMF 又は DME などの溶媒中の Pd (PPh₃)₄ 及び K₃PO₄ を含む好適な試薬を用いて行なわれ、加水分解又は脱保護プロセスが続く。

【化 10】



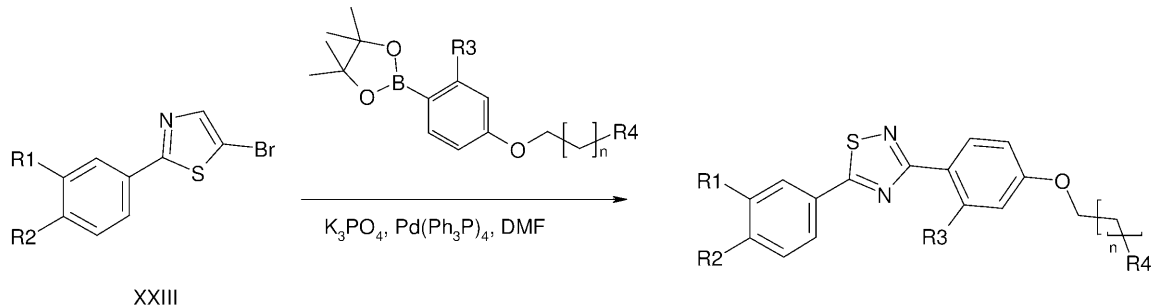
40

スキーム V I I I

【0042】

Suzuki カップリングプロセスの 2 ステップ (XIX ~ I) は、スキーム V I I 中のプロセス (XIX ~ I) と同様である。

【化 1 1】



10

スキーム I X

【0043】

プロセスのこのステップ（I～XXIII）は、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 及び K_3PO_4 を含む好適な試薬を用い、マイクロ波条件下で DMF 又は DME などの溶媒中で行い、加水分解又は脱保護プロセスが続く。

【0044】

薬学上許容される塩は、適切な酸又は酸誘導体との反応によって、通常通りに調製することができる。

【0045】

S1P1 受容体についての本発明の化合物の効力及び有効性は、本明細書中に記載する様なヒトクローン化受容体に関して実施される $\text{GTP}\gamma\text{S}$ アッセイ又は S1P1 Tango アッセイによって決定することができる。式（I）の化合物は、本明細書中に記載する機能的アッセイを用いて、S1P1 受容体でアゴニスト活性を示した。

20

【0046】

式（I）の化合物及びそれらの薬学上許容される塩は、したがって S1P1 受容体により媒介される病態又は障害の治療において有用である。特に、式（I）の化合物及びそれらの薬学上許容される塩は、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経傷害、関節炎、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、及び腫瘍転移、脈管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病及びインシュリン非依存性糖尿病の治療において有用である。

30

【0047】

したがって、式（I）の化合物及びそれらの薬学上許容される塩は、多発性硬化症の治療に有用である。

【0048】

式（I）の化合物及びそれらの薬学上許容される塩はまた、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄筋萎縮症、ポリグルタミン伸長障害、血管性認知症、ダウン症候群、HIV 認知症、認知症、緑内障を含む眼性疾患、加齢黄斑変性、白内障、外傷性眼損傷、糖尿病性網膜症、外傷性脳損傷、脳卒中、タウオパシー及び難聴の治療においても有用であり得る。

40

【0049】

本明細書中で用いられる「治療」とは、確立された症状の予防並びに緩和を包含すると理解されるべきである。

【0050】

したがって、本発明は、治療物質として、特に、S1P1 受容体により媒介される病態又は障害の治療において用いられる式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩も提供する。特に、本発明は、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血再灌流障害、固形腫瘍、及び腫瘍転移、脈管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病及びインシュリン非依存性糖尿

50

病の治療において治療物質として用いられる式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩も提供する。本発明は、S1P1受容体により媒介される可能性があるヒトをはじめとする哺乳動物における病態又は障害の治療法であって、患者に治療上安全かつ有効な量の式（I）の化合物又はその薬学上許容される塩を投与することを含む方法を更に提供する。

【0051】

式（I）の化合物及びそれらの薬学上許容される塩は、多発性硬化症の治療において治療物質として有用である。

【0052】

別の態様では、本発明は、S1P1受容体により媒介される病態又は障害の治療において用いられる薬剤の製造における式（I）の化合物又はその薬学上許容される塩の使用を提供する。

【0053】

本発明は、患者に治療上安全かつ有効な量の式（I）の化合物又はその薬学上許容される塩を投与することを含む多発性硬化症の治療法を更に提供する。

【0054】

式（I）の化合物及びそれらの薬学上許容される塩を療法において使用するために、それらは通常、標準的な業務にしたがって医薬組成物に処方されるであろう。本発明はまた、式（I）の化合物又はその薬学上許容される塩、及び薬学上許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物も提供する。

【0055】

さらなる態様では、本発明は、医薬組成物を調製するためのプロセスを提供し、このプロセスは、式（I）の化合物又はその薬学上許容される塩及び薬学上許容される担体又は賦形剤を混合することを含む。

【0056】

好適には周囲温度及び大気圧で混合することにより調製することができる本発明の医薬組成物は、通常、経口、非経口又は直腸投与に適応され、よって、錠剤、カプセル、経口液体製剤、粉末、顆粒、ロゼンジ、再構成可能な粉末、注射可能若しくは注入可能な溶液若しくは懸濁液又は坐剤の形態であってよい。経口投与可能な組成物が一般的に好ましい。

【0057】

経口投与用錠剤及びカプセルは、単位投与形態であってもよく、通常、賦形剤、例えば結合剤（例えばアルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース又はリン酸水素カルシウム）；錠剤成形用潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン又はデンプングリコール酸ナトリウム）；及び許容可能な湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を含んでもよい。錠剤は、通常、業務で周知の方法に従ってコーティングしてもよい。

【0058】

経口液体製剤は、例えば、水性若しくは油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ又はエリキシルの形態であってもよいし、或いは、水又は他の好適なビヒクルで使用前に再構成される乾燥製品の形態であってもよい。そのような液体製剤は、通常、添加剤、例えば懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水素化食用脂）、乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）、非水性ビヒクル（食用油、例えばアーモンド油、油性エステル、エチルアルコール又は分別植物油を包含し得る）、防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル又はソルビン酸）、及び所望により、通常、香料又は着色剤、緩衝塩及び甘味料を必要に応じて含んでもよい。経口投与用製剤は、活性化合物の制御放出をもたらすために好適に処方することができる。

【0059】

非経口投与に関して、流体単位投与形態は、本発明の化合物又はその薬学上許容される

10

20

30

40

50

塩及び無菌ビヒクルを用いて調製される。注射用処方は、本発明の化合物又はその薬学上許容される誘導体及び無菌ビヒクルを利用し、防腐剤を添加してもよく、例えばアンプル中で単位投与形態において、又は複数回投与量で提供することができる。組成物は、油性若しくは水性ビヒクル中懸濁液、溶液又はエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤などの処方剤を含んでもよい。或いは、活性成分は、使用前に好適なビヒクル、例えば無菌ピロジェンフリー（pyrogen-free）水で構成される粉末形態であってよい。化合物は、使用されるビヒクル及び濃度に応じて、ビヒクル中に懸濁することができるか、又は溶解することができるかのいずれかである。溶液を調製する際に、化合物を注射用に溶解させることができ、好適なバイアル又はアンプル中に充填し、密封する前にろ過滅菌することができる。有利には、局部麻酔薬、防腐剤及び緩衝剤などのアジュバントをビヒクル中に溶解させる。安定性を増すために、バイアル中に充填し、水を真空下で除去した後に、組成物を凍結することができる。非経口懸濁液は、化合物を溶解させる代わりにビヒクル中に懸濁させ、滅菌をろ過によって行うことができない以外は、実質的に同じ方法で調製される。化合物は、無菌ビヒクル中に懸濁させる前にエチレンオキシドに暴露することによって滅菌することができる。有利には、界面活性剤又は湿潤剤を組成物中に含めて、化合物の均一な分配を促進する。

10

【0060】

ローションは、水性又は油性基剤を用いて処方することができ、1以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤も含むであろう。滴剤は、1以上の分散剤、安定剤、可溶化剤又は懸濁剤も含む水性又は非水性基剤を配合することができる。それらは防腐剤を含んでもよい。

20

【0061】

式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩は、例えば、カカオバター又は他のグリセリド等の通常の坐剤基剤を含む、坐剤又は停留浣腸などの直腸組成物に処方することもできる。

【0062】

式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩は、デポ製剤として処方することもできる。そのような長時間作用性処方は、移植（例えば、皮下若しくは筋肉内）によるか、又は筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、本発明の化合物は、好適なポリマー若しくは疎水性材料（例えば許容される油中エマルジョンとして）又はイオン交換樹脂を配合してもよいし、或いはやや難溶性の誘導体として、例えばやや難溶性の塩として処方してもよい。

30

【0063】

鼻内投与に関して、式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩は、好適な定量若しくは単位投与装置による投与用溶液として、或いは好適な送達装置を用いた投与に適した担体を含む粉末ミックスとして、処方することができる。したがって、式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩は、経口、頬側、非経口、局所（眼及び鼻を包含する）、デポ若しくは直腸投与用、又は吸入若しくは吹送（口若しくは鼻のいずれかを通して）による投与に適した形態で処方することができる。

【0064】

式（I）の化合物又はそれらの薬学上許容される塩は、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、ペッサリー、エアゾル又は滴剤（例えば、点眼剤、点耳剤、若しくは点鼻剤）の形態で局所投与用に処方することができる。軟膏及びクリームは、例えば水性又は油性を用い、好適な増粘剤及び／又はゲル化剤を添加して処方することができる。眼投与用軟膏は、滅菌された成分を用いて無菌的に製造することができる。

40

【0065】

組成物は、投与方法に応じて、0.1重量％～99重量％、好ましくは10～60重量％の活性材料を含むことができる。前記障害の治療において用いられる化合物の用量は、障害の重症度、患者の体重、及び他の同様の因子によって通常どおりに変化するであろう。しかし、一般的指針として、好適な用量は、0.05～1000mg、1.0～500

50

mg又は1.0～200mgであってよく、そのような単位用量を、1日2回以上、例えば1日2回又は3回投与することができる。

【0066】

式(I)の化合物又はそれらの薬学上許容される塩を、組み合わせた配合剤で用いることができる。例えば、本発明の化合物を、シクロスポリンA、メトトレキサート、steroids、ラパマイシン、炎症誘発性サイトカイン阻害剤、生物学的製剤若しくは他の治療活性化合物を含む免疫調節薬と組み合わせて用いることができる。

【0067】

本発明は、1以上の原子が自然界で通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されている以外は、式I及び以下で記載するものと同じである、同位体標識化合物も包含する。本発明の化合物中に組み入れることができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、ヨウ素、及び塩素の同位体、例えば ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及び ^{125}I が挙げられる。

【0068】

前記同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物及び前記化合物の薬学上許容される塩は本発明の範囲内に含まれる。本発明の同位体標識化合物、例えば ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み入れられるものは、薬剤及び／又は基質組織分布アッセイで有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 、及び炭素 ^{14} 、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の簡便性及び検出可能性のために特に好適である。 ^{11}C 及び ^{18}F 同位体はPET（ポジトロン放出断層撮影）で特に有用であり、 ^{125}I 同位体はSPECT（単光子放射型コンピューター断層撮影法）で特に有用である（全て脳画像化において有用である）。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体での置換によって、より高い代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加又は必要投与量の低減のためにある治療的利点が得られ、それ故、状況によっては好ましい可能性がある。同位体で標識された式(I)の化合物及び本発明の以下のものは、一般的に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬と置換することにより、下記スキーム及び／又は実施例で開示される手順を実施することによって調製することができる。

【0069】

本明細書中で引用される特許及び特許出願を包含するが、これらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかのごとく具体的かつ個別に本明細書中に参照することによって組み入れられるように表示されているかのごとく本明細書中に組み入れられる。

【0070】

以下の説明及び実施例は、本発明の化合物の調製を例示する。

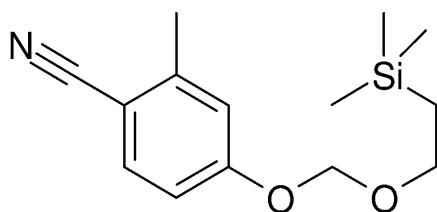
【0071】

略語：

g	グラム
mg	ミリグラム
ml	ミリリットル
min	分
ul	マイクロリットル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
EtOH	エタノール
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
DABCO	1, 4-ジアザビスクロ [2, 2, 2] オクタン
DCM	ジクロロメタン
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DME	1, 2-ビス (メチルオキシ) エタン

DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDAC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
塩酸塩		
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩	
酸塩		
EDCl	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
塩酸塩		
HOBT/HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IPA	イソプロピルアルコール	10
NCS	N-クロロスクシンイミド	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
THF	テトラヒドロフラン	
dba	ジベンジリデンアセトン	
RT	室温	
°C	セ氏温度	
M	モル濃度	
H	プロトン	
s	一重項	20
d	二重項	
t	三重項	
q	四重項	
MHz	メガヘルツ	
MeOD	重水素化メタノール	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析法	
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法	
MS	質量分析法	
ES	エレクトロスプレー	
MH+	質量イオン+H+	30
MDAP	質量分離自動化分取液体クロマトグラフィー.	
sat.	飽和	
【0072】		
クロマトグラフィー		
他に示さない限り、クロマトグラフィーは全てシリカカラムを使用して行った。		
【0073】		
一般化学		
実施例の調製のための中間体は、必ずしも記載された前駆体の特定のバッチから調製されなくてもよい。		
【0074】		
D1の説明		40
2-メチル-4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)オキシ]ベンズニトリル(D1)		

【化 1 2】



4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル (1 g) 及び D I P E A (2.62 mL) のジクロロメタン中溶液 (100 mL) に、S E M C l (1.399 mL) を 25℃ で滴下して添加した。反応物溶液を 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し、2-メチル-4-[({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 1) (1.65 g) を無色の油状物として得た。δ H (C D C l 3, 400 MHz) : 0.01 (9H, s), 0.95 (2H, t), 2.52 (3H, s), 3.75 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.92 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.52 (1H, d). MS (E S) : C₁₄H₂₁NO₂Si の計算値 263; 実測値 264.2 (M+H+).

10

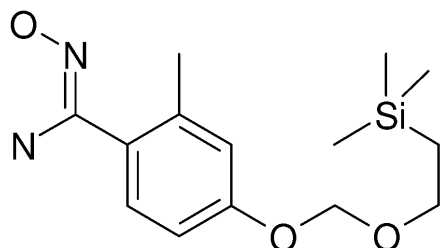
【0075】

D 2 の説明

N-ヒドロキシ-2-メチル-4-[({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] ベンゼンカルボキシミドアミド (D 2)

20

【化 1 3】



2-メチル-4-[({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 1) (1.65 g) 及び N a H C O 3 (6.31 g) の E t O H (70 mL) 中懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.35 g) を添加した。混合物を 2 日間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水 (2×15 mL) で洗浄し、酢酸エチル (100 mL) 中に溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、N-ヒドロキシ-2-メチル-4-[({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] ベンゼンカルボキシミドアミド (D 2) (1.85 g) を透明油状物として得た。MS (E S) : C₁₄H₂₄N₂O₃Si の計算値 296; 実測値 297.2 (M+H+).

30

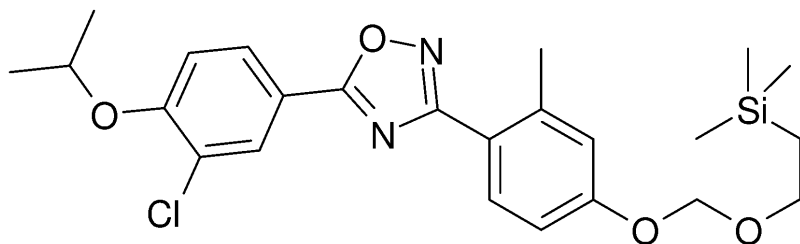
【0076】

D 3 の説明

5- { 3-クロロ-4-[(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } -3- { 2-メチル-4-[({ [2-(トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル } -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 3)

40

【化 1 4】



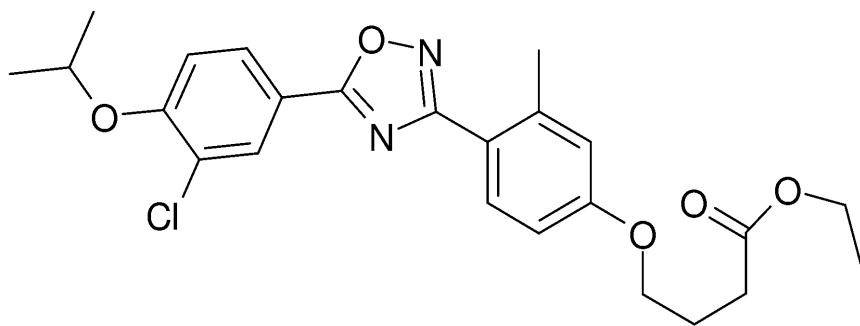
3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]安息香酸のTHF(70mL)中溶液に、EDC(1.93g)及びHOBt(1.54g)を添加し、結果として得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液にN-ヒドロキシ-2-メチル-4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル]オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド(D2)(1.85g)を添加し、懸濁液を室温でさらに2時間攪拌した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル(80mL)中に溶解し、水(2×15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン(60mL)中の残留物を、5時間加熱し還流した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し、5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-3-{2-メチル-4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル]オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール(D3)(1.7g)を得た。 δH (CDCl₃, 400MHz): 0.02(9H, s), 0.98(2H, t), 1.46(6H, d), 2.67(3H, s), 3.79(2H, t), 4.72(1H, m), 5.29(2H, s), 7.01(2H, m), 7.06(1H, d), 8.05(2H, m), 8.24(1H, d). MS(ES): C₂₄H₃₁ClN₂O₄Siの計算値474;実測値475.2(M+H+).

【0077】

D4の説明

4-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル]オキシ}ブタン酸エチル(D4)

【化 1 5】



4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェノール、4-ブロモブタン酸エチル(0.083mL)及び炭酸カリウム(120mg)のアセトン(5mL)中混合物を、60℃で終夜加熱した。溶媒を真空中で除去し、酢酸エチル(20mL)中に溶解し、残留物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後、残留物をカラムによって精製し、4-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル]オキシ}ブタン酸エチル(D4)(0.1g)を透明油状物として得た。MS(ES): C₂₄H₂₇Cl

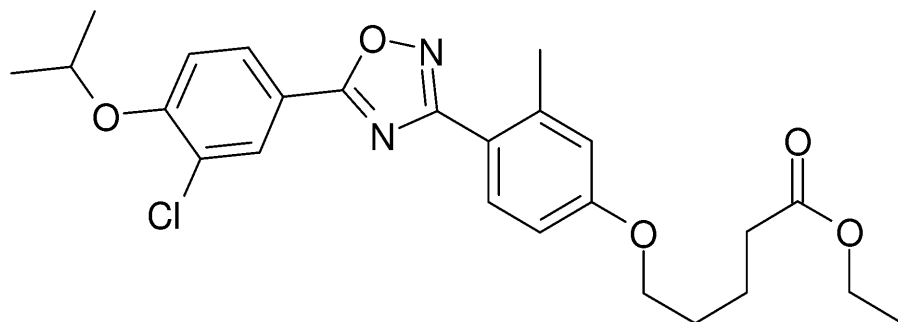
N_2O_5 の計算値 458 ; 実測値 459.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0078】

D5の説明

5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D5)

【化16】



10

4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェノール、5-ブロモペンタン酸エチル (97mg) 及び炭酸カリウム (96mg) のアセトン (3mL) 中混合物を、60℃で終夜加熱した。溶媒を真空中で除去し、酢酸エチル (20mL) 中に溶解し、残留物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後、残留物をカラムによって精製し、5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D5) (0.1g) を透明な油状物として得た。MS (ES) : $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ の計算値 472 ; 実測値 473.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

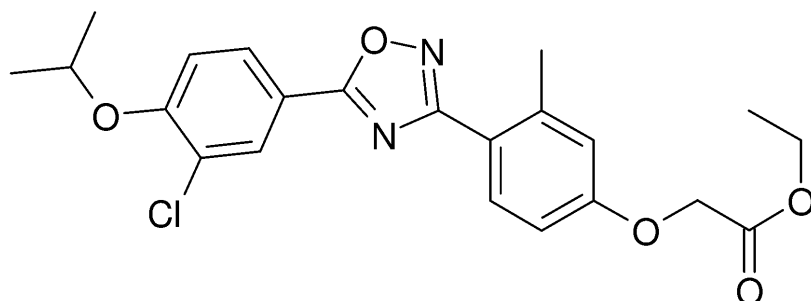
【0079】

D6の説明

{ [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸エチル (D6)

30

【化17】



40

4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェノール (80mg)、 Ph_3P (183mg) 及びヒドロキシ酢酸エチル (0.044mL) のテトラヒドロフラン (5mL) 中混合物に、DIA D (0.135mL) を室温の窒素雰囲気下で滴下して添加した。溶液を70℃で終夜加熱した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチル (20mL) 中に溶解し、水 (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、{ [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸エチル (

50

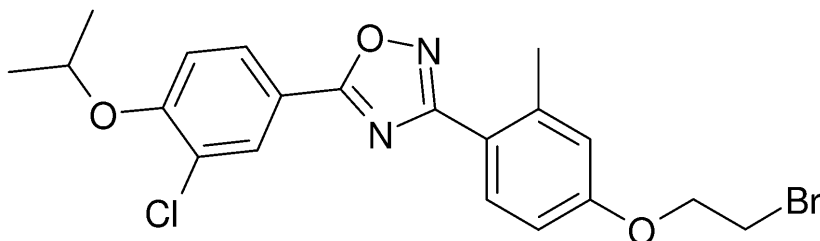
D 6) (100 mg) を透明な油状物として得た。MS (ES) : $C_{22}H_{23}ClN_2O_5$ の計算値 430 ; 実測値 431. 2 (M+H+)。

【0080】

D 7 の説明

3- {4- [(2-ブロモエチル) オキシ] -2-メチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 7)

【化18】



10

4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェノール (80 mg) 及び 1, 2-ジブロモエタン (0. 400 mL) のアセトン (3 mL) 中懸濁液に、炭酸カリウム (96 mg) を添加した。結果として得られた懸濁液を 60 °C で終夜加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し、3- {4- [(2-ブロモエチル) オキシ] -2-メチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 7) (50 mg) を白色固形物として得た。δ H (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 46 (6H, d), 2. 67 (3H, s), 3. 68 (2H, m), 4. 36 (2H, m), 4. 72 (1H, m), 6. 87 (2H, m), 7. 06 (1H, d), 8. 06 (2H, m), 8. 24 (1H, d). MS (ES) : $C_{20}H_{20}BrClN_2O_3$ の計算値 450 ; 実測値 451. 1 (M+H+)。

20

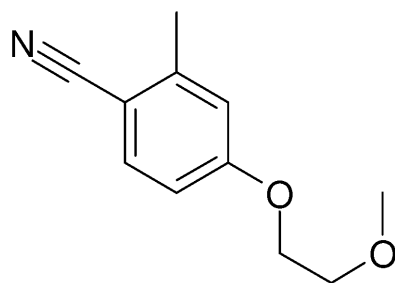
【0081】

D 8 の説明

2-メチル-4- { [2- (メチルオキシ) エチル] オキシ} ベンゾニトリル (D 8)

30

【化19】



40

4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル (100 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (209 mg) 及び炭酸カリウム (311 mg) のアセトン (8 mL) 中混合物を 2 日間加熱し還流した。固形物を濾過し、液を濃縮し、カラムによって精製し、2-メチル-4- { [2- (メチルオキシ) エチル] オキシ} ベンゾニトリル (D 8) (100 mg) を得た。δ H (CDCl₃, 400 MHz) : 2. 51 (3H, s), 3. 46 (3H, s), 3. 76 (2H, t), 4. 15 (2H, t), 6. 80 (1H, dd), 6. 84 (1H, d), 7. 52 (1H, d). MS (ES) : $C_{11}H_{13}NO_2$ の計算値 191 ; 実測値 192. 1 (M+H+)。

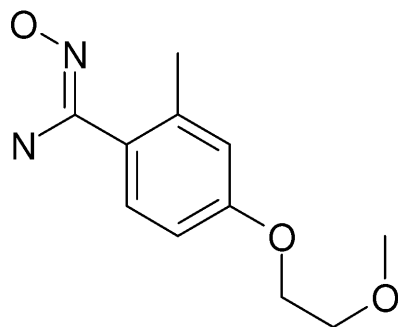
【0082】

D 9 の説明

50

N-ヒドロキシ-2-メチル-4-〔〔2-(メチルオキシ)エチル〕オキシ〕ベンゼンカルボキシミドアミド (D9)

【化20】



10

2-メチル-4-〔〔2-(メチルオキシ)エチル〕オキシ〕ベンゾニトリル (D8) (100 mg) 及び NaHCO₃ (308 mg) の EtOH (10 mL) 中懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩を (182 mg) 添加した。混合物を2日間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (50 mL) 中に溶解し、水 (2×7 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、N-ヒドロキシ-2-メチル-4-〔〔2-(メチルオキシ)エチル〕オキシ〕ベンゼンカルボキシミドアミド (D9) (117 mg) を粗生成物として得た。MS (ES) : C₁₁H₁₆N₂O₃ の計算値 224 ; 実測値 225. 2 (M+H⁺) 。

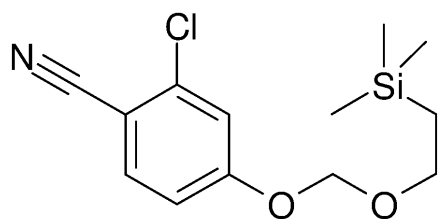
20

【0083】

D10の説明

2-クロロ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕オキシ〕ベンゾニトリル (D10)

