

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年10月14日(2010.10.14)

【公表番号】特表2010-501541(P2010-501541A)

【公表日】平成22年1月21日(2010.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2010-003

【出願番号】特願2009-525123(P2009-525123)

【国際特許分類】

C 0 7 H 17/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 H 17/08 C S P B

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 31/04

C 0 7 B 61/00 3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月23日(2010.8.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】抗菌活性を有する新規マクロライド及びケトライド

【技術分野】

【0001】

〔発明の分野〕

本発明は、抗菌活性を有する新規な11,12-ラクトンマクロライド及びケトライド、該化合物を含む医薬組成物並びに該化合物を用いて微生物感染症を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

〔発明の背景〕

マクロライドは、抗菌薬、エリスロマイシンAの周知ファミリーであり、14員マクロライドが1952年にストレプトマイセス・エリスレウス(*Streptomyces erythreus*)から単離された。治療薬として使用されているマクロライドの例は、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン(*clarithromycin*)及びアジスロマイシン(アザリド(*azalide*))である。ケトライドは、マクロラクトン環中に存在するL-クラジノース(*cladinose*)部分に代えて3位にケト官能が存在することを特徴とする半合成の14員環マクロライド誘導体である。テリスロマイシン(*Telithromycin*)及びセスロマイシン(*Cethromycin*)がケトライドの例である。

米国特許第4,331,803号は、エリスロマイシンの6-O-メチル誘導体、すなわちクラリスロマイシンを開示している。米国特許第4,349,545号はロキシスロマイシンを開示している。アザリドアジスロマイシンは米国特許第4,517,359号で開示されている。テリスロマイシンはEP 680967 A1並びに対応する米国特許第5,635,485号及びBioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9(21), 3075-3080に記載されている。別のケトライドセスロマイシン(ABT 773)はWO 98/09978、及びJ. Med. Chem. 2000, 43, 1045で開示されている。

米国特許第6,900,183号は、シアノ又はアミノ誘導体で置換されたラクTONのC-21を有

する11,12- ラクトンケトライドについて記載している。

米国特許出願US 2004/0077557及びPCT公開WO 02/16380、WO 03/42228、WO 04/16634及びWO 03/072588は、11,12- ラクトンケトライドを開示している。

【発明の概要】

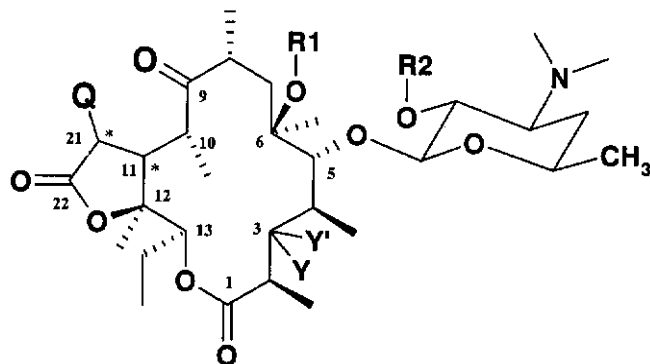
【課題を解決するための手段】

【0003】

〔発明の詳細〕

1つの一般局面では、下記式Iのマクロライド及びケトライド化合物並びにその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマーが提供される。

【化1】



式 I

【0004】

(式中、

*はキラル中心を表し；

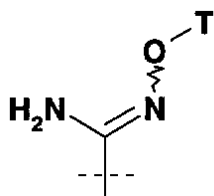
R₁は水素又はメチルであり；

R₂は水素又はヒドロキシル保護基であり

(ここで、ヒドロキシル保護基は、トリエチルシリル、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メトキシメチル、ベンジル、メトキシエトキシメチル又はtertブチルジメチルシリルから成る群より選択される)；