【化21】



30

2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (2 g) 及び DIPEA (1.85 g) のジクロロメタン (200 mL) 中溶液に、SEMCL (2.17 g) を 25℃ で滴下して添加した。反応溶液を2時間攪拌した。反応溶液を水 (2×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、粗生成物 2-クロロ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕オキシ〕ベンゾニトリル (D10) (4.07 g) を灰色油状物として得た。δH (CDCl₃, 400 MHz) : 0.01 (9H, s), 0.95 (2H, t), 3.75 (2H, t), 5.27 (2H, s), 7.01 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.58 (1H, d). MS (ES) : C₁₃H₁₈ClN O₂ Si の計算値 283 ; 実測値 284. 1 (M+H⁺) 。

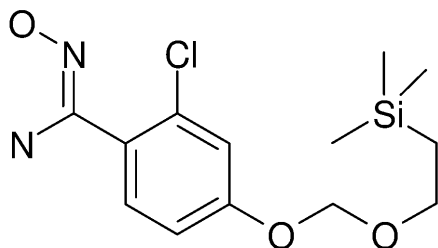
40

【0084】

D11の説明

2-クロロ-N-ヒドロキシ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕オキシ〕ベンゼンカルボキシミドアミド (D11)

【化 2 2】



2-クロロ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕オキシ
ベンゾニトリル (D 1 0) (4. 0 7 g) 及び NaHCO₃ (8. 4 3 g) の EtOH
(1 0 0 mL) 中懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4. 9 8 g) を添加した。混合
物を 3 6 時間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (1 5 0 mL) 中に
溶解し、水 (2 × 2 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、2-クロロ
-N-ヒドロキシ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕
オキシ〕ベンゼンカルボキシミドアミド (D 1 1) (4. 5 4 g) を粗生成物として得た。
MS (ES) : C₁₃H₂₁ClN₂O₃Si の計算値 3 1 6 ; 実測値 3 1 7 . 2 (M
+ H⁺) 。

10

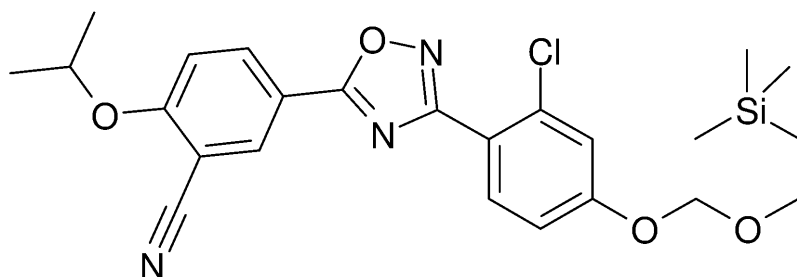
【0 0 8 5】

D 1 2 の説明

20

5-(3-{2-クロロ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕
オキシ〕フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔〔1-メ
チルエチル〕オキシ〕ベンゾニトリル (D 1 2)

【化 2 3】



30

3-シアノ-4-〔〔1-メチルエチル〕オキシ〕安息香酸 (2. 9 4 g) の THF (1 0 0 mL) 中溶液に、EDC (4. 1 2 g)、HOBT (3. 2 9 g) を添加し、結果
として得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に、2-クロロ-N-ヒドロキシ
-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕オキシ〕ベンゼンカル
ボキシミドアミド (D 1 1) (4. 5 4 g) を添加し、懸濁液を室温でさらに 2 時間攪
拌した。THF を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (1 5 0 mL) 中に溶解し、水 (2 × 2 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。ジオキサン (6 0 mL) 中の残
留物を 5 時間加熱し還流した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムによって精
製し、5-(3-{2-クロロ-4-〔〔〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル〕
オキシ〕フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔〔1-メチルエチル〕
オキシ〕ベンゾニトリル (D 1 2) (4. 0 5 g) を得た。δH (C
DCI 3, 4 0 0 MHz) : 0. 0 2 (9 H, s), 0. 9 8 (2 H, t), 1. 4 8 (6 H, d), 3. 7 8 (2 H, m), 4. 8 0 (1 H, m), 5. 2 9 (2 H, s), 7
. 1 1 (2 H, m), 7. 2 6 (1 H, d), 7. 9 7 (1 H, d), 8. 3 4 (1 H, dd), 8. 4 3 (1 H, d). MS (ES) : C₂₄H₂₈ClN₃O₄Si の計算値
4 8 5 ; 実測値 4 8 6 . 2 (M+H⁺) 。

40

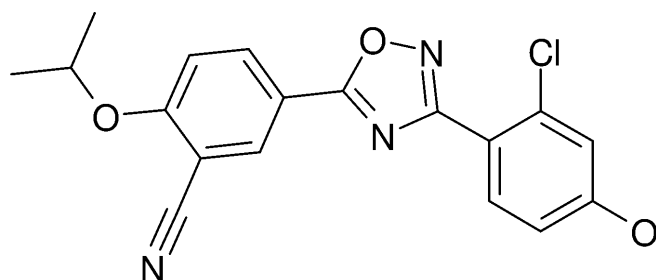
【0 0 8 6】

50

D 1 3 の説明

5 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 1 3)

【化 2 4】



10

5 - (3 - { 2 - クロロ - 4 - [({ [2 - (トリメチルシリル) エチル] オキシ } メチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 1 2) (4 . 0 5 g) の H M P A (8 m L) 中溶液に、T B A F (6 . 5 4 g) を室温で添加した。結果として得られた溶液を 4 0 ℃ に終夜加熱した。反応溶液を水 (1 0 0 m L) 中に注ぎ、酢酸エチル (3 × 4 0 m l) で抽出し、合わせた有機相を水 (3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、5 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 1 3) (2 . 2 g) を淡褐色固形物として得た。δ H (C D C l 3 , 4 0 0 M H z) : 1 . 4 9 (6 H , d) , 4 . 8 1 (1 H , m) , 6 . 9 0 (1 H , d d) , 7 . 0 7 (1 H , d) , 7 . 1 3 (1 H , d) , 7 . 9 5 (1 H , d) , 8 . 3 3 (1 H , d d) , 8 . 4 3 (1 H , d) . M S (E S) : C ₁₈ H ₁₄ C l N ₃ O ₃ の計算値 3 5 5 ; 実測値 3 5 6 . 1 (M + H +) 。

20

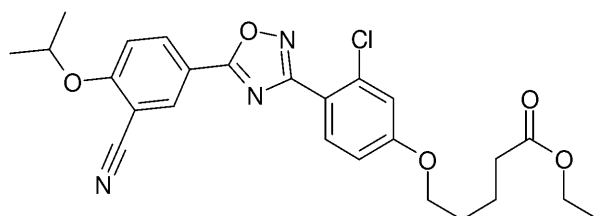
【0 0 8 7】

D 1 4 の説明

5 - { [3 - クロロ - 4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 1 4)

30

【化 2 5】



40

5 - [3 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 1 3) (1 2 0 m g) 、 5 - ブロモペンタン酸エチル (2 1 2 m g) 及び炭酸カリウム (2 3 3 m g) の D M F (3 m L) 中混合物を、6 0 ℃ に終夜加熱した。反応懸濁液を水 (5 m L) 中に注ぎ、酢酸エチル (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、5 - { [3 - クロロ - 4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 1 4) (1 4 0 m g) を淡白色固形物として得た。M S (E S) : C ₂₅ H ₂₆ C l N ₃ O ₅ の計算値 4 8 3 ; 実測値 4 8 4 . 2 (M + H +) 。

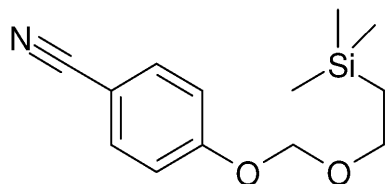
50

【0088】

D 1 5 の説明

4-[({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンズニトリル (D 1 5)

【化 2 6】



10

4-ヒドロキシベンズニトリル (2 g) 及び D I P E A (2.39 g) のジクロロメタン (200 mL) 中溶液に、S E M C l (2.80 g) を 25℃ で滴下して添加した。反応溶液を 2 時間攪拌した。反応溶液を水 (2×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、粗生成物 4-[({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンズニトリル (D 1 5) (4.19 g) を透明油状物として得た。MS (ES): C₁₃H₁₉NO₂Si の計算値 249; 実測値 250.1 (M+H+).

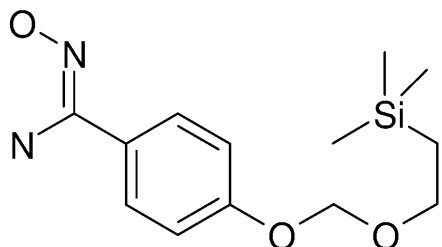
【0089】

D 1 6 の説明

N-ヒドロキシ-4-[({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド (D 1 6)

20

【化 2 7】



30

4-[({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンズニトリル (D 1 5) (4.19 g) 及び N a H C O₃ (9.90 g) の E t O H (150 mL) 中懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.85 g) を添加した。混合物を 2 日間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (150 mL) 中に溶解し、水 (2×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、N-ヒドロキシ-4-[({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド (D 1 6) (4.76 g) を粗生成物として得た。MS (ES): C₁₃H₂₂N₂O₃Si の計算値 282; 実測値 283.2 (M+H+).

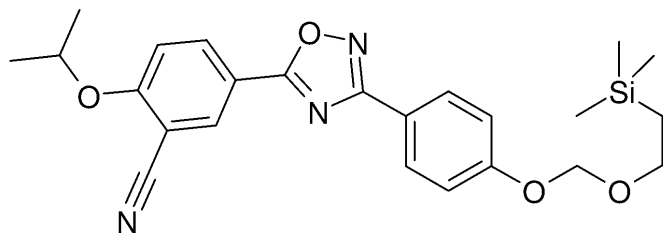
【0090】

D 1 7 の説明

2-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-(3-{4-[({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズニトリル (D 1 7)

40

【化 28】



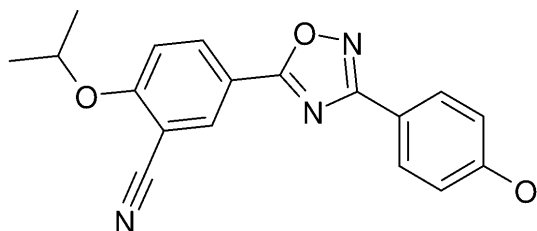
3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]安息香酸(3.46g)のTHF(200mL)中溶液に、EDC(4.85g)、HOBT(3.87g)及び結果として得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に、N-ヒドロキシ-4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド(D16)(4.76g)を添加し、懸濁液を室温でさらに2時間攪拌した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル(150mL)中に溶解し、水(2×20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン(100mL)中の残留物を終夜加熱し還流した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し、2-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-(3-{4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾニトリル(D17)(6.2g)を固形物として得た。 δH (CDCl₃, 400MHz): 0.02(9H, s), 0.98(2H, t), 1.48(6H, d), 3.79(2H, t), 4.80(1H, m), 5.31(2H, s), 7.12(1H, d), 7.16(2H, d), 8.09(2H, d), 8.33(1H, dd), 8.43(1H, d). MS(ES): C₂₄H₂₉N₃O₄Siの計算値451;実測値452.2(M+H+).

【0091】

D18の説明

5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D18)

【化 29】



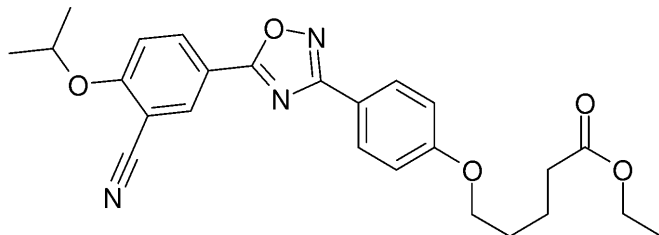
2-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-(3-{4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾニトリル(D17)(6.2g)のHMPA(10mL)中溶液に、TBAF(10.77g)を室温で添加した。結果として得られた溶液を、40℃に終夜加熱した。反応溶液を水(150mL)に注ぎ、酢酸エチル(3×40mL)で抽出し、合わせた有機相を水(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D18)(3.8g)を得た。 δH (DMSO-d₆, 400MHz): 1.37(6H, d), 4.96(1H, m), 6.93(2H, d), 7.53(1H, d), 7.90(2H, d), 8.37(1H, dd), 8.46(1H, d), 10.17(1H, s). MS(ES): C₁₈H₁₅N₃O₃の計算値321;実測値322.2(M+H+).

【0092】

D 19の説明

5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 19)

【化30】



10

5- [3- (4-ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 18) (120 mg)、5-ブロモペンタン酸エチル (234 mg) 及び炭酸カリウム (258 mg) のDMF (3 mL) 中混合物を、60℃に終夜加熱した。反応懸濁液を水 (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、カラムによって精製し、濃縮し、5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 19) (160 mg) を淡白色固形物として得た。 δ H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.28 (3H, t), 1.48 (6H, d), 1.87 (4H, m), 2.42 (2H, t), 4.07 (2H, t), 4.14 (2H, q), 4.80 (1H, m), 7.01 (2H, d), 7.12 (1H, d), 8.08 (2H, d), 8.34 (1H, dd), 8.43 (1H, d). MS (ES) : C₂₅H₂₇N₃O₅ の計算値 449 ; 実測値 450.2 (M+H+).

20

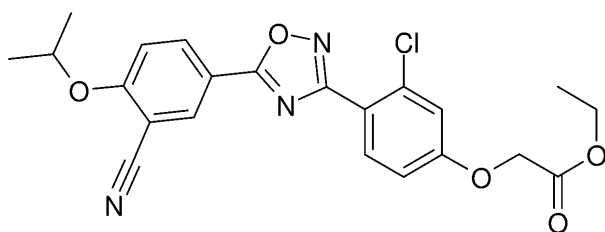
【0093】

D 20の説明

{ [3-クロロ-4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ } 酢酸エチル (D 20)

30

【化31】



40

5- [3- (2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 13) (120 mg)、ブromo酢酸エチル (169 mg) 及び炭酸カリウム (233 mg) のDMF (3 mL) 中混合物を60℃に終夜加熱した。反応懸濁液を水 (5 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、{ [3-クロロ-4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ } 酢酸エチル (D 20) (90 mg) を淡白色固形物として得た。MS (ES) : C₂₂H₂₀ClN₃O₅ の計算値 441 ; 実測値 442.2 (M+H+).

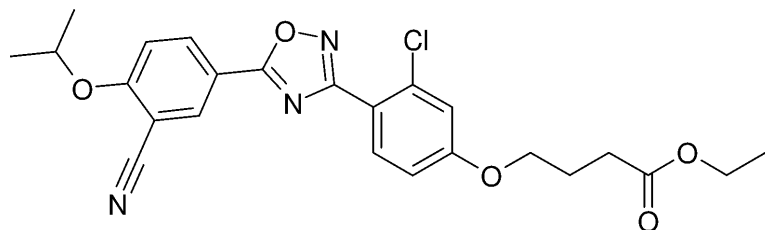
50

【0094】

D 2 1 の説明

4- { [3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ} ブタン酸エチル (D 2 1)

【化 3 2】



10

5- [3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2- [(1-メチルエチル)オキシ] ベンゾニトリル (D 1 3) (120 mg)、エチル 4-ブロモブタノアート (197 mg) 及び炭酸カリウム (233 mg) のアセトン (5 mL) 中混合物を、60℃に終夜加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (20 mL) 中に溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮後、残留物をカラムによって精製し、エチル 4- { [3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ} ブタノアート (D 2 1) (157 mg) を固形物として得た。MS (ES) : C₂₄H₂₄ClN₃O₅ の計算値 469 ; 実測値 470. 2 (M+H⁺) 。

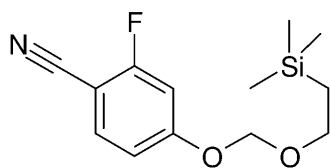
20

【0095】

D 2 2 の説明

2-フルオロ-4- [({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ] ベンゾニトリル (D 2 2)

【化 3 3】



30

2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (2 g) 及び DIPEA (2.07 mL) のジクロロメタン (100 mL) 中溶液に、SEMC1 (2.43 g) を 25℃で滴下して添加した。反応溶液を 2 時間攪拌した。反応溶液を水 (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、透明な油状物として 2-フルオロ-4- [({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ] ベンゾニトリル (D 2 2) (3.90 g) を得た。MS (ES) : C₁₄H₂₁NO₂Si の計算値 263 ; 実測値 264. 2 (M+H⁺) 。

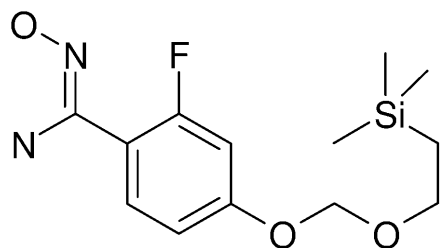
40

【0096】

D 2 3 の説明

2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4- [({ [2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ] ベンゼンカルボキシミドアミド (D 2 3)

【化 3 4】



2-フルオロ-4-〔(〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル)オキシ〕ベンゾニトリル (D 2 2) (3.90 g) 及び NaHCO₃ (8.58 g) の EtOH (200 mL) 中懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.07 g) を添加した。混合物を2日間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) 中で溶解し、水 (2×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-〔(〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル)オキシ〕ベンゼンカルボキシミドアミド (D 2 3) (4.38 g) を粗生成物として得た。MS (ES) : C₁₃H₂₁FN₂O₃Si の計算値 300 ; 実測値 301.2 (M+H)。

10

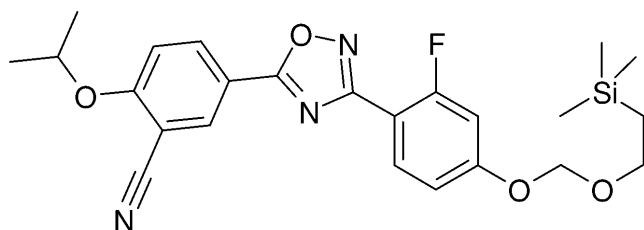
【0097】

D 2 4 の説明

20

5-(3-{2-フルオロ-4-〔(〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル)オキシ〕フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル (D 2 4)

【化 3 5】



30

3-シアノ-4-〔(1-メチルエチル)オキシ〕安息香酸 (2.99 g) の THF (200 mL) 中溶液に、EDC (3.35 g) 及び HOBt (2.68 g) を添加し、結果として得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に、2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-〔(〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル)オキシ〕ベンゼンカルボキシミドアミド (D 2 3) (4.38 g) を添加し、懸濁液を室温でさらに1時間攪拌した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) 中に溶解し、水 (2×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン (100 mL) 中の残留物を終夜加熱し還流した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し、5-(3-{2-フルオロ-4-〔(〔2-(トリメチルシリル)エチル〕オキシ〕メチル)オキシ〕フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル (D 2 4) (5.13 g) を得た。¹H (CDCl₃, 400 MHz) : 0.01 (9H, s), 0.97 (2H, t), 1.47 (6H, d), 3.77 (2H, t), 4.80 (1H, m), 5.28 (2H, s), 6.96 (2H, m), 7.11 (1H, d), 8.06 (1H, m), 8.33 (1H, dd), 8.43 (1H, d). MS (ES) : C₂₄H₂₈FN₃O₄Si の計算値 469 ; 実測値 470.2 (M+H)。

40

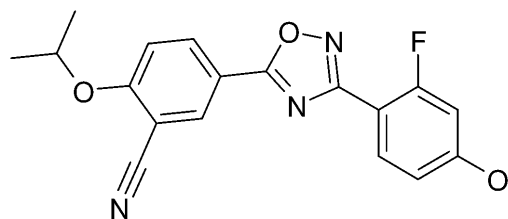
【0098】

D 2 5 の説明

50

5-[3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D25)

【化36】



10

5-(3-{2-フルオロ-4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D24)(5.13g)のHMPA(8mL)中溶液に、TBFAF(8.57g)を室温で添加した。結果として得られた溶液を40℃に2日間加熱した。反応溶液を水(100mL)へ注ぎ、酢酸エチル(3×40mL)で抽出し、合わせた有機相を水(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、5-[3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D25)(1.8g)を固体として得た。 δ H(DMSO-d₆, 400MHz): 1.41(6H, d), 5.00(1H, m), 6.84(2H, m), 7.57(1H, d), 7.97(1H, m), 8.40(1H, dd), 8.50(1H, d), 10.71(1H, s). MS(ES): C₁₈H₁₄FN₃O₃の計算値339; 実測値340.2(M+H+).

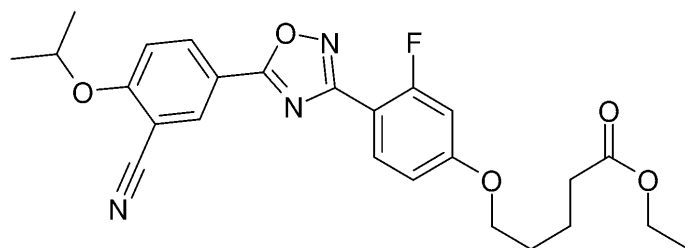
20

【0099】

D26の説明

5-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル]オキシ}ペンタン酸エチル(D26)

【化37】



30

5-[3-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D25)(120mg)、5-ブロモペンタン酸エチル(222mg)及び炭酸カリウム(244mg)のDMF(3mL)中混合物を、60℃に終夜加熱した。反応懸濁液を水(5mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×10mL)で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、カラムによって精製し、5-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル]オキシ}ペンタン酸エチル(D26)(100mg)を淡白色固形物として得た。MS(ES): C₂₅H₂₆FN₃O₅の計算値467; 実測値468.2(M+H+).

40

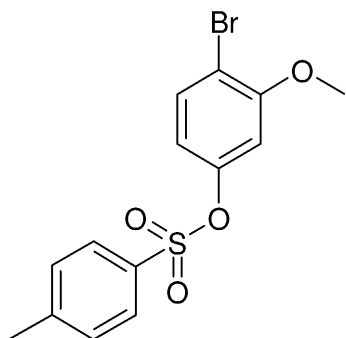
【0100】

D27の説明

4-プロモ-3-(メチルオキシ)フェニル4-メチルベンゼンスルホネート(D27)

50

【化 3 8】



10

4-ブロモ-1,3-ベンゼンジオール (5 g) 及び炭酸カリウム (23.76 g) のアセトン (150 mL) 中懸濁液に、TsCl (5.55 g) を室温で添加した。結果として得られた懸濁液を終夜加熱し還流した。MeI (3.31 mL) を添加し、反応物混合物を再び終夜還流した。無機沈殿物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェニル4-メチルベンゼンスルホネート (D27) (5.3 g) を透明な油状物として得た。δH (CDCl₃, 400 MHz): 2.44 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.38 (1H, dd), 6.58 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.38 (1H, d), 7.70 (2H, d). MS (ES): C₁₄H₁₃BrO₄S の計算値 356; 実測値 357.0 (M+H+).

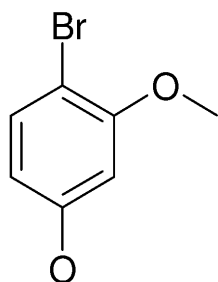
20

【0101】

D28の説明

4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェノール (D28)

【化 3 9】



30

4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェニル4-メチルベンゼンスルホネート (D27) (5.3 g) のメタノール (100 mL) 中溶液に、NaOH (30 mL、2 M 水性) を添加した。結果として得られた溶液を 1.0 時間加熱し還流した。メタノールを真空中で除去し、残留物を DCM (3×50 mL) で抽出し、2 M の水性 HCl で pH = 4-5 に酸性化した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェノール (D28) (2.93 g) を得た。δH (CDCl₃, 400 MHz): 3.86 (3H, s), 6.32 (1H, dd), 6.45 (1H, d), 7.34 (1H, d). MS (ES): C₇H₇BrO₂ の計算値 202; 実測値 203.0 (M+H+).

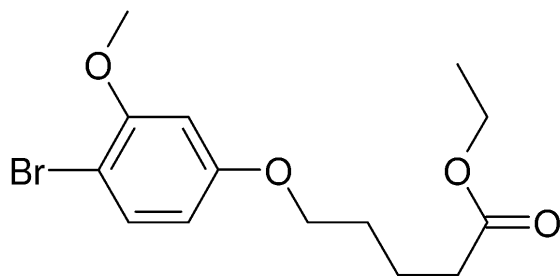
40

【0102】

D29の説明

5- { [4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D29)

【化 4 0】



4-ブロモ-3-(メチルオキシ)フェノール (D 2 8) (3 0 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 m L) 中溶液に、5-ブロモペンタン酸エチル (0. 7 1 0 m L) 及び炭酸カリウム (1 0 2 1 m g) を添加した。結果として得られた懸濁液を 4 5 °C に終夜加熱した。反応懸濁液を水 (5 m L) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、エチル 5- { [4-ブロモ-3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタノアート (D 2 9) (3 7 0 m g) を透明油状物として得た。MS (ES) : C₁₄ H₁₉ B r O₄ の計算値 3 3 0 ; 実測値 3 3 1. 1 (M+H⁺)。

10

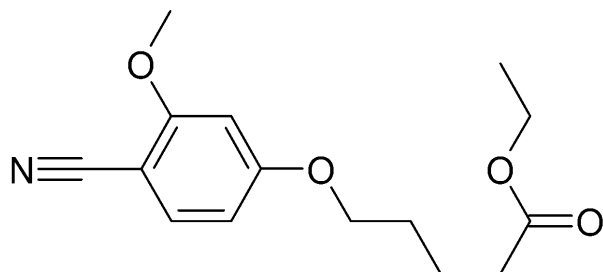
【0 1 0 3】

D 3 0 の説明

5- { [4-シアノ-3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 3 0)

20

【化 4 1】



5- { [4-ブロモ-3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 2 9) の N, N-ジメチルアセトアミド (3 m L) 中溶液に、d p p f (0. 0 2 5 g)、Pd 2 d b a 3 (0. 0 2 0 g) 及びジシアノ亜鉛 (0. 0 7 9 g) を添加した。反応溶液をマイクロ波で処理した (1 7 0 °C、0. 5 時間)。反応溶液を酢酸エチル (1 0 0 m L) 中に注ぎ、水及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムによって精製し、5- { [4-シアノ-3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 3 0) (0. 2 g) を褐色の油状物として得た。δ H (C D C l 3, 4 0 0 M H z) : 1. 2 5 (3 H, t), 1. 8 3 (4 H, m), 2. 3 8 (2 H, m), 3. 8 9 (3 H, s), 4. 0 1 (2 H, m), 4. 1 3 (2 H, q), 6. 4 4 (1 H, d), 6. 4 8 (1 H, d d), 7. 4 5 (1 H, d). MS (ES) : C₁₅ H₁₉ N O₄ の計算値 2 7 7 ; 実測値 2 7 8. 2 (M+H⁺)。

30

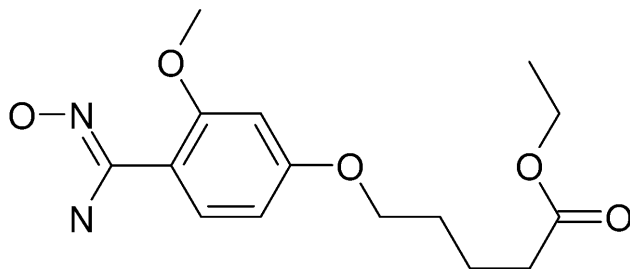
40

【0 1 0 4】

D 3 1 の説明

5- { [4- [(Z) - (ヒドロキシアミノ基) (イミノ) メチル] - 3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 3 1)

【化 4 2】



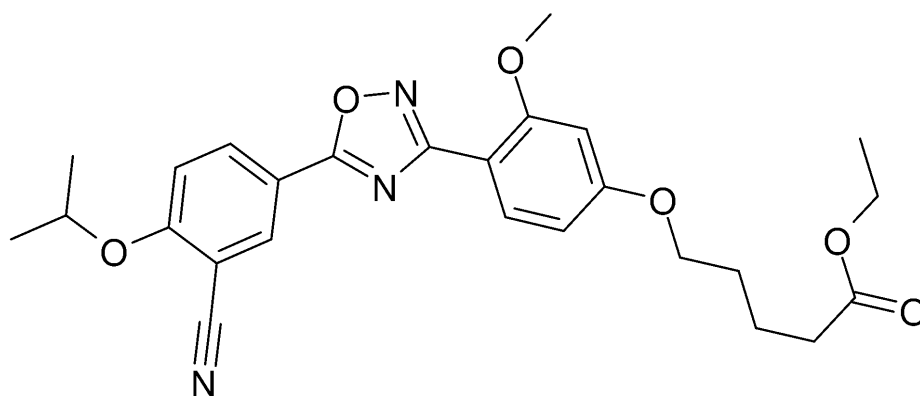
5- { [4-シアノ-3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D 30) (0.2 g) 及び NaHCO_3 (788 mg) の EtOH (50 mL) 中懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (501 mg) を添加した。混合物を2日間還流した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (150 mL) 中に溶解し、水 (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、エチル5- { [4- [(Z)-(ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル] -3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタノアート] (D 31) (170 mg) を粗生成物として得た。MS (ES) : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ の計算値 310 ; 実測値 311.2 (M+H+)。

【0105】

D 32 の説明

5- { [4-(5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D 32)

【化 4 3】



3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] 安息香酸 (112 mg) の THF (20 mL) 中溶液に、EDC (126 mg) 及び HOBt (101 mg) を添加し、結果として得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に、エチル5- { [4- [(Z)-(ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル] -3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタノアート] (D 31) (170 mg) を添加し、懸濁液を室温でさらに2時間攪拌した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (150 mL) 中で溶解し、水 (2×15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン (50 mL) 中の残留物を、5時間加熱し還流した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し、5- { [4-(5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-(メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D 32) (200 mg) を得た。MS (ES) : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ の計算値 479 ; 実測値 480.3 (M+H+)。

【0106】

D 33 の説明

4-ヒドロキシ-2-メチルベンズニトリル (D 33)

10

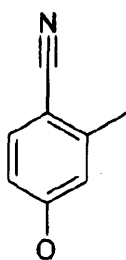
20

30

40

50

【化 4 4】



10

2-メチル-4-(メチルオキシ)ベンゾニトリル(7 g)の無水DCM(100 mL)中溶液に、BBr₃(51.5 g)を-78℃で滴下して添加した。結果として得られた混合物を室温に温め24時間攪拌した。LCMSが反応完了を示した。水を徐々に滴下して添加し、反応をクエンチした。混合物をEA(3×100 mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、5.4 gの4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル(D33)を白色固形物として得た。 δ H(DMSO-d₆, 400 MHz): 2.45(3H, s), 6.67(1H, d), 6.69(1H, d), 7.51(1H, d), 10.43(1H, s). MS(ES): C₈H₇NOの計算値133; 実測値134.1(M+H+).

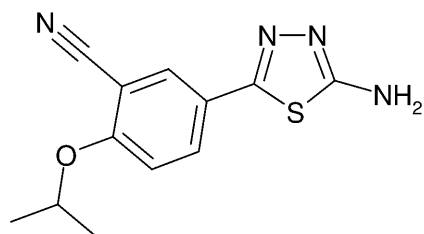
20

【0107】

D34の説明

5-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D34)

【化 4 5】



30

3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]安息香酸(2 g)及びヒドラジンカルボチオアミド(1.332 g)の混合物に、POCl₃(20 mL)を添加した。反応混合物を90℃で3時間攪拌した。反応物を冷却した後、混合物を濃縮しPOCl₃を除去した。残留物を酢酸エチル(100 mL)及び水(100 mL)間で分配した。有機相を水(50 mL)、2 Mの水酸化ナトリウム溶液(50 mL)及び飽和塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させ、粗生成物5-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D34)(2 g)を得た。MS(ES): C₁₂H₁₂N₄OSの計算値260; 実測値261.1(M+H+).

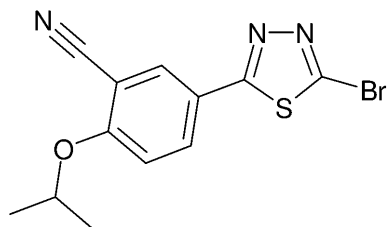
40

【0108】

D35の説明

5-(5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D35)

【化 4 6】



5-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D34)(800mg)及び臭化銅(II)(1373mg)のアセトニトリル(10mL)中懸濁液に、亜硝酸1,1-ジメチルエチル(0.737mL)を添加した。反応混合物を20℃で1.5時間攪拌した。水性HCl(2M)で反応をクエンチし、混合物を酢酸エチル(50mL)及び水(25mL)間で分配した。有機相を水(25mL)及び飽和塩水(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、5-(5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D35)(800mg)を得た。MS(ES):C₁₂H₁₀BrN₃OSの計算値323;実測値324.0(M+H)。

10

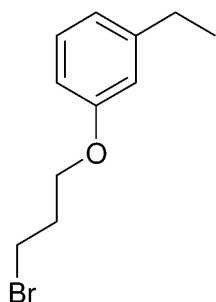
【0109】

D36の説明

20

1-[(3-ブロモプロピル)オキシ]-3-エチルベンゼン(D36)

【化 4 7】



30

3-エチルフェノール(5g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(60mL)中溶液に、1,3-ジブロモプロパン(41.5mL)及び炭酸カリウム(11.31g)を添加した。結果として得られた混合物を、60℃に終夜加熱した。DMFを真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(2x20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、1-[(3-ブロモプロピル)オキシ]-3-エチルベンゼン(D36)(6.88g)を油状物として得た。 δ H(CDC₁₃,400MHz):1.17(3H,m),2.24(2H,m),2.55(2H,q),3.53(2H,t),4.02(2H,t),6.69(3H,m),7.12(1H,t)。

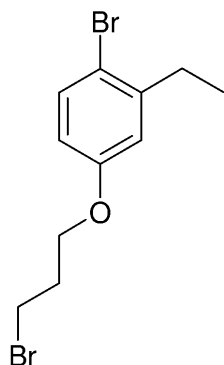
40

【0110】

D37の説明

4-ブロモ-3-エチルフェニル3-ブロモプロピルエーテル(D37)

【化 4 8】



10

3-ブロモプロピル 3-エチルフェニルエーテル (D 3 6) (6.88 g) のアセトニトリル (50 mL) 中溶液に、NBS (5.29 g) を氷水冷却下で少しずつ添加した。添加後、反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、結果として得られた溶液を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、4-ブロモ-3-エチルフェニル 3-ブロモプロピルエーテル (D 3 7) (5.3 g) を油状物として得た。 δ H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.23 (3H, t), 2.32 (2H, m), 2.72 (2H, q), 3.61 (2H, t), 4.08 (2H, t), 6.63 (1H, dd), 6.81 (1H, d), 7.41 (1H, d)。

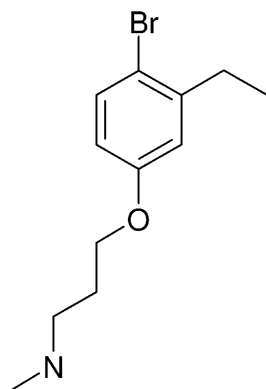
20

【0 1 1 1】

D 3 8 の説明

3-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル) オキシ] -N-メチル-1-プロパンアミン (D 3 8)

【化 4 9】



30

4-ブロモ-3-エチルフェニル 3-ブロモプロピルエーテル (D 3 7) (2 g) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (6.01 g) 及びメチルアミン塩酸塩 (2.097 g) を添加した。反応混合物を封管中で 60 °C で終夜攪拌した。THF を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (100 mL) 中で溶解し、水 (2 * 10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、3-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル) オキシ] -N-メチル-1-プロパンアミン (D 3 8) (1.8 g) を得た。MS (ES) : C₁₂H₁₈BrNO の計算値 271 ; 実測値 272.1 (M+H⁺)。

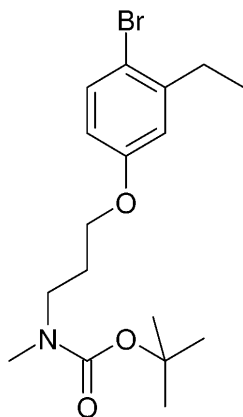
40

【0 1 1 2】

D 3 9 の説明

{3-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル) オキシ] プロピル} メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 3 9)

【化 5 0】



10

3-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル)オキシ]-N-メチル-1-プロパンアミン(1.8 g)のテトラヒドロフラン(THF)(20 mL)中溶液に、Et₃N(4.61 mL)、DMAP(0.040 g)及びBoc₂O(1.843 mL)を添加した。反応物を4時間室温で撹拌した。水(30 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、{3-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル)オキシ]プロピル}メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(D39)(1.6 g)を油状物として得た。MS(ES): C₁₇H₂₆BrNO₃の計算値371; 実測値394.1(M+N⁺)。

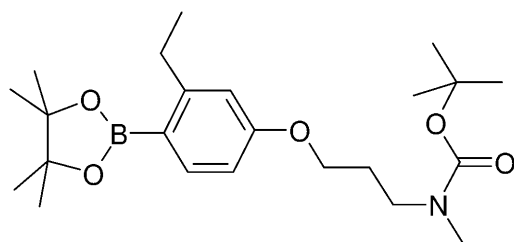
20

【0113】

D40の説明

(3-{[3-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}プロピル)メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(D40)

【化 5 1】



30

{3-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル)オキシ]プロピル}メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(D39)(1.6 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(20 mL)中溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(1.637 g)、酢酸カリウム(1.476 g)及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(0.351 g)を添加した。反応溶液を脱気し、80℃に窒素下に終夜加熱した。反応物の冷却後、DMFを真空中で除去した。残留物を酢酸エチル(100 mL)中に溶解し、ろ過し、水(2×15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し油状物として(3-{[3-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}プロピル)メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル(D40)(1.9 g)を得た。 δ H(CDC₁₃, 600 MHz): 1.20(3H, t), 1.35(12H, s), 1.45(9H, s), 2.02(2H, sbr), 2.91(5H, m), 3.43(2H, t), 4.01(2H, s), 6.72(2H, m), 7.74(1H, d)。

40

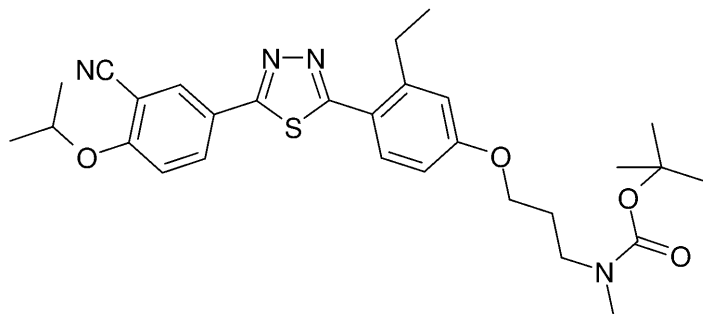
50

【0114】

D41の説明

(3- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル (D41)

【化52】



10

(3- { [3-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル (D40) (100 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 及び水 (0.750 mL) 中溶液に5- (5-ブromo-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D35) (77 mg)、リン酸三カリウム (127 mg) 及びPd (Ph₃P)₄ (27.6 mg) を窒素下に添加した。反応容器を密封しマイクロ波で120℃で15分間加熱した。反応物を冷却した後、この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (2×5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し油状物として(3- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸1, 1-ジメチルエチル (D41) (128 mg) を得た。MS (ES): C₂₉H₃₆N₄O₄Sの計算値536; 実測値537.3 (M+H+).

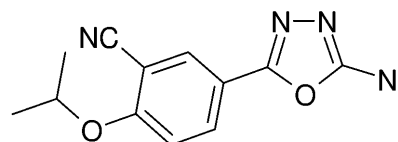
20

【0115】

D42の説明

5- (5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D42)

【化53】



40

3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] 安息香酸の塩化ホスホリル (10 mL) 中懸濁液に、ヒドラジンカルボキサミド塩酸塩 (1.630 g) を添加した。反応混合物を90℃で3時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で除去した。残留物を氷へ注意深く注ぎ、2 MのNaOHでpH=7に中和した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し真空中で蒸発させ粗生成物5- (5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D42) (1.93 g) を得た。粗生成物を次のステップに直接使用した。

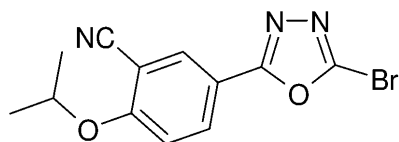
【0116】

D43の説明

50

5- (5-ブロモ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 4 3)

【化 5 4】



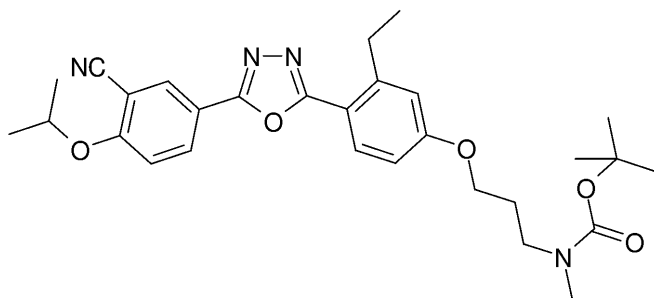
5- (5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 4 2) (1. 9 3 g) 及び臭化銅 (I I) (3. 5 3 g) のアセトニトリル (1 0 0 m L) 中混合物に、亜硝酸 1, 1-ジメチルエチル (1. 8 9 5 m L) を、室温で一度に添加した。反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を E t O A c (2 0 m L) で希釈し、1 M の H C l (1 0 m L) を添加した。有機層を水及び飽和 N a H C O 3 で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空中で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し 5- (5-ブロモ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 4 3) (1. 1 g) を得た。M S (E S) : C₁₂ H₁₀ B r N₃ O₂ の計算値 3 0 7 ; 実測値 3 0 8 . 0 (M + H⁺) 。

【0 1 1 7】

D 4 4 の説明

(3- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 4 4)

【化 5 5】



(3- { [3-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 4 0) (1 0 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (D M F) (3 m L) 及び水 (0. 7 5 0 m L) 中溶液に、5- (5-ブロモ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 4 3) (7 3 . 5 m g) 、リン酸三カリウム (1 2 7 m g) 及び P d (P h₃ P)₄ (2 7 . 6 m g) を窒素下に添加した。反応容器を密封しマイクロ波で 1 2 0 °C で 1 5 分間加熱した。反応物を冷却した後、この混合物を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、水 (2 * 5 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し油状物として (3- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 4 4) (8 0 m g) を得た。M S (E S) : C₂₉ H₃₆ N₄ O₅ の計算値 5 2 0 ; 実測値 5 4 3 . 3 (M + N a⁺) 。

【0 1 1 8】

D 4 5 の説明

4- [(3-エチルフェニル) オキシ] ブタン酸エチル (D 4 5)

10

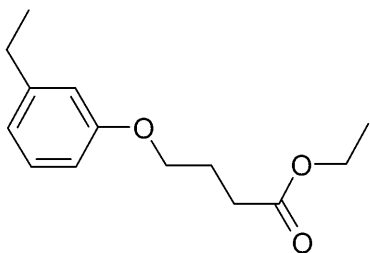
20

30

40

50

【化 5 6】



3-エチルフェノール (5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (70 mL) 中溶液に炭酸カリウム (7.35 g) 及び 4-ブロモブタン酸エチル (8.38 g) を添加した。反応溶液を 80 °C で終夜撹拌した。反応溶液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (3 × 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し粗生成物として 4-[(3-エチルフェニル)オキシ]ブタン酸エチル (D 4 5) (9.67 g) を得た。MS (ES) : C₁₄H₂₀O₃ の計算値 236 ; 実測値 237.2 (M+Na+)。

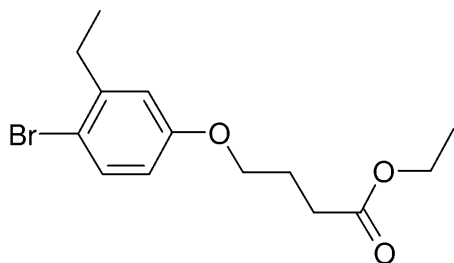
10

【0119】

D 4 6 の説明

4-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル)オキシ]ブタン酸エチル (D 4 6)

【化 5 7】



20

4-[(3-エチルフェニル)オキシ]ブタン酸エチル (D 4 5) (9.7 g) のアセトニトリル (60 mL) 中溶液に、NBS (7.7 g) を氷水冷却下に添加した。添加後、反応溶液を室温に暖め、1 時間撹拌した。反応溶液を水 (50 mL) へ注ぎ、酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出して、合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗生成物として 4-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル)オキシ]ブタン酸エチル (D 4 6) (7.8 g) を得た。 δ H (CDCl₃, 400 MHz) : 1.25 (6 H, m), 2.10 (2 H, m), 2.51 (2 H, t), 2.71 (2 H, q), 3.98 (2 H, t), 4.15 (2 H, q), 6.61 (1 H, dd), 6.78 (1 H, d), 7.39 (1 H, d)。

30

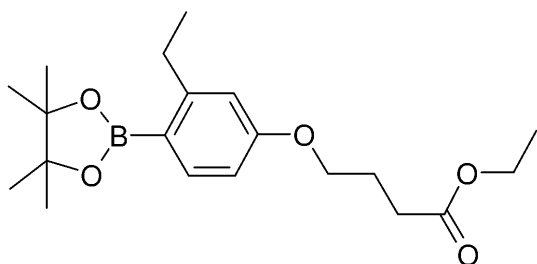
【0120】

D 4 7 の説明

4-{[3-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}ブタン酸エチル (D 4 7)

40

【化 5 8】



4-[(4-ブロモ-3-エチルフェニル)オキシ]ブタン酸エチル (D 4 6) (7.

50

8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (70 mL) 中溶液に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロラン (9.43 g)、酢酸カリウム (8.50 g) 及び PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (2.021 g) を添加した。結果として得られた混合物を脱気し窒素下に 80 °C に終夜加熱した。反応物の冷却後、DMF を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (100 mL) 中に溶解し、水 (2 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、無色の油状物として 4- { [3-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D47) (7 g) を得た。δH (CDCl₃, 400 MHz) : 1.18 (3H, m), 1.26 (3H, m), 1.33 (12H, s), 2.11 (2H, m), 2.52 (2H, t), 2.89 (2H, q), 4.03 (2H, t), 4.15 (2H, q), 6.71 (2H, m), 7.72 (1H, d)。

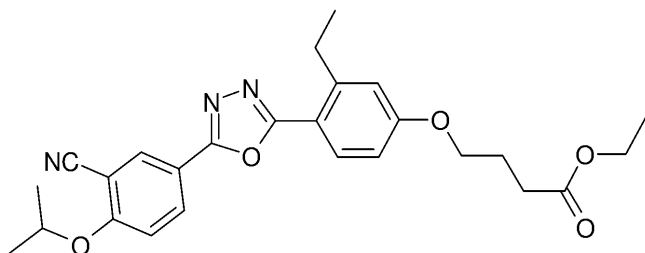
10

【0121】

D48 の説明

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D48)

【化59】



20

4- { [3-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D47) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 及び水 (0.750 mL) 中溶液に、5- (5-ブromo-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンズニトリル (D43) (85 mg)、リン酸三カリウム (146 mg) 及び Pd(Ph₃P)₄ (31.9 mg) を、窒素下に添加した。反応容器を密封しマイクロ波で 120 °C で 15 分間加熱した。反応物を冷却した後、この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (2 × 5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し 4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D48) (128 mg) を得た。MS (ES) : C₂₆H₂₉N₃O₅ の計算値 463 ; 実測値 464.3 (M+H⁺)。

30

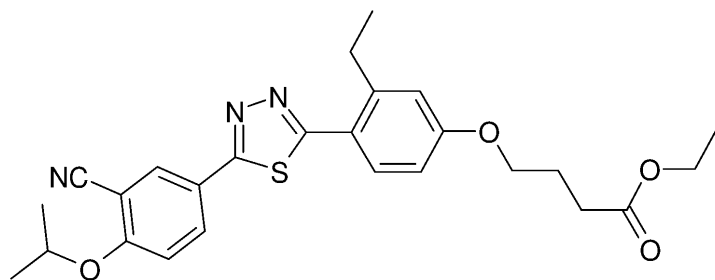
【0122】

D49 の説明

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D49)

40

【化 6 0】



10

4-{{[3-ethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)phenyl]oxy}butanoic acid ethyl ester (D47) (100 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (DME) (3 mL) 及び水 (0.750 mL) 中溶液に、5-(5-プロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D35) (89 mg)、Cs₂CO₃ (270 mg) 及び PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (22.54 mg) を、窒素下に添加した。反応容器を密封しマイクロ波で 120℃ で 30 分間加熱した。反応物を冷却した後、この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (2×5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し 4-{{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}butanoic acid ethyl ester (D49) (50 mg) を得た。MS (ES) : C₂₆H₂₉N₃O₄S の計算値 479 ; 実測値 480.2 (M+H⁺)。

20

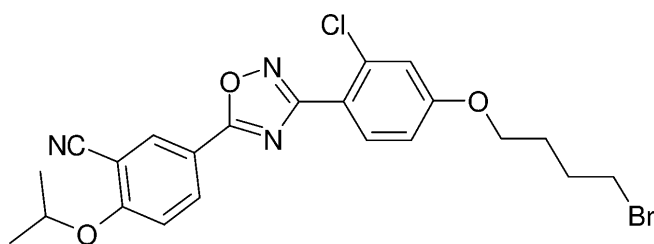
【0123】

D50の説明

5-(3-{4-[(4-プロモブチル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D50)

【化 6 1】

30



5-[3-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-[(1-methylethyl)oxy]benzonitrile (D13) (500 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中溶液に炭酸カリウム (971 mg) 及び 1,4-ジブロモブタン (3.33 mL) を添加した。結果として得られた溶液を、60℃ で終夜攪拌した。反応物を冷却した後、酢酸エチル (20 mL) を反応溶液に添加し、水 (2×7 mL) で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗生成物として 5-(3-{4-[(4-プロモブチル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D50) (690 mg) を得た。MS (ES) : C₂₂H₂₁BrClN₃O₃ の計算値 489 ; 実測値 490.1 (M+H⁺)。

40

【0124】

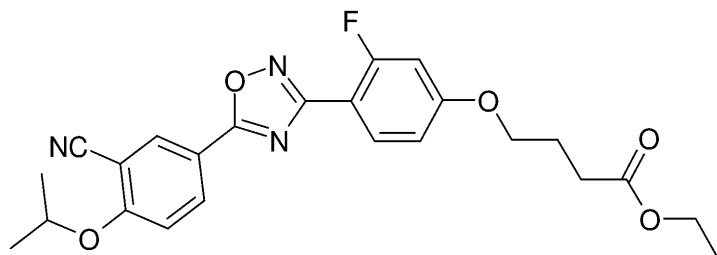
D51の説明

4-{{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}butanoic acid ethyl ester (D49) (50 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (DME) (3 mL) 及び水 (0.750 mL) 中溶液に、5-(5-プロモ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D35) (89 mg)、Cs₂CO₃ (270 mg) 及び PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (22.54 mg) を、窒素下に添加した。反応容器を密封しマイクロ波で 120℃ で 30 分間加熱した。反応物を冷却した後、この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (2×5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し 4-{{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}butanoic acid ethyl ester (D49) (50 mg) を得た。MS (ES) : C₂₆H₂₉N₃O₄S の計算値 479 ; 実測値 480.2 (M+H⁺)。

50

， 2， 4－オキサジアゾール－3－イル）－3－フルオロフェニル〕オキシ} ブタン酸エチル（D 5 1）

【化 6 2】



10

5－〔3－（2－フルオロ－4－ヒドロキシフェニル）－1， 2， 4－オキサジアゾール－5－イル〕－2－〔（1－メチルエチル）オキシ〕ベンゾニトリル（D 2 5）（1 0 0 m g）のN， N－ジメチルホルムアミド（DMF）（2 m L）中溶液に炭酸カリウム（6 1． 1 m g）及び4－プロモブタン酸エチル（6 3． 2 m g）を添加した。結果として得られた溶液を6 0℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル（2 0 m L）で希釈し、水（2＊8 m L）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として4－〔4－（5－〔3－シアノ－4－〔（1－メチルエチル）オキシ〕フェニル〕－1， 2， 4－オキサジアゾール－3－イル）－3－フルオロフェニル〕オキシ} ブタン酸エチル（D 5 1）（1 2 0 m g）を得た。MS（ES）：C₂₄H₂₄FN₃O₅の計算値4 5 3；実測値4 5 4． 2（M+H+）。

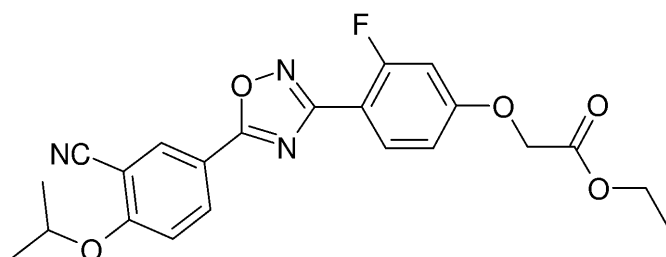
20

【0 1 2 5】

D 5 2の説明

{〔4－（5－〔3－シアノ－4－〔（1－メチルエチル）オキシ〕フェニル〕－1， 2， 4－オキサジアゾール－3－イル）－3－フルオロフェニル〕オキシ}酢酸エチル（D 5 2）

【化 6 3】



30

5－〔3－（2－フルオロ－4－ヒドロキシフェニル）－1， 2， 4－オキサジアゾール－5－イル〕－2－〔（1－メチルエチル）オキシ〕ベンゾニトリル（D 2 5）（1 0 0 m g）のN， N－ジメチルホルムアミド（DMF）（2 m L）中溶液に炭酸カリウム（6 1． 1 m g）及びプロモ酢酸エチル（5 4． 1 m g）を添加した。結果として得られた溶液を6 0℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル（2 0 m L）で希釈し、水（2＊8 m L）で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮し、粗生成物として{〔4－（5－〔3－シアノ－4－〔（1－メチルエチル）オキシ〕フェニル〕－1， 2， 4－オキサジアゾール－3－イル）－3－フルオロフェニル〕オキシ}酢酸エチル（D 5 2）（1 2 0 m g）を得た。MS（ES）：C₂₂H₂₀FN₃O₅の計算値4 2 5；実測値4 2 6． 2（M+H+）。

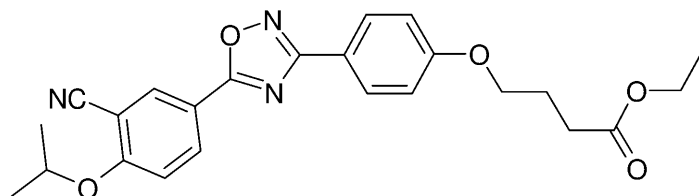
40

【0 1 2 6】

D 5 3の説明

4－{〔4－（5－〔3－シアノ－4－〔（1－メチルエチル）オキシ〕フェニル〕－1， 2， 4－オキサジアゾール－3－イル）フェニル〕オキシ}ブタン酸エチル（D 5 3）

【化 6 4】



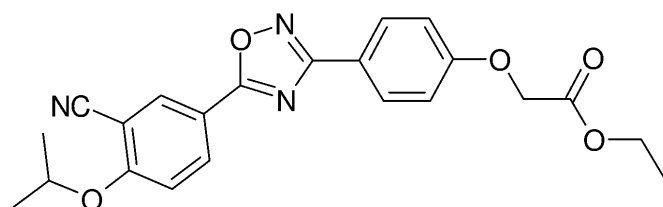
5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D18)(80mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に、炭酸カリウム(51.6mg)及び4-ブロモブタン酸エチル(53.4mg)を添加した。反応溶液を60℃で2日間加熱した。反応溶液に酢酸エチル(30mL)を添加し、水(2×8mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、褐色の油状物として4-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}ブタン酸エチル(D53)(108mg)を得た。MS(ES):C₂₄H₂₅N₃O₅の計算値435;実測値436.2(M+H+)。

【0127】

D54の説明

{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}酢酸エチル(D54)

【化 6 5】



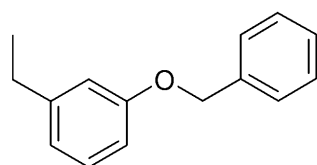
5-[3-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D18)(80mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に炭酸カリウム(51.6mg)及びブromo酢酸エチル(45.7mg)を添加した。結果として得られた溶液を60℃で2日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30mL)を添加し、水(2×5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、白色固体として{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}酢酸エチル(D54)(80mg)を得た。MS(ES):C₂₂H₂₁N₃O₅の計算値407;実測値408.1(M+H+)。

【0128】

D55の説明

1-エチル-3-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゼン(D55)

【化 6 6】



3-エチルフェノール(13.23mL)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(150mL)中溶液に、炭酸カリウム(23.08g)及び塩化ベンジル(13.06mL)を添加した。反応溶液を50℃に2日間加熱した。反応物を冷却した後、混合物を水(200mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有

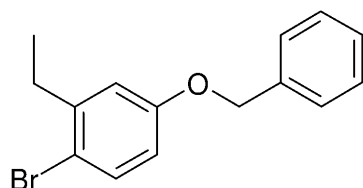
機相を水（3＊50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥して、濃縮し、褐色の油状物として1-エチル-3-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゼン（D55）（26.5 g）を得た。

【0129】

D56の説明

1-ブロモ-2-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゼン（D56）

【化67】



10

1-エチル-3-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゼン（D55）（28.4 g）のアセトニトリル（250 mL）中の液に、氷水冷却下に1時間で分割してNBS（24.05 g）を添加し、温度を20-25℃の間で制御した。反応溶液を20℃で1時間攪拌した。アセトニトリルを真空中で除去し、残留物に水（200 mL）を添加し、酢酸エチル（3＊120 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（3＊50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、褐色の油状物として1-ブロモ-2-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゼン（D56）（40.5 g）を得た。 δH （CDCl₃, 400 MHz）：1.25（3H, t）, 2.75（2H, m）, 5.06（2H, s）, 6.72（1H, dd）, 6.91（1H, d）, 7.35（1H, m）, 7.43（5H, m）。

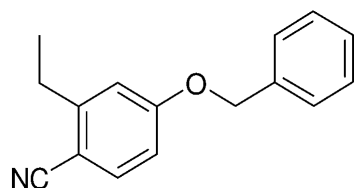
20

【0130】

D57の説明

2-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル（D57）

【化68】



30

1-ブロモ-2-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゼン（D56）（40.5 g）のN,N-ジメチルアセトアミド（DMA）（150 mL）中溶液に、DPPF（3.08 g）、Pd2(dba)₃（2.55 g）及びジシアノ亜鉛（11.43 g）を添加した。反応懸濁液を150℃に4時間加熱した。反応物を冷却した後、溶液をろ過した。ろ液に水（150 mL）を添加し、酢酸エチル（3＊120 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（3＊50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、褐色の油状物として2-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル（D57）（25.2 g）を得た。MS（ES）：C₁₆H₁₅NOの計算値237；実測値238.2（M+H⁺）。

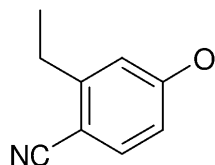
40

【0131】

D58の説明

2-エチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル（D58）

【化 6 9】



2-エチル-4-[(フェニルメチル)オキシ]ベンゾニトリル(D57)(25.2 g)のメタノール(200 mL)中溶液に、Pd/C(2.260 g)を添加した。反応混合物を水素風船の下に室温で2日間攪拌した。ろ過後、ろ液を濃縮し2-エチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル(D58)(15.4 g)を得た。MS(ES): C₉H₉NOの計算値147;実測値148.2(M+H+)。

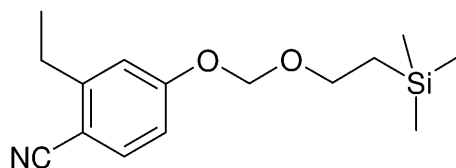
10

【0132】

D59の説明

2-エチル-4-[({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゾニトリル(D59)

【化 7 0】



20

2-エチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル(D58)(15.87 g)のジクロロメタン(DCM)(300 mL)中溶液にHunig塩基(28.2 mL)、続いてSEMCL(21.04 mL)を氷水冷却の下で滴下して添加した。添加の後、反応溶液を室温に暖めた。反応溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥して、濃縮し2-エチル-4-[({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゾニトリル(D59)(29.9 g)を得た。MS(ES): C₁₅H₂₃NO₂Siの計算値277;実測値278.2(M+H+)。

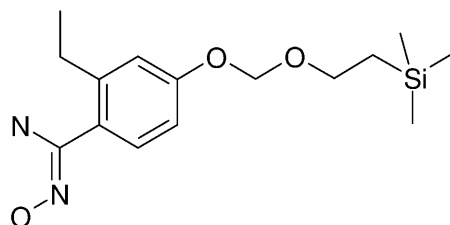
30

【0133】

D60の説明

2-エチル-N-ヒドロキシ-4-[({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド(D60)

【化 7 1】



40

2-エチル-4-[({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゾニトリル(D59)(30 g)のエタノール(200 mL)中溶液に重炭酸ナトリウム(118 g)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(75 g)を添加した。反応混合物を77℃で2日間攪拌した。ろ過後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル(200 mL)中に溶解し、水(3×20 mL)で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、2-エチル-N-ヒドロキシ-4-[({[2-(トリメチルシリル)エチル]オキシ}メチル)オキシ]ベンゼンカルボキシミドアミド(D60)(37.2 g)を得た。MS(ES): C₁₅H₂₆N₂O₃Siの計算値310;実測値311.3(M+H+)。

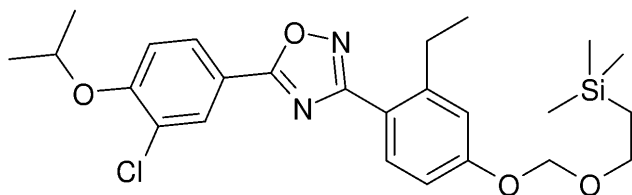
50

【0134】

D61の説明

5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -3- {2-エチル-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D61)

【化72】



10

3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] 安息香酸 (7.72 g) のテトラヒドロフラン (THF) (200 mL) 中溶液に、HOBt (7.16 g) 及びEDC (8.96 g) を添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に、2-エチル-N-ヒドロキシ-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] ベンゼンカルボキシミドアミド (D60) (18.6 g) を添加した。反応溶液を室温でさらに2時間攪拌した。THFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) 中に溶解し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン (100 mL) 中の残留物を110℃に5時間加熱した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -3- {2-エチル-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D61) (8.6 g) を得た。 δ H (CDCl₃, 600 MHz) : 0.01 (9H, s), 0.96 (2H, t), 1.27 (3H, t), 1.43 (6H, d), 3.03 (2H, q), 3.77 (2H, t), 4.69 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.99 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 8.21 (1H, d). MS (ES) : C₂₅H₃₃ClN₂O₄Si の計算値488; 実測値489.2 (M+H⁺)。

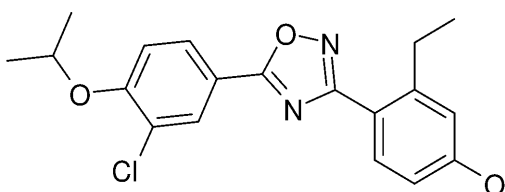
20

【0135】

D62の説明

4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェノール (D62)

【化73】



40

5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -3- {2-エチル-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D61) (8.6 g) のHMPA (15 mL) 中溶液に、TBAF (13.79 g) を添加した。反応溶液を40℃に2日間加熱した。反応溶液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (3×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し褐色の油状物として4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェノール (D62) (4 g) を得た。 δ H (CDCl₃, 600 MHz) : 1.23 (3H, t), 1.41 (6H, d), 2.99 (2H, q), 4.67 (1H, m), 5.62 (1H, sbr), 6.75 (1H,

50

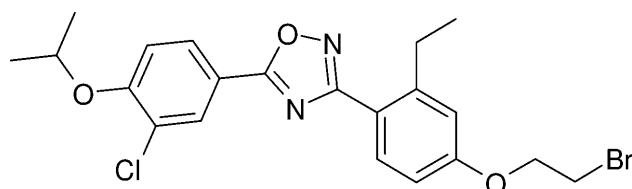
dd), 6.80 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 8.19 (1H, d). MS (ES): $C_{19}H_{19}ClN_2O_3$ の計算値 358; 実測値 359.1 (M+H+).

【0136】

D 6 3 の説明

3- {4- [(2-ブロモエチル) オキシ] -2-エチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 6 3)

【化 7 4】



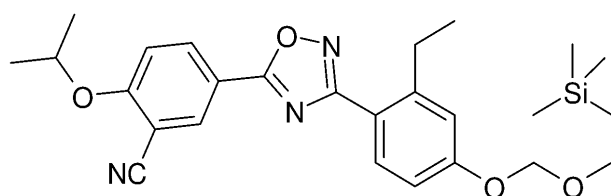
4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェノール (D 6 2) (130 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中溶液に炭酸カリウム (150 mg) 及び 1, 2-ジブロモエタン (0.625 mL) を添加した。結果として得られた溶液を、60℃で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (3×5 mL) で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して淡白色固体として 3- {4- [(2-ブロモエチル) オキシ] -2-エチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 6 3) (120 mg) を得た。MS (ES): $C_{21}H_{22}BrClN_2O_3$ の計算値 464; 実測値 465.1 (M+H+).

【0137】

D 6 4 の説明

5- (3- {2-エチル-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 6 4)

【化 7 5】



3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] 安息香酸 (8.11 g) のテトラヒドロフラン (THF) (120 mL) 中溶液に、HOBt (7.16 g) 及び EDC (8.96 g) を添加した。反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に、2-エチル-N-ヒドロキシ-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] ベンゼンカルボキシミドアミド (D 6 0) (18.6 g) を添加した。反応溶液を室温でさらに 2 時間攪拌した。THF を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (200 mL) 中に溶解し、水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン (100 mL) 中の残留物を 110℃に 5 時間加熱した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し 5- (3- {2-エチル-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 6 4) (7.3 g) を得た。 δH (CDCl₃, 600 MHz): 0.01 (9H, s), 0.96 (2H, t), 1.26 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.03 (2H,

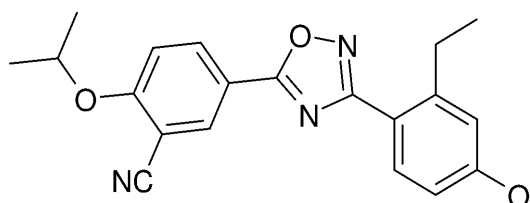
q), 3.77 (2H, t), 4.77 (1H, m), 5.27 (2H, s), 7.00 (2H, m), 7.09 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.39 (1H, d). MS (ES): $C_{26}H_{33}N_3O_4Si$ の計算値 479; 実測値 480.3 (M+H+).

【0138】

D65の説明

5-[3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D65)

【化76】



10

5-(3-{2-エチル-4-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D64)(7.3g)のHMPA(15mL)中溶液に、TBAF(11.94g)を添加した。反応溶液を40℃に2日間加熱した。反応溶液を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(3*20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し淡白色固体として5-[3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D65)(3.72g)を得た。 δH (CDCl₃, 600MHz): 1.25 (3H, t), 1.46 (6H, d), 3.02 (2H, q), 4.77 (1H, m), 5.10 (1H, sbr), 6.78 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 8.39 (1H, d). MS (ES): $C_{20}H_{19}N_3O_3$ の計算値 349; 実測値 350.2 (M+H+).

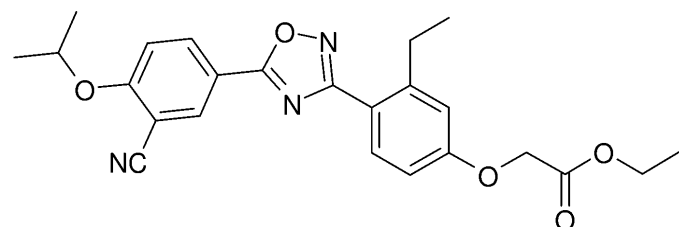
20

【0139】

D66の説明

{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}酢酸エチル(D66)

【化77】



40

5-[3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D65)(90mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に炭酸カリウム(53.4mg)及びブromo酢酸エチル(47.3mg)を添加した。反応溶液を60℃で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(2*8mL)で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}酢酸エチル(D66)(112mg)を得た。MS (

50

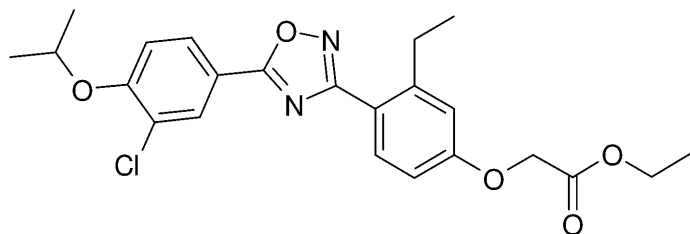
ES) : $C_{24}H_{25}N_3O_5$ の計算値 435 ; 実測値 436.2 (M+H+).

【0140】

D67の説明

{ [4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}酢酸エチル(D67)

【化78】



10

4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェノール(D62)(110mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に、炭酸カリウム(63.6mg)及びプロモ酢酸エチル(56.3mg)を添加した。反応溶液を、60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(2*8mL)で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}酢酸エチル(D67)(136mg)を得た。MS(ES): $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$ の計算値 444 ; 実測値 445.2 (M+H+).

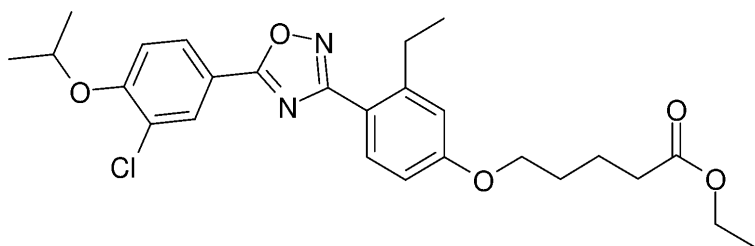
20

【0141】

D68の説明

5-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}ペンタン酸エチル(D68)

【化79】



30

4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェノール(D62)(120mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に炭酸カリウム(69.3mg)及び5-プロモペンタン酸エチル(84mg)を添加した。反応溶液を60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(2*8mL)で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として5-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}ペンタン酸エチル(D68)(163mg)を得た。MS(ES): $C_{26}H_{31}ClN_2O_5$ の計算値 486 ; 実測値 487.2 (M+H+).

40

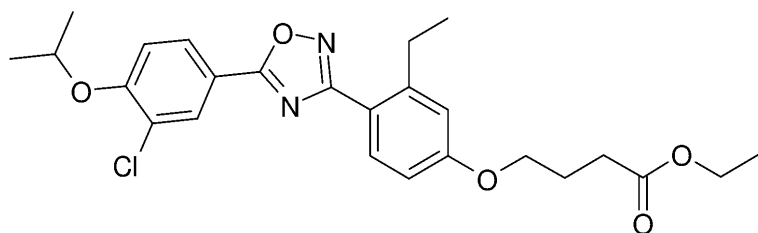
【0142】

D69の説明

50

4- { [4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ } ブタン酸エチル (D 6 9)

【化 8 0】



10

4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェノール (D 6 2) (1 2 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 m L) 中溶液に炭酸カリウム (6 9 . 3 m g) 及び 4-プロモブタン酸エチル (7 8 m g) を添加した。結果として得られた溶液を 6 0 °C に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、水 (3 * 5 m L) で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として 4- { [4- (5- { 3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ } ブタン酸エチル (D 6 9) (1 5 8 m g) を得た。MS (ES) : C₂₅H₂₉ClN₂O₅ の計算値 4 7 2 ; 実測値 4 7 3 . 2 (M + H +) 。

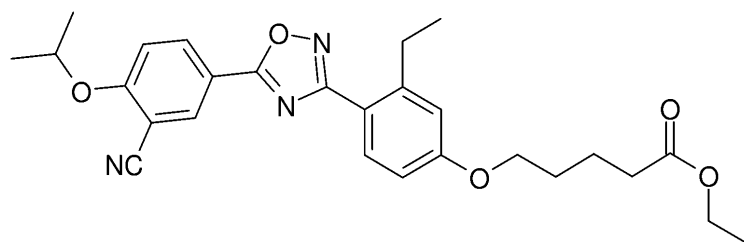
20

【 0 1 4 3 】

D 7 0 の説明

5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 7 0)

【化 8 1】



30

5- [3- (2-エチル-4-ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 6 5) (1 0 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 m L) 中溶液に炭酸カリウム (5 9 . 3 m g) 及び 5-プロモペンタン酸エチル (6 5 . 8 m g) を添加した。反応溶液を、6 0 °C に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル (3 0 m L) で希釈し、水 (2 * 8 m L) で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として 5- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 7 0) (1 3 7 m g) を得た。MS (ES) : C₂₇H₃₁N₃O₅ の計算値 4 7 7 ; 実測値 4 7 8 . 3 (M + H +) 。

40

【 0 1 4 4 】

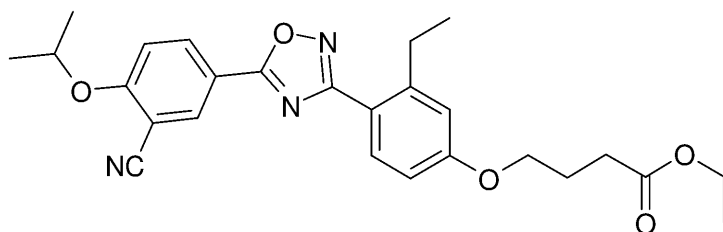
D 7 1 の説明

4- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ } ブタン酸エチ

50

ル (D 7 1)

【化 8 2】



5-[3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D 6 5) (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (59.3 mg) 及び 4-ブロモブタン酸エチル (61.4 mg) を添加した。反応溶液を 60℃ に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水 (2×8 mL) で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮して、粗生成物として 4-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}ブタン酸エチル (D 7 1) (133 mg) を得た。MS (ES): C₂₆H₂₉N₃O₅ の計算値 463; 実測値 464.2 (M+H⁺)。

10

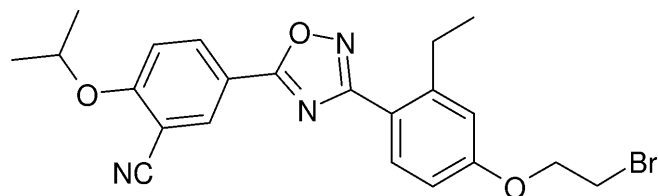
【0145】

20

D 7 2 の説明

5-(3-{4-[(2-ブロモエチル)オキシ]-2-エチルフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D 7 2)

【化 8 3】



30

5-[3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D 6 5) (100 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中溶液に炭酸カリウム (119 mg) 及び 1,2-ジブロモエタン (0.494 mL) を添加した。反応溶液を 60℃ に 2 日間加熱した。反応溶液を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (3×5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し淡白色固体として 5-(3-{4-[(2-ブロモエチル)オキシ]-2-エチルフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D 7 2) (110 mg) を得た。MS (ES): C₂₂H₂₂BrN₃O₃ の計算値 455; 実測値 456.2 (M+H⁺)。

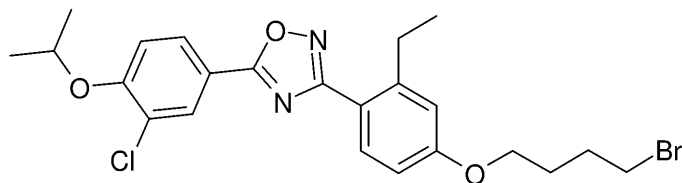
40

【0146】

D 7 3 の説明

3-{4-[(4-ブロモブチル)オキシ]-2-エチルフェニル}-5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール (D 7 3)

【化 8 4】



4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェノール(D62)(130mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に炭酸カリウム(150mg)及び1,4-ジブロモブタン(0.860mL)を添加した。結果として得られた溶液を60℃で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(3×5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し3-{4-[(4-ブロモブチル)オキシ]-2-エチルフェニル}-5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール(D73)(120mg)を得た。MS(ES):C₂₃H₂₆BrClN₂O₃の計算値492;実測値493.2(M+H+)。

10

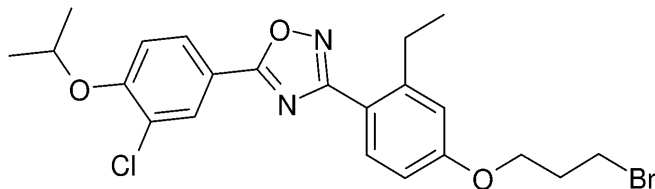
【0147】

D74の説明

3-{4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]-2-エチルフェニル}-5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール(D74)

20

【化 8 5】



4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-エチルフェノール(D62)(130mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2mL)中溶液に炭酸カリウム(150mg)及び1,3-ジブロモプロパン(0.735mL)を添加した。結果として得られた溶液を60℃で終夜攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(3×5mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し3-{4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]-2-エチルフェニル}-5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール(D74)(120mg)を得た。MS(ES):C₂₂H₂₄BrClN₂O₃の計算値478;実測値479.1(M+H+)。

30

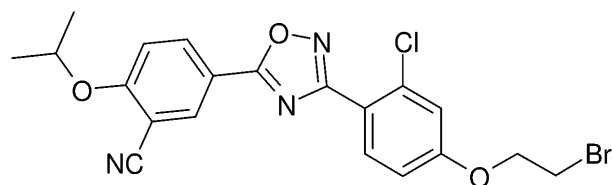
【0148】

D75の説明

5-(3-{4-[(2-ブロモエチル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンズニトリル(D75)

40

【化 8 6】



5-[3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D13)(100 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2 mL)中溶液に、1,2-ジブロモエタン(0.485 mL)及び炭酸カリウム(117 mg)を添加した。反応溶液を60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(3×5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し5-(3-{4-[(2-ブロモエチル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D75)(100 mg)を得た。MS(ES): C₂₀H₁₇BrClN₃O₃の計算値461;実測値462.1(M+H+)。

10

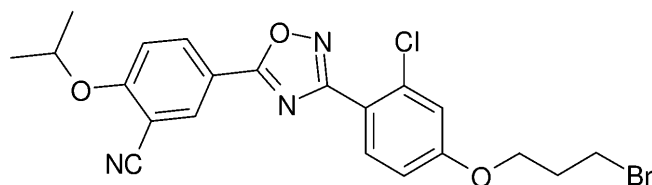
【0149】

D76の説明

5-(3-{4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D76)

20

【化 8 7】



5-[3-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D13)(100 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2 mL)中溶液に1,3-ジブロモプロパン(0.57 mL)及び炭酸カリウム(117 mg)を添加した。反応溶液を60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(3×5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し5-(3-{4-[(3-ブロモプロピル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D76)(100 mg)を得た。MS(ES): C₂₁H₁₉BrClN₃O₃の計算値475;実測値476.1(M+H+)。

30

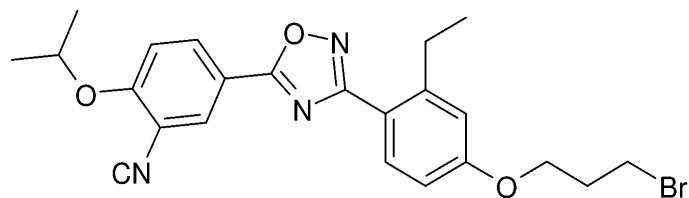
【0150】

D77の説明

5-(3-{4-[(4-ブロモブチル)オキシ]-2-エチルフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル(D77)

40

【化 8 8】



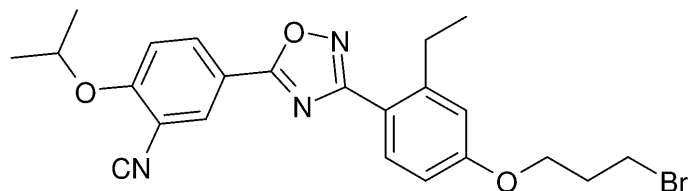
5-〔3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D65)(100 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2 mL)中溶液に、炭酸カリウム(119 mg)及び1,4-ジブロモブタン(0.679 mL)を添加した。反応溶液を60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(3×5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し5-(3-{4-〔(4-ブロモブチル)オキシ〕-2-エチルフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D77)(110 mg)を得た。MS(ES):C₂₄H₂₆BrN₃O₃の計算値483;実測値484.2(M+H+)。

【0151】

D78の説明

5-(3-{4-〔(3-ブロモプロピル)オキシ〕-2-エチルフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D78)

【化 8 9】



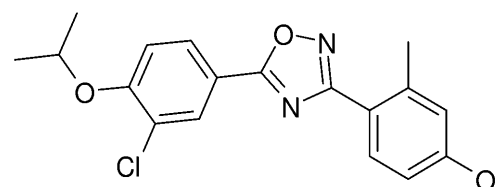
5-〔3-(2-エチル-4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D65)(110 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2 mL)中溶液に、炭酸カリウム(131 mg)及び1,3-ジブロモプロパン(0.639 mL)を添加した。反応溶液を60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水(3×5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し5-(3-{4-〔(3-ブロモプロピル)オキシ〕-2-エチルフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D78)(100 mg)を得た。MS(ES):C₂₃H₂₄BrN₃O₃の計算値469;実測値470.2(M+H+)。

【0152】

D79の説明

4-(5-{3-クロロ-4-〔(1-メチルエチル)オキシ〕フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェノール(D79)

【化 9 0】



5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -3- {2-メチル-4- [({ [2- (トリメチルシリル) エチル] オキシ} メチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D3) (2.96 g) のHMPA (10 mL) 中溶液に、TBFA (8.15 g) が、室温で添加した。結果として得られた溶液を40℃で3時間攪拌した。この反応は必ずしもすべてを変換しなかった。このため、反応溶液をさらに2日間室温で攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (3×50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し赤褐色の固体として4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェノール (D79) (1.5 g) を得た。MS (ES) : $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ の計算値344 ; 実測値345.1 (M+H+)。

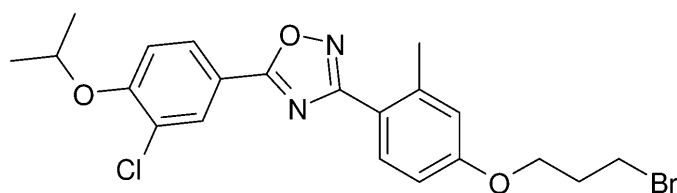
10

【0153】

D80の説明

3- {4- [(3-ブロモプロピル) オキシ] -2-メチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D80)

【化91】



20

4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェノール (D79) (150 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (2 mL) 中溶液に、1, 3-ジブロモプロパン (0.883 mL) 及び炭酸カリウム (180 mg) を添加した。反応溶液を60℃に終夜加熱した。反応溶液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (3×5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製し白色固体として3- {4- [(3-ブロモプロピル) オキシ] -2-メチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D80) (160 mg) を得た。MS (ES) : $C_{21}H_{22}BrClN_2O_3$ の計算値464 ; 実測値465.1 (M+H+)。

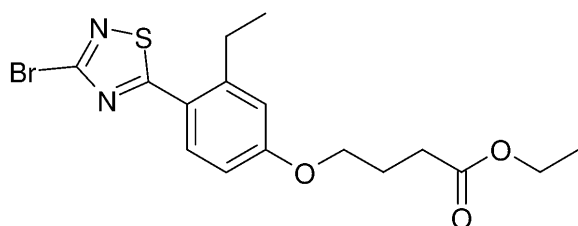
30

【0154】

D81の説明

4- { [4- (3-ブromo-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D81)

【化92】



40

4- { [3-エチル-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D47) (500 mg)、Pd (Ph₃P)₄ (159 mg) 及び3-ブromo-5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール (330 mg) の室温で窒素下に攪拌したDME (3 mL) 及び水 (0.5 mL) 中溶液にリン酸三カリウム (439 mg) を添加した。反応容器を密封しマイクロ波で120

50

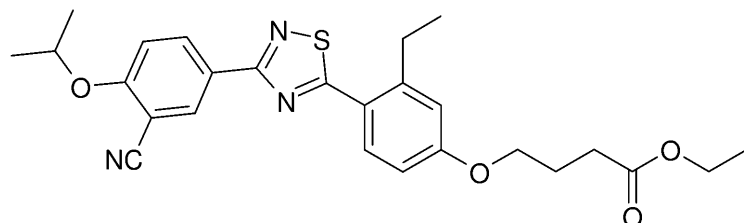
℃で5時間加熱した。反応物を冷却した後、混合物を蒸発させてカラムクロマトグラフィーによって精製しエチル 4- { [4- (3-ブromo-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタノアート (D 8 1) (130 mg) を得た。MS (ES) : C₁₆H₁₉BrN₂O₃S の計算値 398 ; 実測値 399. 1 (M+H⁺)。

【0155】

D 8 2 の説明

4- { [4- (3- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D 8 2)

【化93】



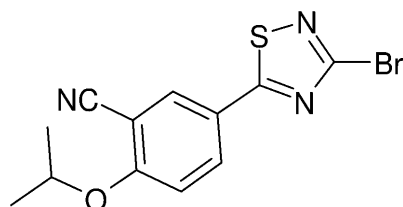
4- { [4- (3-ブromo-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D 8 1) (130 mg)、Pd (Ph₃P)₄ (75 mg) 及び 2- [(1-メチルエチル) オキシ] - 5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾニトリルの室温で窒素下に攪拌した N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液にリン酸三カリウム (207 mg) 及び水 (1 mL) を添加した。反応容器を密封しマイクロ波で 130℃ で 20 分間加熱した。反応物を冷却した後、混合物を蒸発させてカラムクロマトグラフィーによって精製しエチル 4- { [4- (3- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタノアート (D 8 2) (40 mg) を得た。MS (ES) : C₂₆H₂₉N₃O₄S の計算値 479 ; 実測値 480. 2 (M+H⁺)。

【0156】

D 8 3 の説明

5- (3-ブromo-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 8 3)

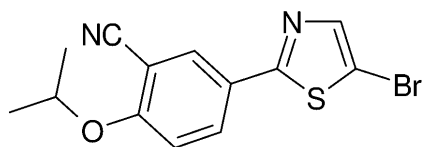
【化94】



窒素下に、2- [(1-メチルエチル) オキシ] - 5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾニトリル (280 mg)、3-ブromo-5-クロロ-1, 2, 4-チアジアゾール (194 mg) 及びリン酸三カリウム (517 mg) の 1, 2-ジメトキシエタン (DME) (4 mL) 及び水 (1 mL) 中溶液に、Pd (Ph₃P)₄ (113 mg) を添加した。反応容器を密封しマイクロ波で 120℃ で 10 分間加熱した。水を添加し、反応混合物をセライトに通してろ過した。水層を 3 回 EA で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し白色固体として 5- (3-ブromo-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) - 2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 8 3) (152 mg) を得た。MS (ES) : C₁₂H₁₀Br

シ] ベンゾニトリル (D 8 6)

【化 9 7】



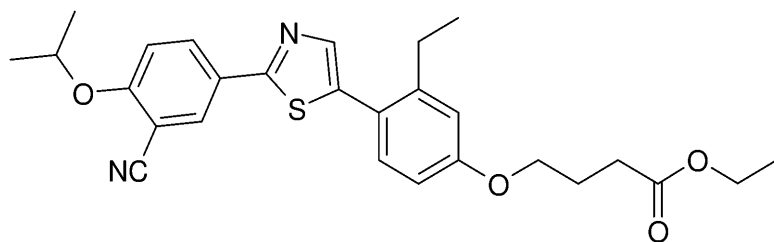
2-[(1-メチルエチル)オキシ]-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾニトリル (D 8 5) (215 mg) 及び酢酸ナトリウム (144 mg) の室温で攪拌した酢酸 (8 mL) 中溶液に Br 2 (0.045 mL) の酢酸 (1 mL) 中溶液を滴下して添加した。出発物質が完全に消費するまで、反応混合物を 20℃で攪拌した。反応混合物を 2 M の NaOH で塩基性化し、次いで、酢酸エチルで希釈した。この混合物を水及び塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濃縮の後、粗生成物 5-(5-プロモ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D 8 6) (320 mg) をさらに精製することなく次のステップに使用した。 δ H (CDCl₃, 600 MHz): 1.36 (6 H, d), 4.65 (1 H, m), 6.95 (1 H, d), 7.64 (1 H, s), 7.92 (1 H, d), 7.97 (1 H, dd)。

【0160】

D 8 7 の説明

4-{[4-(2-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}ブタン酸エチル (D 8 7)

【化 9 8】



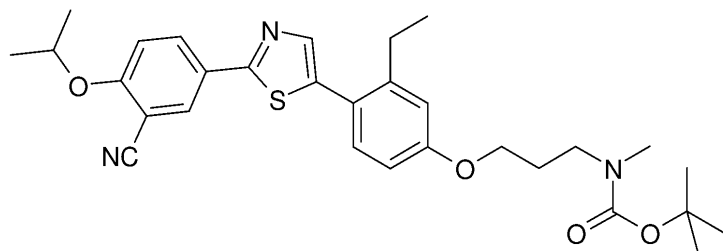
5-(5-プロモ-1,3-チアゾール-2-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D 8 6) (89 mg)、エチル 4-{[3-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]オキシ}ブタノアート (D 4 7) (110 mg) 及び Pd (Ph₃P)₄ (31.8 mg) の、室温で窒素下に攪拌した N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 及び水 (1.000 mL) 中溶液に、リン酸三カリウム (175 mg) を添加した。反応混合物を 120℃で 40 分間攪拌した。反応物を冷却した後、混合物を蒸発させてカラムクロマトグラフィーによって精製し 4-{[4-(2-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}ブタン酸エチル (D 8 7) (59.3 mg) を得た。MS (ES): C₂₇H₃₀N₂O₄S の計算値 478; 実測値 479.3 (M+H+)。

【0161】

D 8 8 の説明

(3-{[4-(2-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,3-チアゾール-5-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}プロピル)メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D 8 8)

【化 9 9】



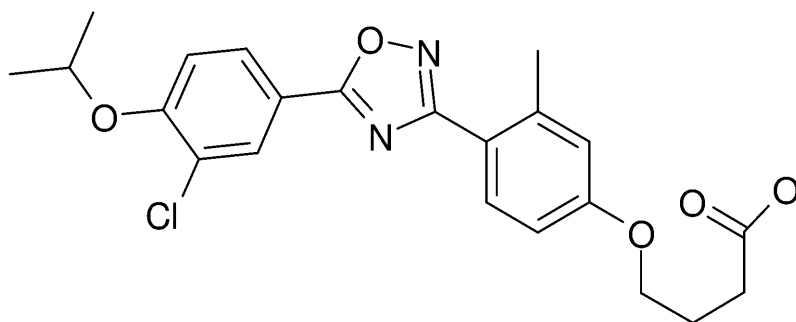
5-（5-ブロモ-1, 3-チアゾール-2-イル）-2-〔（1-メチルエチル）オキシ〕ベンゾニトリル（D 8 6）（8 9 m g）、（3-〔〔3-エチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕オキシ〕プロピル）メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル（D 4 0）（1 2 7 m g）及び P d（P h₃P）₄（3 1. 8 m g）の、室温で窒素下に撹拌した N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）（5 m L）及び水（1. 0 0 0 m L）中溶液にリン酸三カリウム（1 7 5 m g）を添加した。反応混合物を 1 2 0 °C で 3 0 分間撹拌した。反応物を冷却した後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、合わせた有機層を真空中で乾燥し、粗生成物（3-〔〔4-（2-〔3-シアノ-4-〔（1-メチルエチル）オキシ〕フェニル〕-1, 3-チアゾール-5-イル）-3-エチルフェニル〕オキシ〕プロピル）メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル（D 8 8）（9 6 m g）を得た。MS（ES）：C₃₀H₃₇N₃O₄S の計算値 5 3 5；実測値 5 3 6. 3（M+H⁺）。 10 20

【0 1 6 2】

実施例 1

4-〔〔4-（5-〔3-クロロ-4-〔（1-メチルエチル）オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-3-メチルフェニル〕オキシ〕ブタン酸（E 1）

【化 1 0 0】



4-〔〔4-（5-〔3-クロロ-4-〔（1-メチルエチル）オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-3-メチルフェニル〕オキシ〕ブタン酸エチル（D 4）（0. 1 g）のイソプロパノール（5 m L）及び水（5. 0 0 m L）中懸濁液に、NaOH（0. 8 7 2 m L、0. 5 M、水性）を添加した。結果として得られた混合物を 9 0 °C に 1 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水（5 m L）を添加し、2 M の HCl で pH = 3 ~ 4 に酸性化して、酢酸エチル（1 5 m L）を添加した。有機相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として 4-〔〔4-（5-〔3-クロロ-4-〔（1-メチルエチル）オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-3-メチルフェニル〕オキシ〕ブタン酸（E 1）（7 0 m g）を得た。δH（DMSO-d₆, 4 0 0 MHz）：1. 3 5（6 H, d）, 1. 9 6（2 H, m）, 2. 3 9（2 H, t）, 2. 5 8（3 H, s）, 4. 0 6（2 H, t）, 4. 8 7（1 H, m）, 6. 9 6（2 H, m）, 7. 4 2（1 H, d）, 7. 9 7（1 H, d）, 8. 0 7（1 H, dd）, 8. 1 5（1 H, d）, 1 2. 1 3（1 H, s 40 50

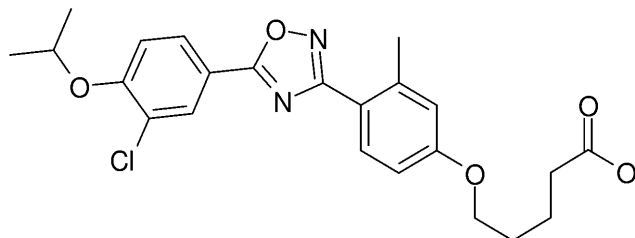
) . MS (ES) : $C_{22}H_{23}ClN_2O_5$ の計算値 430 ; 実測値 431 . 2 (M+H+).

【0163】

実施例 2

5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸 (E2)

【化101】



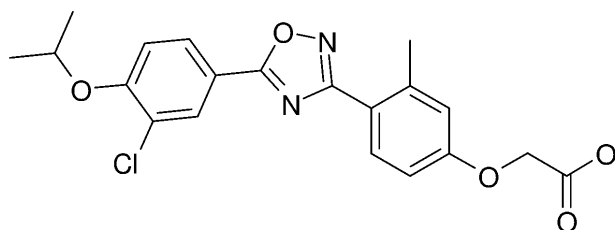
5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D5) (0.1 g) のイソプロパノール (5 mL) 及び水 (5.00 mL) 中懸濁液に NaOH (0.85 mL, 0.5 M 水性) を添加した。結果として得られた混合物を 90 °C に 1 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水 (5 mL) を添加し、2 M の HCl で pH = 3 ~ 4 に酸性化して、酢酸エチル (15 mL) を添加した。有機相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸 (E2) (35 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.35 (6H, d), 1.70 (4H, m), 2.29 (2H, t), 2.57 (3H, s), 4.04 (2H, t), 4.86 (1H, m), 6.95 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 12.02 (1H, s) . MS (ES) : $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$ の計算値 444 ; 実測値 445 . 2 (M+H+).

【0164】

実施例 3

{ [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸 (E3)

【化102】



{ [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸エチル (D6) (100 mg) のイソプロパノール (5 mL) 及び水 (5.00 mL) 中懸濁液に NaOH (0.93 mL, 0.5 M 水性) を添加した。結果として得られた混合物 90 °C に 1 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水 (5 mL) を添加し、2 M の HCl で pH = 3 ~ 4 に酸性化して、酢酸エチル (15 mL) を添加した。有機相を分離し硫酸

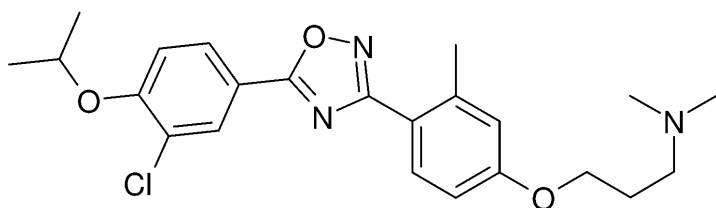
ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル]オキシ}酢酸(E3)(45mg)を得た。 δH (DMSO-d₆, 400MHz): 1.35(6H, d), 2.58(s, 3H), 4.76(2H, s), 4.86(1H, m), 6.94(1H, dd), 6.98(1H, d), 7.42(1H, d), 7.96(1H, d), 8.08(1H, dd), 8.15(1H, d), 13.04(1H, s). MS(ES): C₂₀H₁₉ClN₂O₅の計算値402;実測値403.1(M+H+).

【0165】

実施例4

3-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル]オキシ}-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン(E4)

【化103】



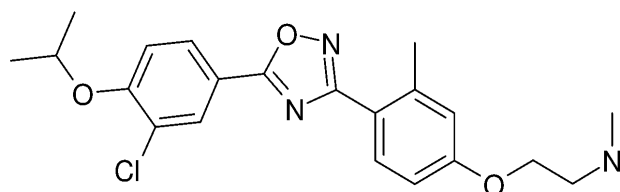
4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェノール(80mg)のテトラヒドロフラン(5mL)中溶液に、Ph₃P(183mg)、3-(ジメチルアミノ)-1-プロパノール(0.082mL)を添加した。次いで、DIAD(0.135mL)を室温で添加した。結果として得られた溶液を還流しながら終夜攪拌した。結果として得られた溶液を濃縮しMDAPによって精製し、オフホワイト色の固体として3-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル]オキシ}-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン(E4)(11mg)を得た。 δH (DMSO-d₆, 400MHz): 1.35(6H, d), 2.12(2H, m), 2.59(3H, s), 2.82(6H, s), 3.23(2H, s), 4.13(2H, t), 4.87(1H, m), 6.97(2H, m), 7.43(1H, d), 7.99(1H, d), 8.08(1H, dd), 8.15(1H, d). MS(ES): C₂₃H₂₈ClN₃O₃の計算値429;実測値430.2(M+H+).

【0166】

実施例5

2-{[4-(5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルフェニル]オキシ}-N-メチルエタンアミン(E5)

【化104】



3-{4-[(2-ブロモエチル)オキシ]-2-メチルフェニル}-5-{3-クロロ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール(D7)(50mg)のテトラヒドロフラン(2mL)中溶液に、メチルアミン(0.55

3 mL, THF 中 2 M) を添加した。結果として得られた溶液を 60 °C で終夜攪拌した。溶媒を除去した。残留物を MDA P によって精製し油状物として 2 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルフェニル] オキシ } - N - メチルエタンアミン (E 5) (22 mg) を得た。メタノール (0. 5 mL) 中の 2 M の HCl をメタノール溶液に添加し、溶媒を除去した後、HCl 塩固体を固体として得た。δ H (DMSO - d₆, 400 MHz) : 1. 35 (6 H, d), 2. 61 (6 H, m), 3. 37 (2 H, s), 4. 34 (2 H, s), 4. 86 (1 H, m), 7. 03 (2 H, m), 7. 43 (1 H, d), 8. 01 (1 H, d), 8. 07 (1 H, d), 8. 15 (1 H, s), 9. 11 (1 H, s). MS (ES) : C₂₁H₂₄ClN₃O₃ の計算値 401 ; 実測値 402 . 2 (M + H +) 。

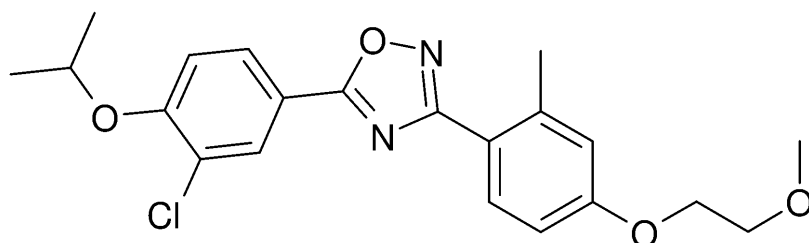
10

【 0 1 6 7 】

実施例 6

5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 3 - (2 - メチル - 4 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (E 6)

【 化 1 0 5 】



20

3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] 安息香酸 (118 mg) の THF (15 mL) 中溶液に EDC (150 mg), HOBT (120 mg) を添加した。結果として得られた溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に、N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } ベンゼンカルボキシミドアミド (D 9) (117 mg) を添加した。懸濁液を室温でさらに 2 時間攪拌した。THF を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル (100 mL) 中で溶解し、水 (2 × 20 mL) で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。ジオキサン (50 mL) 中の残留物を加熱し 4 時間還流した。ジオキサンを真空中で除去し、残留物をカラムによって精製し 5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 3 - (2 - メチル - 4 - { [2 - (メチルオキシ) エチル] オキシ } フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (E 6) (80 mg) を得た。δ H (CDCl₃, 400 MHz) : 1. 46 (6 H, d), 2. 67 (3 H, s), 3. 48 (3 H, s), 3. 79 (2 H, m), 4. 20 (2 H, m), 4. 72 (1 H, m), 6. 89 (2 H, m), 7. 06 (1 H, d), 8. 05 (2 H, m), 8. 24 (1 H, d). MS (ES) : C₂₁H₂₃ClN₂O₄ の計算値 402 ; 実測値 403 . 2 (M + H +) 。

30

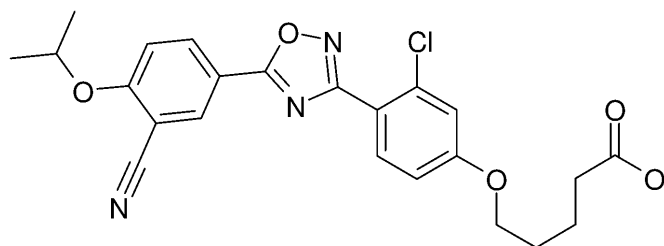
【 0 1 6 8 】

実施例 7

5 - { [3 - クロロ - 4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] オキシ } ペンタン酸 (E 7)

40

【化 106】



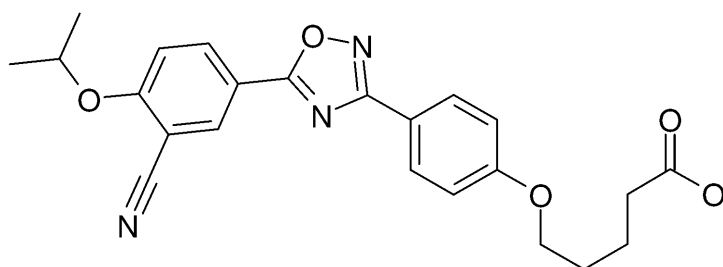
5-{{[3-chloro-4-(5-{{3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl}phenyl}oxy)-1,2,4-oxisazopyrrol-3-yl]phenyl}oxy}pentanoic acid ethyl (D14) (140 mg) のイソプロパノール (10 mL) 及び水 (10.00 mL) 中懸濁液に、NaOH (2.89 mL, 0.5 M 水性) を添加した。結果として得られた混合物を 90℃ に 2 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水 (10 mL) を添加し、2 M の HCl で pH = 1~2 に酸性化して、酢酸エチル (50 mL) を添加した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、MDAP によって精製して白色固体として 5-{{[3-chloro-4-(5-{{3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl}phenyl}oxy)-1,2,4-oxisazopyrrol-3-yl]phenyl}oxy}pentanoic acid (E7) (50 mg) を得た。δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.37 (6 H, d), 1.71 (4 H, m), 2.30 (2 H, t), 4.09 (2 H, t), 4.96 (1 H, m), 7.12 (1 H, dd), 7.24 (1 H, d), 7.53 (1 H, d), 7.94 (1 H, d), 8.37 (1 H, dd), 8.47 (1 H, d), 12.08 (1 H, s). MS (ES): C₂₃H₂₂ClN₃O₅ の計算値 455; 実測値 456.2 (M+H+).

【0169】

実施例 8

5-{{[4-(5-{{3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl}phenyl}oxy)-1,2,4-oxisazopyrrol-3-yl]phenyl}oxy}pentanoic acid (E8)

【化 107】



5-{{[4-(5-{{3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl}phenyl}oxy)-1,2,4-oxisazopyrrol-3-yl]phenyl}oxy}pentanoic acid ethyl (D19) (160 mg) のイソプロパノール (8 mL) 及び水 (8.00 mL) 中懸濁液に、NaOH (3.56 mL, 0.5 M 水性) を添加した。結果として得られた混合物を 90℃ に 2 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水 (10 mL) を添加し、2 M の HCl で pH = 1~2 に酸性化して、酢酸エチル (50 mL) を添加した。有機相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥し MDAP によって精製して、白色固体として 5-{{[4-(5-{{3-cyano-4-((1-methylethyl)oxy)phenyl}phenyl}oxy)-1,2,4-oxisazopyrrol-3-yl]phenyl}oxy}pentanoic acid (E8) (50 mg) を得た。δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.37 (6 H, d), 1.70 (4 H, m), 2.29 (2 H, t), 4.06 (2 H, t), 4.95 (1 H, m), 7.11 (2 H, d), 7.52 (1 H, d), 7.98 (2 H, d), 8.37 (1 H, dd), 8.46 (1 H, d), 12.05 (1 H, s). MS (ES): C₂₃H₂₃N₃O₅

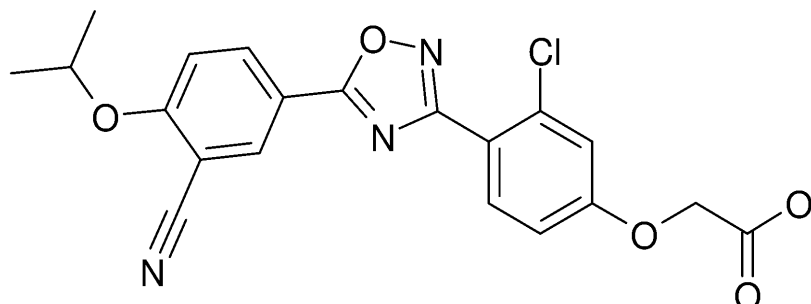
の計算値 421；実測値 422.2 (M+H+)。

【0170】

実施例 9

{[3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}酢酸(E9)

【化108】



10

{[3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}酢酸エチル(D20)(90mg)のイソプロパノール(8mL)及び水(8.00mL)中懸濁液にNaOH(2.04mL,0.5M水性)を添加した。結果として得られた混合物を90℃に2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水(10mL)を添加し、2MのHClでpH=1~2に酸性化して、酢酸エチル(50mL)を添加した。有機相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として{[3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}酢酸(E9)(47mg)を得た。
 δ H (DMSO-d₆, 400MHz): 1.32 (6H, d), 4.80 (2H, s), 4.91 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.32 (1H, dd), 8.43 (1H, d).
 MS (ES): C₂₀H₁₆ClN₃O₅ の計算値 413；実測値 414.1 (M+H+).

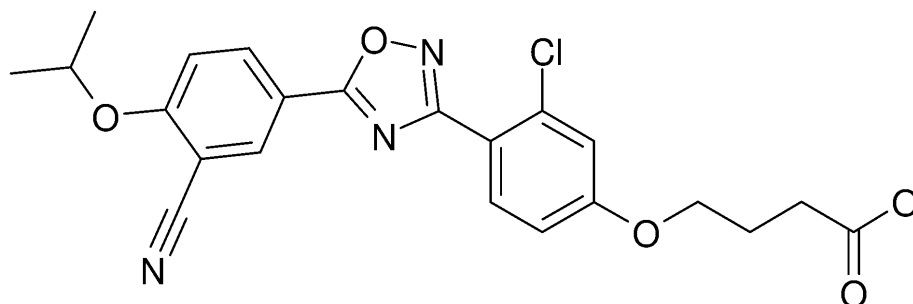
20

【0171】

実施例 10

4-{[3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}ブタン酸(E10)

【化109】



40

4-{[3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}ブタン酸エチル(D21)(157mg)のイソプロパノール(8mL)及び水(8.00mL)中懸濁液にNaOH(3.34mL,0.5M水性)を添加した。結果として得られた混合物を90℃に2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水(10mL)を添加し、2MのHClでpH=1~2に酸性化して、酢酸エチル(50mL)を添加した。有機

50

相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として4- { [3-クロロ-4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]オキシ}ブタン酸(E10)(44mg)を得た。 δH (DMSO-d₆, 400MHz): 1.32(6H, d), 1.91(2H, m), 2.34(2H, t), 4.06(2H, t), 4.91(1H, m), 7.07(1H, dd), 7.20(1H, d), 7.48(1H, d), 7.90(1H, d), 8.32(1H, dd), 8.42(1H, d), 12.13(1H, s). MS(ES): C₂₂H₂₀ClN₃O₅の計算値441;実測値442.2(M+H+).

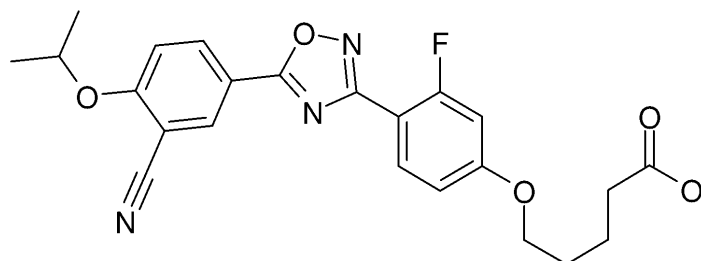
【0172】

10

実施例11

5-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル]オキシ}ペンタン酸(E11)

【化110】



20

5-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル]オキシ}ペンタン酸エチル(D26)(100mg)のイソプロパノール(8mL)及び水(8.00mL)中懸濁液にNaOH(2.14mL, 0.5M水性)添加した。結果として得られた混合物を90℃に2時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水(10mL)を添加し、2MのHClでpH=1~2に酸性化して、酢酸エチル(50mL)を添加した。有機相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として5-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル]オキシ}ペンタン酸(E11)(78mg)を得た。 δH (DMSO-d₆, 400MHz): 1.32(6H, d), 1.69(4H, m), 2.24(2H, t), 4.03(2H, t), 4.90(1H, m), 6.93(1H, d), 7.01(1H, d), 7.47(1H, d), 7.95(1H, m), 8.31(1H, d), 8.41(1H, s), 12.02(1H, s). MS(ES): C₂₃H₂₂FN₃O₅の計算値439;実測値440.2(M+H+).

30

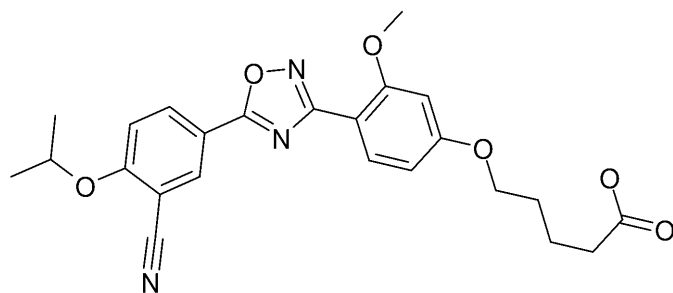
【0173】

実施例12

40

5-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(メチルオキシ)フェニル]オキシ}ペンタン酸(E12)

【化 1 1 1】



10

5- { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 3 2) (2 0 0 m g) のイソプロパノール (8 m L) 及び水 (8 . 0 0 m L) 中懸濁液に、NaOH (4 . 1 7 m L , 0 . 5 M 水性) を添加した。結果として得られた混合物を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物に水 (1 0 m L) を添加し、2 M の HCl で pH = 1 ~ 2 に酸性化して、酢酸エチル (5 0 m L) を添加した。有機相を分離し硫酸ナトリウム上で乾燥しMDAPによって精製して、白色固体として5- { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - (メチルオキシ) フェニル] オキシ } ペンタン酸 (E 1 2) (7 0 m g) を得た。δH (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 3 1 (6 H , d) , 1 . 6 9 (4 H , m) , 2 . 2 3 (2 H , m) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 4 . 0 2 (2 H , t) , 4 . 9 0 (1 H , m) , 6 . 6 6 (2 H , m) , 7 . 4 7 (1 H , d) , 7 . 8 4 (1 H , d) , 8 . 3 0 (1 H , d d) , 8 . 4 0 (1 H , d) , 1 2 . 0 1 (1 H , b r s) . MS (ES) : C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₆ の計算値 4 5 1 ; 実測値 4 5 2 . 3 (M + H +) .

20

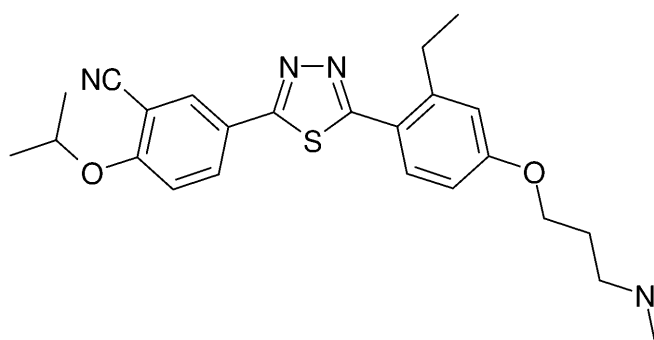
【0 1 7 4】

実施例 1 3

5 - [5 - (2 - エチル - 4 - { [3 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ } フェニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 2 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 1 3)

30

【化 1 1 2】



40

(3 - { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } プロピル) メチルカルバミン酸 1, 1 - ジメチルエチル (D 4 1) (1 2 0 m g) のジクロロメタン (DCM) (2 0 m L) 中溶液に、TFA (0 . 3 4 5 m L) を添加した。反応溶液を室温で 3 時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、分離の後、水層を DCM (1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 5 - [5 - (2 - エチル - 4 - { [3 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ } フェニル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] - 2 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 1 3) (3 2 m g) を得た。

50

δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 1.18 (3H, t), 1.37 (6H, d), 2.08 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.09 (2H, s), 4.16 (2H, t), 4.93 (1H, m), 6.99 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 8.35 (1H, d), 8.58 (2H, brs). δ F (DMSO- d_6 , 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : $C_{24}H_{28}N_4O_2S$ の計算値 436 ; 実測値 437.2 (M+H+).

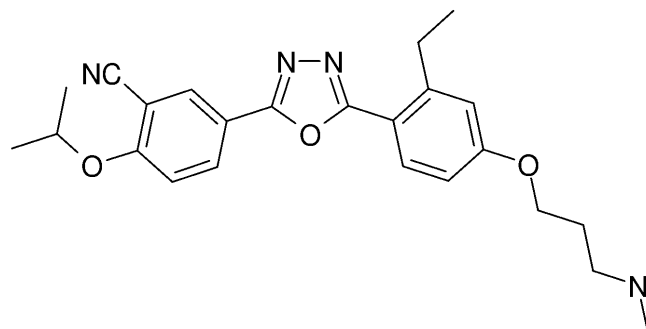
【0175】

実施例 14

5-[5-(2-エチル-4-{[3-(メチルアミノ)プロピル]オキシ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E14)

10

【化113】



20

(3-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}プロピル)メチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチル (D44) (80 mg) のジクロロメタン (DCM) (10 mL) 中溶液に、TFA (0.237 mL) を添加した。反応溶液を室温で3時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、分離の後、水層を DCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮しカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体として 5-[5-(2-エチル-4-{[3-(メチルアミノ)プロピル]オキシ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E14) (28 mg) を得た。 δ H (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 1.23 (3H, t), 1.38 (6H, d), 2.08 (2H, m), 2.62 (3H, t), 3.09 (4H, m), 4.17 (2H, t), 4.95 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.53 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.32 (1H, dd), 8.44 (3H, m). δ F (DMSO- d_6 , 376 MHz) : -73.8. MS (ES) : $C_{24}H_{28}N_4O_3$ の計算値 420 ; 実測値 421.3 (M+H+).

30

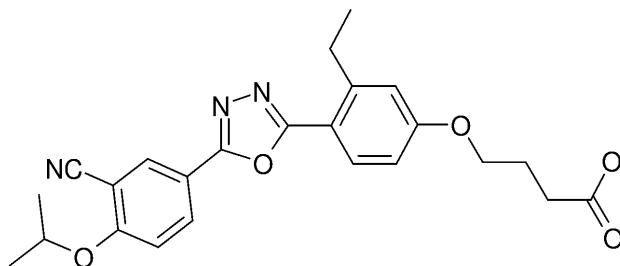
【0176】

実施例 15

4-{[4-(5-{3-シアノ-4-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-エチルフェニル]オキシ}ブタン酸 (E15)

40

【化 1 1 4】



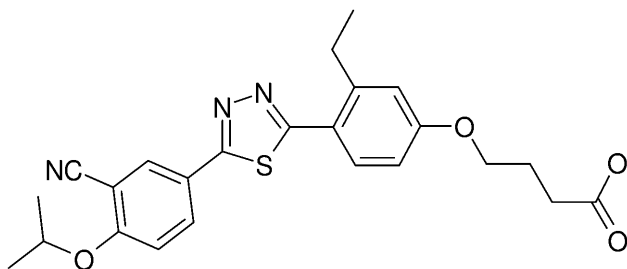
4- { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸エチル (D 4 8) (1 2 8 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、NaOH (2 . 7 6 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水 (1 0 m L) で希釈し、HCl (2 N) で pH = 2 ~ 3 に酸性化して、酢酸エチル (2 * 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep (質量分離自動化分収) によって精製して、白色固体として 4 - { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸 (E 1 5) (2 5 m g) を得た。δ H (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 9 (3 H , t) , 1 . 3 6 (6 H , d) , 1 . 9 7 (2 H , m) , 2 . 4 0 (2 H , t) , 3 . 0 7 (2 H , q) , 4 . 0 8 (2 H , t) , 4 . 9 3 (1 H , m) , 6 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 5 0 (1 H , d) , 8 . 0 2 (1 H , d) , 8 . 2 9 (1 H , d d) , 8 . 4 1 (1 H , d) , 1 2 . 1 7 (1 H , b r s) . M S (E S) : C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅ の計算値 4 3 5 ; 実測値 4 3 6 . 2 (M + H +) 。

【 0 1 7 7 】

実施例 1 6

4 - { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸 (E 1 6)

【化 1 1 5】



4 - { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸エチル (D 4 9) (5 0 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、0 . 5 M の NaOH (1 . 0 4 3 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水 (1 0 m L) で希釈し、pH = 2 - 3 に HCl (2 N) によって酸性化して、酢酸エチル (2 * 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として 4 - { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸 (E 1 6) (1 8 m g) を得た。δ H (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 0 (3 H , t) , 1 . 3 0 (6 H , d) , 1 . 9 0 (2 H , m) , 2 . 3 4 (2 H , t) , 2 . 8 5 (2 H , q) , 4 . 0 2 (2 H , t) , 4 . 8 7 (1 H

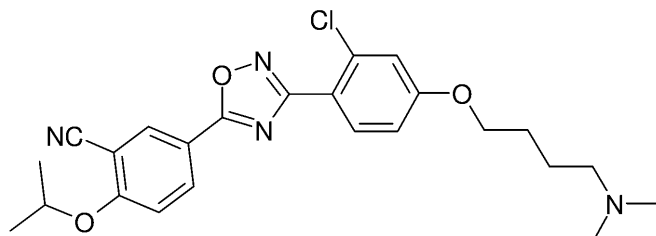
, m), 6.92 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.29 (1H, d). δF (DMSO-d₆, 376 MHz): -73.4. MS (ES): C₂₄H₂₅N₃O₄S の計算値 451; 実測値 452.2 (M+H+).

【0178】

実施例 17

5-[3-(2-クロロ-4-{[4-(ジメチルアミノ基)ブチル]オキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E17)

【化116】



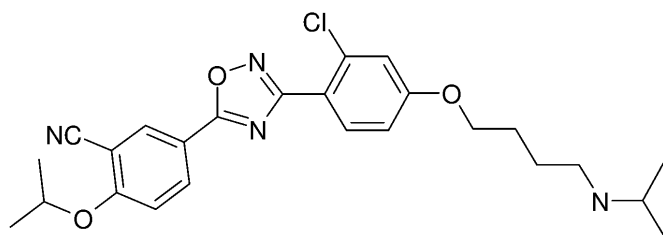
5-(3-{4-[(4-ブロモブチル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D50) (80 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (496 mg) 及び塩化水素-N-メチルメタンアミン (1:1) (266 mg) を添加した。反応溶液を 35℃ で封管中で終夜撹拌した。ろ過の後、濃縮し、ろ液を Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として 5-[3-(2-クロロ-4-{[4-(ジメチルアミノ)ブチル]オキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E17) (14 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.31 (6H, d), 1.71 (4H, m), 2.72 (6H, s), 3.06 (2H, s), 4.08 (2H, s), 4.91 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.43 (1H, d), 9.33 (1H, brs). δF (DMSO-d₆, 376 MHz): -73.5. MS (ES): C₂₄H₂₇ClN₄O₃ の計算値 454; 実測値 455.3 (M+H+).

【0179】

実施例 18

5-{3-[2-クロロ-4-({4-[(1-メチルエチル)アミノ]ブチル} オキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E18)

【化117】



5-(3-{4-[(4-ブロモブチル)オキシ]-2-クロロフェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (D50) (80 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、2-プロパンアミン (0.5 mL) を添加した。反応溶液を 35℃ で封管中で終夜撹拌した。ろ

過の後、ろ液を濃縮しMass Directed Auto Prepによって精製し白色固体として5-〔3-〔2-クロロ-4-〔〔4-〔(1-メチルエチル)アミノ〕ブチル〕オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E18)(23mg)を得た。 δH (DMSO-d6, 400MHz): 1.12(6H, d), 1.32(6H, d), 1.73(4H, m), 2.91(2H, m), 3.20(1H, m), 4.09(2H, t), 4.90(1H, m), 7.07(1H, dd), 7.21(1H, d), 7.49(1H, d), 7.91(1H, d), 8.30(3H, mbr), 8.43(1H, d). δF (DMSO-d6, 376MHz): -73.5. MS(ES): $C_{25}H_{29}ClN_4O_3$ の計算値468; 実測値469.3(M+H+).

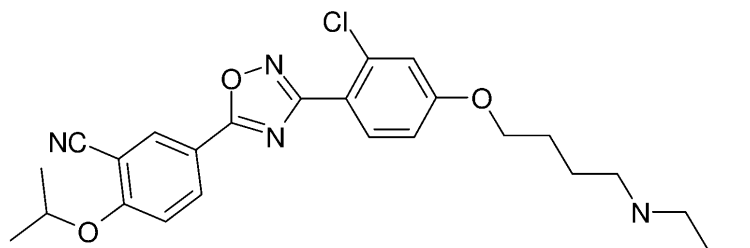
10

【0180】

実施例19

5-〔3-〔2-クロロ-4-〔〔4-〔(プロピルアミノ)ブチル〕オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E19)

【化118】



20

5-〔3-〔4-〔(4-プロモブチル)オキシ〕-2-クロロフェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D50)(80mg)のテトラヒドロフラン(THF)(2mL)中溶液に、プロピルアミン(0.5mL)を添加した。反応溶液を35℃で封管中で終夜攪拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮しMass Directed Auto Prepによって精製し白色固体として5-〔3-〔2-クロロ-4-〔〔4-〔(プロピルアミノ)ブチル〕オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E19)(52mg)を得た。 δH (DMSO-d6, 400MHz): 0.84(3H, t), 1.32(6H, d), 1.54(2H, m), 1.72(4H, m), 2.80(2H, t), 2.91(2H, s), 4.08(2H, t), 4.91(1H, m), 7.07(1H, dd), 7.21(1H, d), 7.49(1H, d), 7.91(1H, d), 8.32(3H, mbr), 8.43(1H, d). δF (DMSO-d6, 376MHz): -73.5. MS(ES): $C_{25}H_{29}ClN_4O_3$ の計算値468; 実測値469.2(M+H+).

30

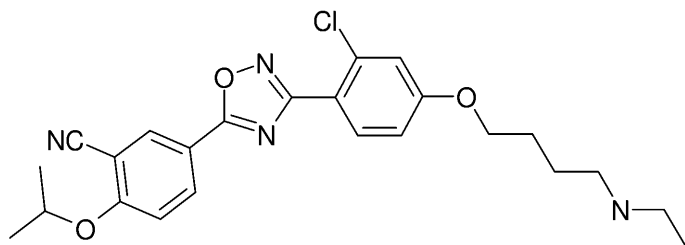
【0181】

実施例20

5-〔3-〔2-クロロ-4-〔〔4-〔(エチルアミノ基)ブチル〕オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E20)

40

【化 1 1 9】



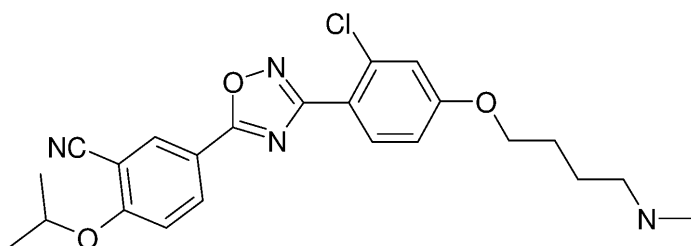
5-(3-{4-[(4-bromobutyl)oxy]-2-chlorophenyl}-1,2,4-oxisazazole-5-yl)-2-[(1-methylethyl)oxy]benzotrile (D50) (80 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (496 mg) 及び塩化水素-エタンアミン (1:1) (266 mg) を添加した。反応溶液を 35℃ で封管中で終夜撹拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として 5-[3-(2-クロロ-4-{[4-(エチルアミノ基)ブチル]オキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E20) (39 mg) を得た。δH (DMSO-d6, 400 MHz): 1.11 (3H, t), 1.32 (6H, d), 1.72 (4H, m), 2.90 (4H, m), 4.08 (2H, t), 4.91 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.32 (3H, mbr), 8.43 (1H, d). δF (DMSO-d6, 376 MHz): -73.5. MS (ES): C₂₄H₂₇ClN₄O₃ の計算値 454; 実測値 455.2 (M+H+).

【0182】

実施例 21

5-[3-(2-クロロ-4-{[4-(メチルアミノ)ブチル]オキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E21)

【化 1 2 0】



5-(3-{4-[(4-bromobutyl)oxy]-2-chlorophenyl}-1,2,4-oxisazazole-5-yl)-2-[(1-methylethyl)oxy]benzotrile (D50) (80 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メチルアミン (2 mL) を添加した。反応溶液を 35℃ で封管中で終夜撹拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮し、Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として 5-[3-(2-クロロ-4-{[4-(メチルアミノ)ブチル]オキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-[(1-メチルエチル)オキシ]ベンゾニトリル (E21) (53 mg) を得た。δH (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (6H, d), 1.70 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.91 (2H, s), 4.07 (2H, t), 4.91 (1H, m), 7.07 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.33 (3H, mbr), 8.43 (1H, d). δF (DMSO-d6, 376 MHz): -73.5. MS (ES): C₂₃H₂₅ClN₄O₃ の計算値 440; 実測値 441.2 (M+H+).

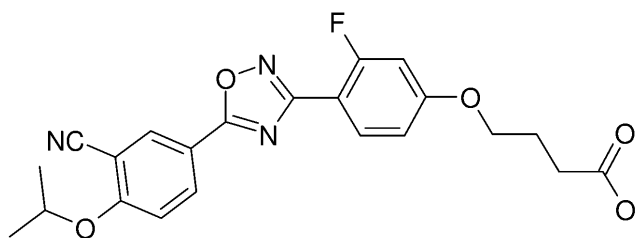
H+)。

【0183】

実施例 2 2

4- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ブタン酸 (E 2 2)

【化 1 2 1】



10

4- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D 5 1) (1 2 0 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、0 . 5 M N a O H (2 . 6 5 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物を p H = 2 - 3 に酸性化し、次いで、酢酸エチル (3 * 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、Mass Directed Auto Prepによって精製して、白色固体として4- { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ブタン酸 (E 2 2) (3 7 m g) を得た。δ H (D M S O - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 4 2 (6 H , d) , 2 . 0 2 (2 H , m) , 2 . 4 5 (2 H , t) , 4 . 1 4 (2 H , t) , 4 . 9 9 (1 H , m) , 7 . 0 7 (2 H , m) , 7 . 5 5 (1 H , d) , 8 . 0 3 (1 H , m) , 8 . 3 8 (1 H , d d) , 8 . 4 6 (1 H , d) , 1 2 . 2 2 (1 H , b r s) . δ F (D M S O - d 6 , 3 7 6 M H z) : - 1 0 5 . 6 , - 7 3 . 4 . M S (E S) : C 2 2 H 2 0 F N 3 O 5 の計算値 4 2 5 ; 実測値 4 2 6 . 2 (M + H +) 。

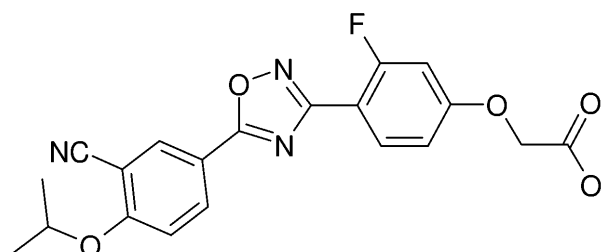
20

【0184】

実施例 2 3

{ [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} 酢酸 (E 2 3)

【化 1 2 2】



40

{ [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} 酢酸エチル (D 5 2) (1 2 0 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、0 . 5 M の N a O H (2 . 8 2 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物を p H = 2 - 3 に酸性化し、次いで、酢酸エチル (3 * 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮しMass Directed Auto Prepによって精製して、白色固体として { [4- (5- { 3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル } -

50

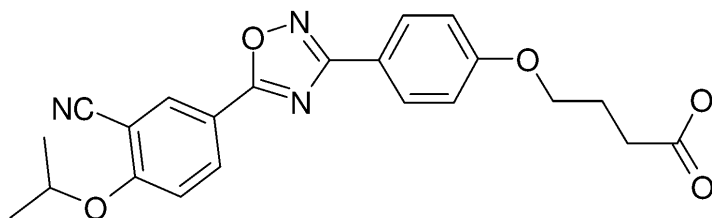
1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロフェニル] オキシ} 酢酸 (E 23) (58 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.32 (6H, d), 4.78 (2H, s), 4.90 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.96 (1H, m), 8.30 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 13.13 (1H, brs). δF (DMSO-d₆, 376 MHz): -105.9, -73.5. MS (ES): C₂₀H₁₆FN₃O₅ の計算値 397; 実測値 398.2 (M+H+).

【0185】

実施例 24

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸 (E 24) 10

【化123】



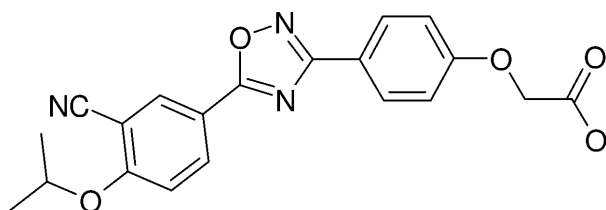
4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D 53) (108 mg) のイソプロパノール (5 mL) 及び水 (5.00 mL) 中溶液に、0.5 M の NaOH (2.48 mL) を添加した。反応溶液を 90 °C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物を pH = 2-3 に酸性化し、次いで、酢酸エチル (3 * 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として 4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸 (E 24) (62 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.31 (6H, d), 1.92 (2H, m), 2.34 (2H, t), 4.02 (2H, t), 4.90 (1H, m), 7.05 (2H, d), 7.46 (1H, d), 7.93 (2H, d), 8.30 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 12.09 (1H, brs). δF (DMSO-d₆, 376 MHz): -73.4. MS (ES): C₂₂H₂₁N₃O₅ の計算値 407; 実測値 408.2 (M+H+).

【0186】

実施例 25

{ [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸 (E 25)

【化124】



{ [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸エチル (D 54) (80 mg) のイソプロパノール (5 mL) 及び水 (5.00 mL) 中溶液に、0.5 M の Na 40

20

30

40

50

OH (1.964 mL) を添加した。反応溶液を 90 °C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物を pH = 2 - 3 に酸性化し、次いで、酢酸エチル (3 * 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として { [4 - (5 - {3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] オキシ} 酢酸 (E 25) (37 mg) を得た。δ H (DMSO - d 6, 400 MHz) : 1.31 (6 H, d), 4.73 (2 H, s), 4.89 (1 H, m), 7.05 (2 H, d), 7.46 (1 H, d), 7.94 (2 H, d), 8.30 (1 H, dd), 8.39 (1 H, d), 13.03 (1 H, br s). δ F (DMSO - d 6, 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : C₂₀H₁₇N₃O₅ の計算値 379 ; 実測値 380.1 (M + H+).

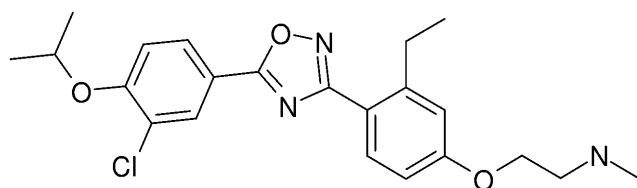
10

【0187】

実施例 26

(2 - { [4 - (5 - {3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ} エチル) メチルアミン (E 26)

【化 125】



20

3 - {4 - [(2 - ブロモエチル) オキシ] - 2 - エチルフェニル} - 5 - {3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (D 63) (120 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタンアミン (2 mL) を添加した。反応溶液を封管中で 60 °C に終夜加熱した。ろ過の後、ろ液を濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として (2 - { [4 - (5 - {3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ} エチル) メチルアミン (E 26) (74 mg) を得た。δ H (DMSO - d 6, 400 MHz) : 1.14 (3 H, t), 1.29 (6 H, d), 2.61 (3 H, s), 2.94 (2 H, q), 3.33 (2 H, s), 4.27 (2 H, t), 4.81 (1 H, m), 6.96 (2 H, m), 7.37 (1 H, d), 7.91 (1 H, d), 8.02 (1 H, dd), 8.09 (1 H, d), 8.75 (2 H, br s). δ F (DMSO - d 6, 376 MHz) : -73.8. MS (ES) : C₂₂H₂₆ClN₃O₃ の計算値 415 ; 実測値 416.2 (M + H+).

30

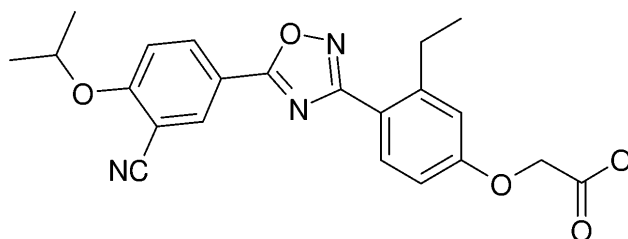
【0188】

実施例 27

{ [4 - (5 - {3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ} 酢酸 (E 27)

40

【化 126】



50

{ [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } 酢酸エチル (D 6 6) (1 1 2 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、 0 . 5 M の N a O H (2 . 5 7 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物に水 (5 m L) を添加し、p H = 1 - 2 に酸性化し、酢酸エチル (3 * 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し濃縮し、Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として { [4 - (5 - { 3 - シアノ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } 酢酸 (E 2 7) (6 0 m g) を得た。δ H (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 2 (3 H , t) , 1 . 3 2 (6 H , d) , 2 . 9 0 (2 H , q) , 4 . 7 2 (2 H , s) , 4 . 8 9 (1 H , m) , 6 . 8 9 (2 H , m) , 7 . 4 6 (1 H , d) , 7 . 8 5 (1 H , d) , 8 . 2 9 (1 H , d d) , 8 . 3 9 (1 H , d) , 1 3 . 0 5 (1 H , b r s) . δ F (DMSO - d 6 , 3 7 6 M H z) : - 7 3 . 5 . MS (ES) : C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ の計算値 4 0 7 ; 実測値 4 0 8 . 2 (M + H +) 。

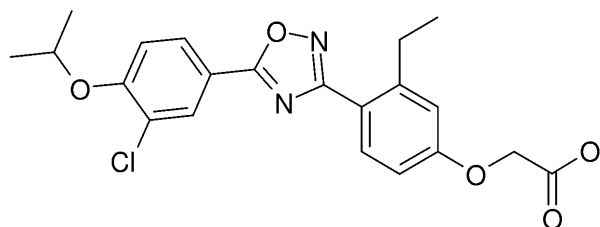
10

【 0 1 8 9 】

実施例 2 8

{ [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } 酢酸 (E 2 8)
【化 1 2 7 】

20



{ [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } 酢酸エチル (D 6 7) (1 3 6 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、 N a O H (3 . 0 6 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物に水 (5 m L) を添加し、p H = 1 - 2 に酸性化し、酢酸エチル (3 * 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } 酢酸 (E 2 8) (6 1 m g) を得た。δ H (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 2 (3 H , t) , 1 . 2 9 (6 H , d) , 2 . 9 0 (2 H , q) , 4 . 7 2 (2 H , s) , 4 . 8 0 (1 H , m) , 6 . 8 8 (2 H , m) , 7 . 3 6 (1 H , d) , 7 . 8 5 (1 H , d) , 8 . 0 1 (1 H , d d) , 8 . 0 8 (1 H , d) , 1 3 . 0 7 (1 H , b r s) . δ F (DMSO - d 6 , 3 7 6 M H z) : - 7 3 . 5 . MS (ES) : C ₂₁ H ₂₁ Cl N ₂ O ₅ の計算値 4 1 6 ; 実測値 4 1 7 . 1 (M + H +) 。

30

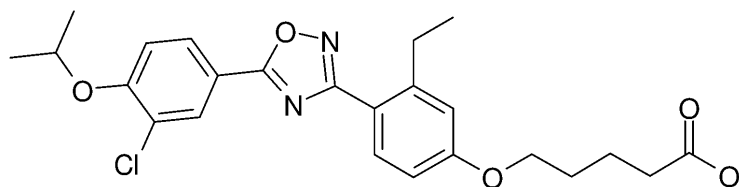
40

【 0 1 9 0 】

実施例 2 9

5 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ペンタン酸 (E 2 9)

【化 1 2 8】



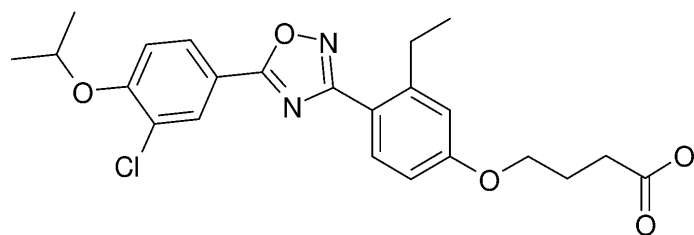
5- { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ペンタン酸エチル (D 6 8) (1 6 3 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、NaOH (3 . 3 5 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物に水 (5 m L) を添加し、pH = 1 - 2 に酸性化し、酢酸エチル (3 * 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として 5 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ペンタン酸 (E 2 9) (5 9 m g) を得た。δH (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 3 (3 H , t) , 1 . 2 9 (6 H , d) , 1 . 6 9 (4 H , m) , 2 . 2 5 (2 H , t) , 2 . 9 1 (2 H , q) , 3 . 9 9 (2 H , t) , 4 . 8 0 (1 H , m) , 6 . 8 7 (2 H , m) , 7 . 3 4 (1 H , d) , 7 . 8 5 (1 H , d) , 7 . 9 9 (1 H , d d) , 8 . 0 6 (1 H , d) , 1 2 . 0 2 (1 H , b r s) . δF (DMSO - d 6 , 3 7 6 M H z) : - 7 3 . 5 . MS (ES) : C ₂₄ H ₂₇ Cl N ₂ O ₅ の計算値 4 5 8 ; 実測値 4 5 9 . 2 (M + H +) .

【0 1 9 1】

実施例 3 0

4 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸 (E 3 0)

【化 1 2 9】



4 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸エチル (D 6 9) (1 5 8 m g) のイソプロパノール (5 m L) 及び水 (5 . 0 0 m L) 中溶液に、0 . 5 M の NaOH (3 . 3 4 m L) を添加した。反応溶液を 9 0 ° C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物に水 (5 m L) を添加し、pH = 1 - 2 に酸性化し、酢酸エチル (3 * 1 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として 4 - { [4 - (5 - { 3 - クロロ - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] フェニル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - エチルフェニル] オキシ } ブタン酸 (E 3 0) (7 8 m g) を得た。δH (DMSO - d 6 , 4 0 0 M H z) : 1 . 1 3 (3 H , t) , 1 . 2 9 (6 H , d) , 1 . 9 0 (2 H , m) , 2 . 3 5 (2 H , t) , 2 . 9 1 (2 H , q) , 4 . 0 0 (2 H , t) , 4 . 8 0 (1 H , m) , 6 . 8 9 (2 H , m) , 7 . 3 5 (1 H , d) , 7 . 8 6 (1 H , d) , 8 . 0 0 (1 H , d d) , 8 . 0 7 (1 H , d) , 1 2 . 1 5 (1 H , b r s) . δF (DMS

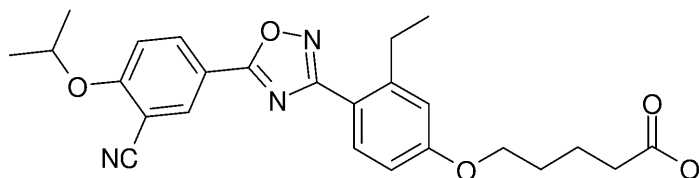
O-d 6, 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$ の計算値 444 ; 実測値 445.2 (M+H+).

【0192】

実施例 31

5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸 (E31)

【化130】



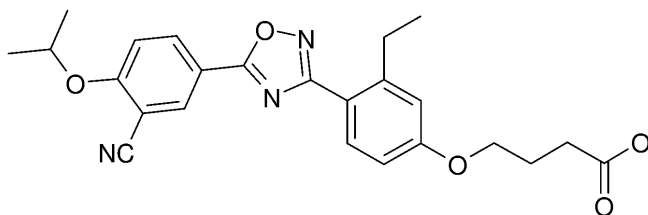
5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸エチル (D70) (137 mg) のイソプロパノール (2 mL) 及び水 (2.000 mL) 中溶液に、0.5 M の NaOH (2.87 mL) を添加した。反応溶液を 90 °C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物に水 (5 mL) を添加し、pH = 1-2 に酸性化し、酢酸エチル (3 * 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製して、白色固体として 5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸 (E31) (44 mg) を得た。δH (DMSO-d 6, 400 MHz) : 1.12 (3H, t), 1.32 (6H, d), 1.67 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.90 (2H, q), 3.99 (2H, t), 4.89 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.45 (1H, m), 7.85 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.37 (1H, m), 12.10 (1H, brs). δF (DMSO-d 6, 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : $C_{25}H_{27}N_3O_5$ の計算値 449 ; 実測値 450.3 (M+H+).

【0193】

実施例 32

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E32)

【化131】



4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D71) (133 mg) のイソプロパノール (2 mL) 及び水 (2.000 mL) 中溶液に、0.5 M の NaOH (2.87 mL) を添加した。反応溶液を 90 °C に 2 時間加熱した。イソプロピルアルコールを真空中で除去し、残留物に水 (5 mL) を添加し、pH = 1-2 に酸性化し、酢酸エチル (3 * 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し Mass Directed Auto Prep によ

って精製して、白色固体として4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E 3 2) (70 mg) を得た。 δ H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1. 14 (3H, t), 1. 32 (6H, d), 1. 91 (2H, m), 2. 35 (2H, t), 2. 91 (2H, q), 4. 00 (2H, t), 4. 89 (1H, m), 6. 89 (2H, m), 7. 45 (1H, d), 7. 85 (1H, d), 8. 29 (1H, dd), 8. 38 (1H, d), 12. 13 (1H, brs). δ F (DMSO-d₆, 376 MHz) : -73. 5. MS (ES) : C₂₄H₂₅N₃O₅ の計算値 435 ; 実測値 436. 2 (M+H+).

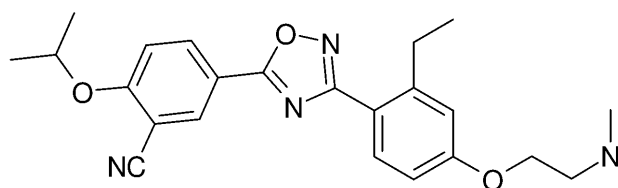
【0194】

10

実施例 3 3

5- [3- (2-エチル-4- { [2- (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 3 3)

【化 1 3 2】



20

5- (3- {4- [(2-ブロモエチル) オキシ] -2-エチルフェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (D 7 2) (110 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタンアミン (2 mL) を添加した。反応溶液を封管中で35℃で2日間攪拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮しMass Directed Auto Prepによって精製し白色固体として5- [3- (2-エチル-4- { [2- (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 3 3) (58 mg) を得た。 δ H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1. 14 (3H, t), 1. 32 (6H, d), 2. 62 (3H, s), 2. 93 (2H, q), 3. 34 (2H, m), 4. 27 (2H, t), 4. 91 (1H, m), 6. 96 (2H, m), 7. 48 (1H, d), 7. 91 (1H, d), 8. 31 (1H, dd), 8. 40 (1H, d), 8. 79 (2H, brs). δ F (DMSO-d₆, 376 MHz) : -73. 6. MS (ES) : C₂₃H₂₆N₄O₃ の計算値 406 ; 実測値 407. 2 (M+H+).

30

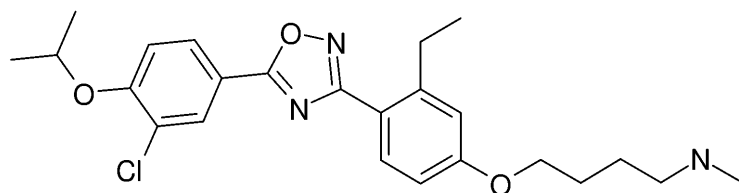
【0195】

実施例 3 4

(4- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブチル) メチルアミン (E 3 4)

40

【化 1 3 3】



3- {4- [(4-ブロモブチル) オキシ] -2-エチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (

50

D 7 3) (120 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタンアミン (0.122 mL) を添加した。反応溶液を封管中で 50 °C で終夜撹拌した。ろ過後、ろ液を濃縮し、Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として (4- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブチル) メチルアミン (E 3 4) (81 mg) を得た。δ H (DMSO-d 6, 400 MHz) : 1.13 (3H, t), 1.29 (6H, d), 1.72 (4H, m), 2.52 (3H, t), 2.92 (4H, m), 4.02 (2H, t), 4.81 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 8.01 (1H, dd), 8.08 (1H, d), 8.46 (2H, brs). δ F (DMSO-d 6, 376 MHz) : -73.7. MS (ES) : C₂₄H₃₀ClN₃O₃ の計算値 443; 実測値 444.2 (M+H+).

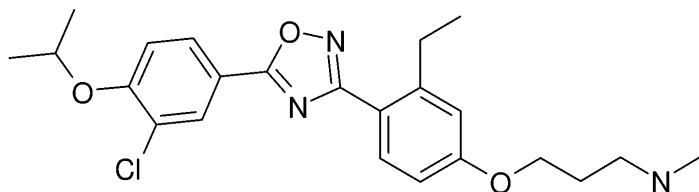
10

【0196】

実施例 3 5

(3- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン (E 3 5)

【化 1 3 4】



20

3- {4- [(3-プロモプロピル) オキシ] -2-エチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 7 4) (120 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタンアミン (2 mL) を添加した。反応溶液を封管中で 50 °C で終夜撹拌した。ろ過後、ろ液を濃縮し、Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として (3- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン (E 3 5) (64 mg) を得た。δ H (DMSO-d 6, 400 MHz) : 1.13 (3H, t), 1.29 (6H, d), 2.01 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, q), 3.03 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.82 (1H, m), 6.91 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 8.09 (1H, d), 8.40 (2H, brs). δ F (DMSO-d 6, 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : C₂₃H₂₈ClN₃O₃ の計算値 429; 実測値 430.2 (M+H+).

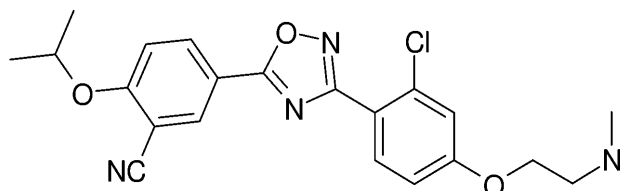
30

【0197】

実施例 3 6

5- [3- (2-クロロ-4- { [2- (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 3 6)

【化 1 3 5】



50

5-〔3-〔4-〔(2-ブロモエチル)オキシ〕-2-クロロフェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D75)(100mg)のテトラヒドロフラン(THF)(2mL)中溶液に、メタンアミン(2mL)を添加した。反応溶液を封管中で40℃で2日間攪拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮しMass Directed Auto Prepによって精製し白色固体として5-〔3-〔2-クロロ-4-〔[2-(メチルアミノ)エチル]オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E36)(64mg)を得た。 δH (DMSO-d6, 400MHz): 1.31(6H, d), 2.60(3H, s), 3.32(2H, m), 4.30(2H, t), 4.91(1H, m), 7.13(1H, dd), 7.27(1H, d), 7.49(1H, d), 7.95(1H, d), 8.32(1H, dd), 8.43(1H, d), 8.66(2H, brs). δF (DMSO-d6, 376MHz): -73.5. MS(ES): $C_{21}H_{21}ClN_4O_3$ の計算値412; 実測値413.1(M+H+).

10

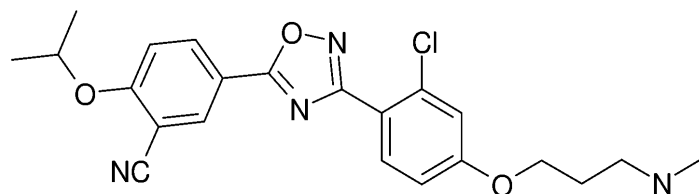
【0198】

実施例37

5-〔3-〔2-クロロ-4-〔[3-(メチルアミノ)プロピル]オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E37)

【化136】

20



5-〔3-〔4-〔(3-ブロモプロピル)オキシ〕-2-クロロフェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(D76)(100mg)のテトラヒドロフラン(THF)(2mL)中溶液に、メタンアミン(2mL)を添加した。反応溶液を室温で封管中で2日間攪拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮しMass Directed Auto Prepによって精製し白色固体として5-〔3-〔2-クロロ-4-〔[3-(メチルアミノ)プロピル]オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E37)(72mg)を得た。 δH (DMSO-d6, 400MHz): 1.32(6H, d), 2.00(2H, m), 2.55(3H, t), 3.02(2H, m), 4.13(2H, t), 4.91(1H, m), 7.08(1H, dd), 7.22(1H, d), 7.49(1H, d), 7.93(1H, d), 8.32(3H, m), 8.43(1H, d). δF (DMSO-d6, 376MHz): -73.5. MS(ES): $C_{22}H_{23}ClN_4O_3$ の計算値426; 実測値427.2(M+H+).

30

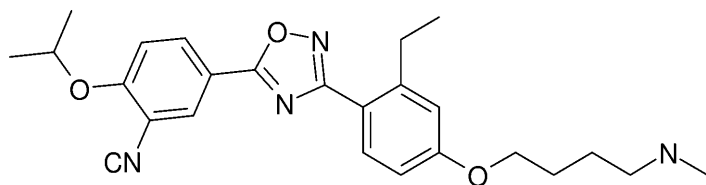
40

【0199】

実施例38

5-〔3-〔2-エチル-4-〔[4-(メチルアミノ)ブチル]オキシ〕フェニル〕-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕-2-〔(1-メチルエチル)オキシ〕ベンゾニトリル(E38)

【化 1 3 7】



5-(3-{4-[(4-bromobutyl)oxy]-2-ethylphenyl}-1,2,4-oxisazaphenyl-5-yl)-2-[(1-methylethyl)oxy]benzonitrile (D77) (110 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタ
ンアミン (2 mL) を添加した。反応溶液を封管中で室温で2日間攪拌した。ろ過の後、
ろ液を濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体
として 5-[3-(2-ethyl-4-{[4-(methylanilino)butyl]oxy}phenyl)-1,2,4-oxisazaphenyl-5-yl]-2-[(1-methylethyl)oxy]
benzonitrile (E38) (73 mg) を得た。δH (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.13 (3H, t), 1.32 (6H, d), 1.72 (4H, m), 2.52 (3H, t), 2.93 (4H, m), 4.03 (2H, t), 4.91 (1H, m), 6.
90 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 8.31 (1H, dd), 8.41 (3H, m). δF (DMSO-d₆, 376 MHz) : -73.5
MS (ES) : C₂₅H₃₀N₄O₃ の計算値 434 ; 実測値 435.3 (M+H)
。

10

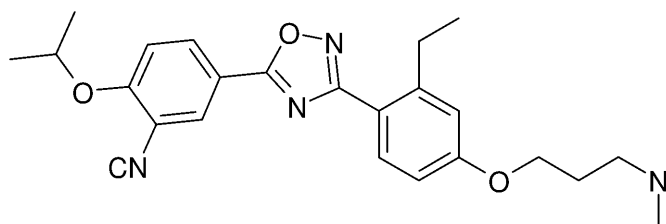
20

【0200】

実施例 39

5-[3-(2-ethyl-4-{[3-(methylanilino)propyl]oxy}phenyl)-1,2,4-oxisazaphenyl-5-yl]-2-[(1-methylethyl)oxy]benzonitrile (E39)

【化 1 3 8】



30

5-(3-{4-[(3-bromopropyl)oxy]-2-ethylphenyl}-1,2,4-oxisazaphenyl-5-yl)-2-[(1-methylethyl)oxy]benzonitrile (D78) (110 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタ
ンアミン (2 mL) を添加した。反応溶液を室温で封管中で2日間攪拌した。ろ過の後、
ろ液を濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体
として 5-[3-(2-ethyl-4-{[3-(methylanilino)propyl]oxy}phenyl)-1,2,4-oxisazaphenyl-5-yl]-2-[(1-methylethyl)oxy]
benzonitrile (E39) (64 mg) を得た。δH (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.13 (3H, t), 1.32 (6H, d), 2.02 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.03 (2H, s), 4.09 (2H, t),
4.90 (1H, m), 6.91 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.89 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.40 (1H, s), 8.53 (2H, brs). δF (DMSO-d₆, 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : C₂₄H₂₈N₄
O₃ の計算値 420 ; 実測値 421.3 (M+H) 。

40

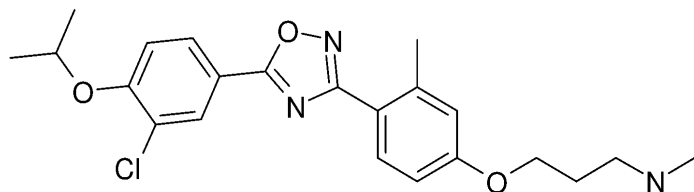
【0201】

実施例 40

50

(3- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン (E 40)

【化 1 3 9】



10

3- {4- [(3-プロモプロピル) オキシ] -2-メチルフェニル} -5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール (D 80) (160 mg) のテトラヒドロフラン (THF) (2 mL) 中溶液に、メタンアミン (1.718 mL) を添加した。結果として得られた溶液を、60℃で終夜撹拌した。ろ過の後、ろ液を濃縮し Mass Directed Auto Prep によって精製し白色固体として (3- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン (E 40) (89 mg) を得た。δH (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.29 (6H, d), 2.01 (2H, m), 2.55 (6H, m), 3.02 (2H, m), 4.08 (2H, t), 4.81 (1H, m), 6.91 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.02 (1H, dd), 8.10 (1H, d), 8.42 (2H, brs). δF (DMSO-d₆, 376 MHz) : -73.5. MS (ES) : C₂₂H₂₆ClN₃O₃ の計算値 415; 実測値 416.2 (M+H⁺)。 20

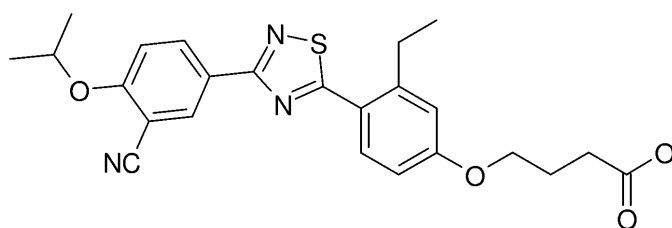
【0202】

実施例 41

4- { [4- (3- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E 41)

30

【化 1 40】



4- { [4- (3- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D 82) (40 mg) の室温で空气中で撹拌したイソプロパノール (15 mL) 及び水 (4 mL) 中溶液に、20%水酸化ナトリウム (0.5 mL) を滴下して添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物を濃HClによってpH=7に酸性化した。混合物を真空中で乾燥し、DMF中に溶解して、ろ過の後、ろ液を Mass Directed Auto Prep によって精製し 4- { [4- (3- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E 41) (9 mg) を得た。δH (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.26 (3H, t), 1.37 (6H, d), 1.98 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.02 (2H, m), 4.10 (2H, t), 4.91 (1H, m), 6.99 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.97 (1H, dd) 40

50

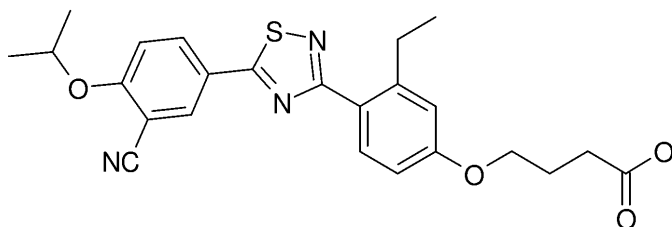
), 8.48 (2H, m), 12.19 (1H, s). δF (DMSO-d₆, 376 MHz): -73.4. MS (ES): C₂₄H₂₅N₃O₄S の計算値 451; 実測値 452.2 (M+H⁺).

【0203】

実施例 42

4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E42)

【化141】



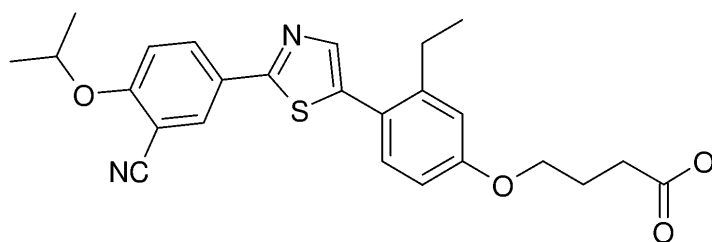
4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D84) (62 mg) の室温で空气中で攪拌したイソプロパノール (15 mL) 及び水 (4 mL) 中溶液に、20%水酸化ナトリウム (0.2 mL) を滴下して添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。反応混合物を AcOH によって pH=7 に酸性化した。混合物を真空中で乾燥し、DMF 中に溶解して、ろ過の後、ろ液を Mass Directed Auto Prep によって精製し 4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E42) (24 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.18 (3H, t), 1.37 (6H, d), 1.98 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.06 (2H, m), 4.07 (2H, t), 4.95 (1H, m), 6.93 (2H, m), 7.50 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.33 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 12.18 (1H, s). MS (ES): C₂₄H₂₅N₃O₄S の計算値 451; 実測値 452.2 (M+H⁺).

【0204】

実施例 43

4- { [4- (2- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3-チアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E43)

【化142】



4- { [4- (2- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3-チアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸エチル (D87) (59 mg) の室温で大気中で攪拌したイソプロパノール (10 mL) 及び水 (2 mL) 中溶液に、20%水酸化ナトリウム (0.5 mL) を滴下して添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を pH=7 から AcOH によって酸性化した。混合物を真空中で乾燥し、DMF 中に溶解して、ろ過の後、ろ液を Mass Directed

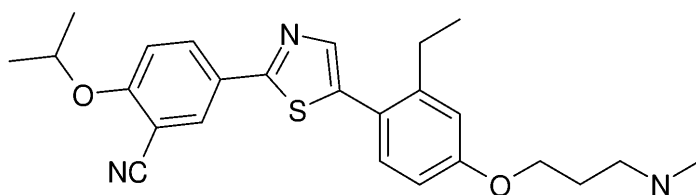
Auto Prepによって精製し4- { [4- (2- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3-チアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸 (E 43) (19 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.13 (3H, t), 1.36 (6H, d), 1.95 (2H, m), 2.38 (2H, t), 2.69 (2H, m), 4.03 (2H, t), 4.89 (1H, m), 6.87 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.21 (2H, m), 11.89 (1H, brs). MS (ES): C₂₅H₂₆N₂O₄S の計算値 450; 実測値 451.2 (M+H⁺)。

【0205】

実施例 44

5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 44)

【化 143】



(3- { [4- (2- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3-チアゾール-5-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルカルバミン酸 1, 1-ジメチルエチル (D 88) (40 mg) の室温で空气中で攪拌したジクロロメタン (DCM) (5 mL) 中溶液に、TFA (0.1 mL) を滴下して添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。混合物を真空中で乾燥し、Mass Directed Auto Prepによって精製し白色固体として5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル (E 44) (25 mg) を得た。 δH (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.14 (3H, t), 1.36 (6H, d), 2.05 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.71 (2H, m), 3.07 (2H, t), 4.11 (2H, t), 4.90 (1H, m), 6.89 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.19 (1H, dd), 8.25 (1H, d), 8.35 (2H, brs). δF (DMSO-d₆, 376 MHz): -73.4. MS (ES): C₂₅H₂₉N₃O₂S の計算値 435; 実測値 436.2 (M+H⁺)。

【0206】

S1P1 Tangoアッセイ

組換えEDG1-b1a/U2OS細胞 (TEVプロテアーゼ部位に結合したヒト内皮分化遺伝子1 (EDG1) 及びTango GPCR-b1a U2OS親細胞系中に安定して組み入れられたGal4-VP16転写因子を含む) を、312, 500個のセル/mlの密度でアッセイ培地 (Invitrogen Freestyle Expression Medium) 中に懸濁させた。Corningの黒色ウェル透明底96ウェルプレート中で、100 μ l/ウェルのアッセイ培地を無細胞対照ウェル (12列) に加え、100 μ l/ウェルの細胞懸濁液を試験化合物ウェル (2-8行、1-10列) に、非刺激対照ウェル (DMSO) (11列) に、刺激対照ウェル (S1P) (1行、1-10列) に加える。細胞を37°C、5%のCO₂で44~48時間インキュベートした。

【0207】

試験化合物ウェルに、0.5% DMSOを含むアッセイ培地中の試験化合物の5倍ストック溶液を25 μ l、刺激化合物ウェルに0.5% DMSOを含むアッセイ培地中のアゴ

10

20

30

40

50

ニスト (S1P) の5倍ストック溶液を25 μ l、非刺激対照ウェル及び無細胞対照ウェルにアッセイ培地中の0.5% DMSOの5倍ストック溶液25 μ lを加える。

【0208】

37℃、5% CO₂で5時間インキュベートした後、25 μ lの6倍基質混合物(6 μ lの溶液A(912 μ lのDMSO中の1mgのLiveBlazer(商標)-FRET B/G基質(CCF4-AM))プラス60 μ lの溶液Bプラス934 μ lの溶液C)を各ウェルに加え、室温で2時間暗所でインキュベートした。最後に、プレートをEnVisionで2つの発光チャンネル(460nm及び530nm)で読み取った。

【0209】

1対5の希釈ステップを用いて、全ての試験化合物をDMSO中に10mMの濃度で溶解させ、100%のDMSO中で調製して、10点用量反応曲線を得た。DMSO濃度が全アッセイのプレート全体で確実に一定にしつつ、希釈物をアッセイプレートに移した。

10

【0210】

バックグラウンドを差し引いた青色発光値を、バックグラウンドを差し引いた緑色発光値で割ることによって、青/緑発光比(460nm/530nm)を各ウェルについて計算する。用量反応曲線はS字型用量反応モデルに基づく。全ての比データを各プレート上の正の対照の最大発光比及び負の対照(DMSO)の最小発光比に基づいて正規化した。各化合物の内因活性(IA)は、曲線適合後のその最大反応の正規化されたパーセンテージである。

【0211】

20

このアッセイで実施例1から12はpEC50>5を有していた。

【0212】

S1P1 Tangoアッセイ-384ウェルフォーマット

組換えEDG1-bla/U2OS細胞(TEVプロテアーゼ部位に結合したヒト内皮分化遺伝子1(EDG1)及びTango GPCR-bla U2OS親細胞系中に安定して組み入れられたGal4-VP16転写因子を含む)を成長培地から収集し、アッセイ培地(Invitrogen Freestyle Expression Medium)中に継代させた。細胞を24時間37℃、5% CO₂で欠乏させ、収集し、アッセイ培地中に~200,000細胞/mlの密度で再懸濁させた。

【0213】

30

全ての試験化合物をDMSO中に10mMの濃度で溶解させ、100%のDMSO中で調製して、10点用量反応曲線を得た。Bravo(Velocity11)によって調製した試験化合物を2~11及び13~22列のウェルに添加し; DMSOを非刺激対照として12及び23列のカラムに添加し、アッセイ培地を1及び24列のウェルに無細胞対照として添加した。S1P1アゴニストを2行、2~11列のウェルに刺激対照として添加し、試験化合物を2行、13~22列及び3~15行、2~11/13~22列のウェルに添加した(1及び16は空で使用しなかった)。溶液中の化合物を、Echo(Labcyte)用量反応プログラム(50nl/ウェル)を用いてアッセイプレート(Greiner 781090)に添加した。非刺激対照及び無細胞対照に50nl/ウェルの純粋DMSOを負荷して、DMSO濃度が全てのアッセイについてプレート全体にわたって一定であることを確実にした。

40

【0214】

50 μ lの細胞懸濁液をプレートの2~23列の各ウェルに添加した(1ウェルあたり~10,000細胞)。50 μ lのアッセイ培地を無細胞対照の各ウェル(1及び24列)に添加した。細胞を一晩37℃/5% CO₂でインキュベートした。

【0215】

10 μ lの6x基質混合物(LiveBlazer(商標)-FRET B/G基質(CCF4-AM) Cat#K1096、Invitrogen, Inc.製)を、Bravoを用いて各ウェルに添加し、プレートを室温で2時間、暗所にてインキュベートした。プレートを最終的にEnVisionで、1つの励起チャンネル(409nm)及び

50

2つの発光チャンネル（460nm及び530nm）を用いて読み取った。

【0216】

バックグラウンドを差し引いた青色発光値を、バックグラウンドを差し引いた緑色発光値で割ることによって、青／緑発光比（460nm／530nm）を各ウェルについて計算した。用量反応曲線はS字型用量反応モデルに基づく。全ての比データを各プレート上の正の対照の最大発光比及び負の対照（DMSO）の最小発光比に基づいて正規化した。各化合物の内因活性（IA）は、曲線適合後のその最大反応の正規化されたパーセンテージである。

【0217】

このアッセイで実施例13及び44はpEC50 $\geq$ 6を有していた。このアッセイで実施例14、23、25及び34はpEC50 $\geq$ 7を有していた。このアッセイで実施例5、6、9、17から20、26、33、35、38、40及び42はpEC50 $\geq$ 8を有していた。このアッセイで実施例2、3、8、11、12、15、16、21、24、27から29、36、37、39、41及び43はpEC50 $\geq$ 9を有していた。このアッセイで実施例1、7、10、22、30及び30から32はpEC50 $\geq$ 10を有していた。

10

【0218】

S1P3 GeneBlazer アッセイ

GeneBLAzer EDG3-Gal5-NFAT-bla HEK293T細胞（ヒト内皮分化Gタンパク質共役受容体3（EDG3）及びNFAT反応エレメントの制御下のベクターラクタマーゼレポーター遺伝子及びGeneBLAzer Gal5-NFAT-bla HEK293T細胞系中に安定して組み入れられた乱交雑（promiscuous）Gタンパク質（Gal5）を含む）をアッセイ培地（99%のDMEM、1%の透析FBS、0.1mMのNEAA、25mMのHEPES（pH7.3）、100U/mlのペニシリン、100µg/mlのストレプトマイシン）を312, 500細胞/mlの密度で懸濁させた。Corning黒色ウェル透明底96ウェルプレート中、100µl/ウェルのアッセイ培地を無細胞対照ウェル（12列）に添加し、100µl/ウェルの細胞懸濁液を試験化合物ウェル（2～8行、1～10列）、非刺激対照ウェル（DMSO）（11列）、及び刺激対照ウェル（S1P）（1行、1～10列）に添加した。

20

30

細胞を37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした。

【0219】

25µlの、0.5%DMSOを含むアッセイ培地中試験化合物のストック溶液（5x）を試験化合物ウェルに添加し、25µlの、0.5%DMSOを含むアッセイ培地中アゴニスト（S1P）のストック溶液（5x）を刺激化合物ウェルに添加し、25µlの、アッセイ培地中0.5%DMSOのストック溶液（x5）を非刺激対照及び無細胞対照ウェルに添加する。

【0220】

37℃、5%CO₂で5時間インキュベーションした後、25µlの6x基質混合物（6µl溶液A（912µlDMSO中1mgのLiveBLAzer（商標）-FRET B/G基質（CCF4-AM））+60µl溶液B+934µl溶液C）を各ウェルに添加し、室温で2時間、暗所にてインキュベートした。プレートを最終的にEnVisionで2つの発光チャンネル（460nm及び530nm）について読み取った。

40

【0221】

全ての試験化合物を10mMの濃度でDMSO中に溶解させ、1/5希釈ステップ（1 in 5 dilution step）を用いて100%DMSO中で調製して、10点用量反応曲線を得た。希釈物をアッセイプレートに移し、全てのアッセイについてプレート全体にわたってDMSO濃度が一定であることを確実にした。

【0222】

バックグラウンドを差し引いた青色発光値を、バックグラウンドを差し引いた緑色発光

50

値で割ることによって、各ウェルについての青／緑発光比（460nm／530nm）を計算する。用量反応曲線は、S字型用量反応モデルに基づく。全ての比データを、各プレート上の正の対照（S1P）の最大発光比及び負の対照（DMSO）の最小発光比に基づいて正規化した。各化合物の内因活性（IA）は、曲線適合後のその最大反応の正規化されたパーセンテージである。

【0223】

本発明の例示の化合物は、 $pEC_{50} < 5$ を有していた。

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月22日(2011.3.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

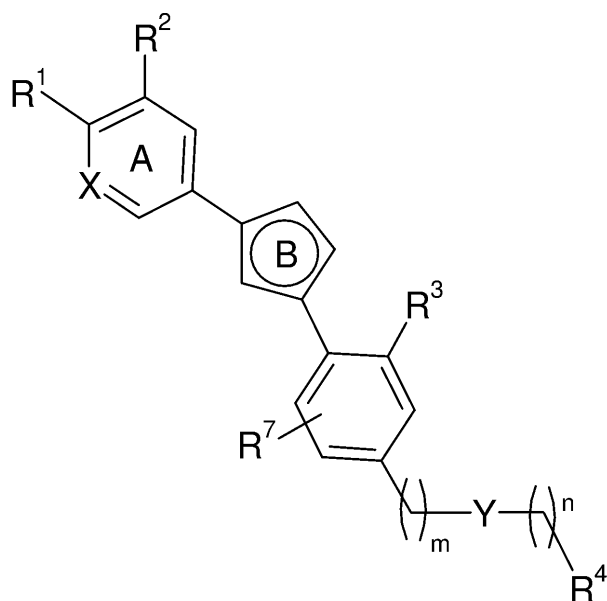
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

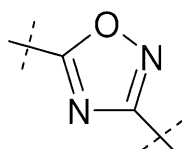
下記式（I）の化合物又はその塩：

【化1】



（式中、
XはCHであり、
Bは下記であり：

【化2】



(f)

YはOであり、
mは0であり、
nは1～4であり、
 R^1 はC₍₁₋₄₎アルコキシであり、
 R^2 はシアノ又はクロロであり、

R³ は C₍₁₋₃₎ アルキル、C₍₁₋₃₎ アルコキシ、ハロゲン、又は水素であり、
 R⁴ は、COOH、NR⁵R⁶、又はOR⁸であり、
 R⁵ は水素又はメチルであり、
 R⁶ はメチルであり、
 R⁷ は水素であり、および、
 R⁸ はメチルである)。

【請求項2】

4- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ブタン酸
 5- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} ペンタン酸
 { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} 酢酸
 3- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} -N, N-ジメチル-1-プロパンアミン
 2- { [4- (5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルフェニル] オキシ} -N-メチルエタンアミン
 5- {3-クロロ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -3- (2-メチル-4- { [2- (メチルオキシ) エチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール
 5- { [3-クロロ-4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ペンタン酸
 5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ペンタン酸
 { [3-クロロ-4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸
 4- { [3-クロロ-4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸
 5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロフェニル] オキシ} ペンタン酸
 5- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3- (メチルオキシ) フェニル] オキシ} ペンタン酸
 5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル
 5- [5- (2-エチル-4- { [3- (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル
 4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸
 4- { [4- (5- {3-シアノ-4- [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} -1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸
 5- [3- (2-クロロ-4- { [4- (ジメチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2- [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル
 5- {3- [2-クロロ-4- ({4- [(1-メチルエチル) アミノ] ブチル} オキシ

シ) フェニル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [4 - (プロピルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [4 - (エチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [4 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

4 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} ブタン酸
 { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-フルオロフェニル] オキシ} 酢酸

4 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} ブタン酸
 { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル] オキシ} 酢酸

(2 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} エチル) メチルアミン

{ [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} 酢酸

{ [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} 酢酸

5 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

4 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ペンタン酸

4 - { [4 - (5 - {3-シアノ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5 - [3 - (2-エチル-4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

(4 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} ブチル) メチルアミン

(3 - { [4 - (5 - {3-クロロ-4 - [(1-メチルエチル) オキシ] フェニル} - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 3-エチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [2 - (メチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5 - [3 - (2-クロロ-4 - { [3 - (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] - 2 - [(1-メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5 - [3 - (2-エチル-4 - { [4 - (メチルアミノ) ブチル] オキシ} フェニル)

－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 5－イル]－ 2－ [(1－メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

5－ [3－ (2－エチル－ 4－ { [3－ (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 5－イル]－ 2－ [(1－メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

(3－ { [4－ (5－ {3－クロロ－ 4－ [(1－メチルエチル) オキシ] フェニル}－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－ 3－イル)－ 3－メチルフェニル] オキシ} プロピル) メチルアミン

4－ { [4－ (3－ {3－シアノ－ 4－ [(1－メチルエチル) オキシ] フェニル}－ 1, 2, 4－チアジアゾール－ 5－イル)－ 3－エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

4－ { [4－ (5－ {3－シアノ－ 4－ [(1－メチルエチル) オキシ] フェニル}－ 1, 2, 4－チアジアゾール－ 3－イル)－ 3－エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

4－ { [4－ (2－ {3－シアノ－ 4－ [(1－メチルエチル) オキシ] フェニル}－ 1, 3－チアゾール－ 5－イル)－ 3－エチルフェニル] オキシ} ブタン酸

5－ [5－ (2－エチル－ 4－ { [3－ (メチルアミノ) プロピル] オキシ} フェニル)－ 1, 3－チアゾール－ 2－イル]－ 2－ [(1－メチルエチル) オキシ] ベンゾニトリル

から選択される請求項 1 に記載の化合物及びその塩。

【請求項 3】

S 1 P 1 受容体により媒介される病態又は障害の治療のための、請求項 1～2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 4】

前記病態又は障害が、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血－再灌流傷害、固形腫瘍及び腫瘍転移、脈管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病及びインシュリン非依存性糖尿病である、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

前記病態が多発性硬化症である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

S 1 P 1 受容体により媒介される病態又は障害の治療に使用される薬剤を製造するための、請求項 1～2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 7】

前記病態又は障害が、多発性硬化症、自己免疫疾患、慢性炎症性疾患、喘息、炎症性神経障害、関節炎、移植、クローン病、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、乾癬、虚血－再灌流傷害、固形腫瘍、及び腫瘍転移、脈管形成に関連する疾患、血管疾患、疼痛状態、急性ウイルス性疾患、炎症性腸疾患、インシュリン依存性糖尿病及びインシュリン非依存性糖尿病である、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記病態が多発性硬化症である、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

請求項 1～2 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学上許容される塩を含む、医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2010/000940
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D413/-, C07D417/-, A61K31/-, A61P37/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, oxazol, oxadiazol, thiazol, thiadiazol, S1P1 receptor, immune, structure search according to the formula (I)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2009043889A2(MERCK SERONO S.A.) 09 Apr. 2009 (09.04.2009), see examples 49, 50, 52 and 53, claims 9,10 and 12-15	1, 7-10
Y	see pages 1-5 of the description, examples 49, 50, 52 and 53, claims 9, 10 and 12--15	1-3, 7-10
Y	WO2008029370A1 (ACTELION PHARM LTD) 13 Mar. 2008 (13.03.2008), see pages 4-12 and 16-19 of the description and examples 1-3	1-3, 7-10
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 Sep. 2010 (03.09.2010)		Date of mailing of the international search report 30 Sep. 2010 (30.09.2010)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer YANG Yi Telephone No. (86-10)62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000940

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-6, 11 and 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 4-6, 11 and 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body (see PCT Article 17 (2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/000940

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2009043889A2	09.04.2009	CA2696863A	09.04.2009
		AU2008306885A	09.04.2009
		AR068731A	02.12.2009
		MX2010003612A	30.04.2010
		KR20100075608A	02.07.2010
WO2008029370A1	13.03.2008	CA2661315A	13.03.2008
		AU2007292992A	13.03.2008
		CL25942007A	06.06.2008
		AR062684A	26.11.2008
		MX2009002234A	16.03.2009
		NO20091409A	07.04.2009
		KR20090060327A	11.06.2009
		EP2069335A	17.06.2009
		CN101522670A	02.09.2009
		JP2010502694T	28.01.2010
		US2010168005A	01.07.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000940

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D263/32 (2006.01)i
C07D271/10 (2006.01)i
C07D277/22 (2006.01)i
C07D285/12 (2006.01)i
C07D413/04 (2006.01)i
C07D413/14 (2006.01)i
C07D417/04 (2006.01)i
C07D417/14 (2006.01)i
A61K31/422 (2006.01)i
A61K31/4245 (2006.01)i
A61K31/427 (2006.01)i
A61K31/433 (2006.01)i
A61P37/00 (2006.01)i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
C 0 7 D 285/12 (2006.01)	C 0 7 D 285/12	A
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
C 0 7 D 271/10 (2006.01)	C 0 7 D 271/10	
C 0 7 D 285/08 (2006.01)	C 0 7 D 285/08	
C 0 7 D 277/20 (2006.01)	C 0 7 D 277/30	
C 0 7 D 277/30 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)		

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, S E, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, I L, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ , OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100107342

弁理士 横田 修孝

(74)代理人 100111730

弁理士 伊藤 武泰

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 ジャニン、シャン

中華人民共和国上海、プドン、ツァンジャン、ハイ・テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン

(72)発明者 シチェン、リン

中華人民共和国上海、プドン、ツァンジャン、ハイ・テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン

(72)発明者 レン、フェン

中華人民共和国上海、プドン、ツァンジャン、ハイ・テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン

(72)発明者 デン、グアンファイ

中華人民共和国上海、プドン、ツァンジャン、ハイ・テク、パーク、ハレイ、ロード、898、ビルディング、3、グラクソスミスクライン

ルディング、3、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C033 AD08 AD17 AD20

4C036 AD05 AD08 AD17 AD27 AD30

4C056 AA01 AB02 AC05 AC07 AD01 AE03 FA11 FC01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 BC82 BC85 BC86 MA01 MA04 NA14

ZA01 ZA08 ZA36 ZA59 ZA68 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13

ZB26 ZB33 ZC35 ZC42