QはHet又は下記式

【化2】



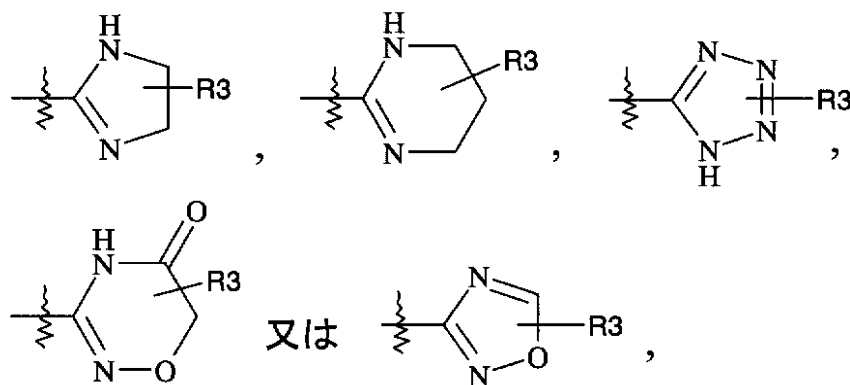
【0005】

で表される基であり

(ここで、

Hetは下記式

【化3】



【0006】

(式中、 R_3 は、 NO_2 、 CN 、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 CH_2CONH_2 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 NH_2 、置換 C_1 - C_6 アルキル及び置換 C_2 - C_6 アルケニルから成る群より選択される1以上の置換基である)

で表される基から選択され；

Tは、下記基：

水素、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-\text{R}_6$ 及び $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{X}-\text{R}_6$

から成る群より選択され

(ここで、

m は0、1、2又は3であり；

【0007】

R_5 は、下記基：

水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_6 アルキル)、 CONR_aR_b 、 NR_aR_b 、 C_1 - C_6 アルキル又は置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル又は置換 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル又は置換 C_2 - C_6 アルキニル、6員の置換又は無置換アリール、5～6員の置換又は無置換ヘテロアリール、3～6員の置換又は無置換シクロアルキル及び3～6員の置換又は無置換ヘテロサイクリル

から成る群より選択され

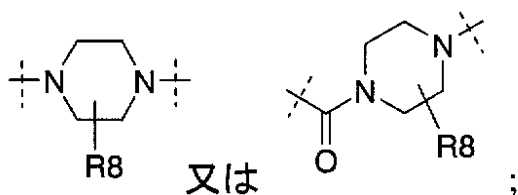
(ここで、 R_a 及び R_b が独立に水素、 C_1 - C_6 アルキルであるか又は

R_a と R_b が、それらが結合している窒素と共に5～6員ヘテロ環式環(該ヘテロ環は、N、O、Sから選択される1以上のヘテロ原子を有する)を形成している)；

Aは $-\text{CO}-$ 又は $-\text{CONH}-$ であり；

Bは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{O}-$ 、又は下記式

【化4】



【0008】

(式中、

R_8 は、該ヘテロ環のいずれか1つの炭素のところに置換基であり、 R_8 は、水素、 C_1 - C_6 アル

キル、置換 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル及び置換 C_2-C_6 アルケニルから成る群より選択される)

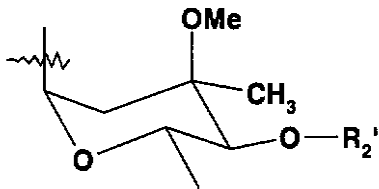
で表される基である) ;

Xは、6員アリール又は5~6員ヘテロアリールであり ;

R_6 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール又は置換ヘテロアリールである) ;

Y' が水素で、かつ Y が OR_7 であり(ここで、 R_7 は水素又は下記式

【化5】



【0009】

(式中、 R_2 は水素(R_2 が水素のとき、 R_7 はクラジノースと命名される)又はヒドロキシル保護基であり、

ここで、ヒドロキシル保護基は、トリエチルシリル、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジル又はtertブチルジメチルシリルから成る群より選択される)

で表される基である)

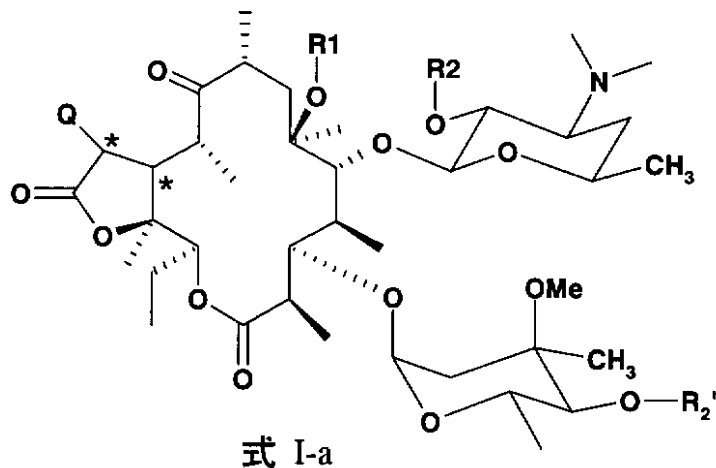
或いは

Y と Y' が、それらが結合している炭素と共に $C=O$ を形成している。)

【0010】

一実施形態では、下記式I-aのマクロライド化合物が提供される。

【化6】

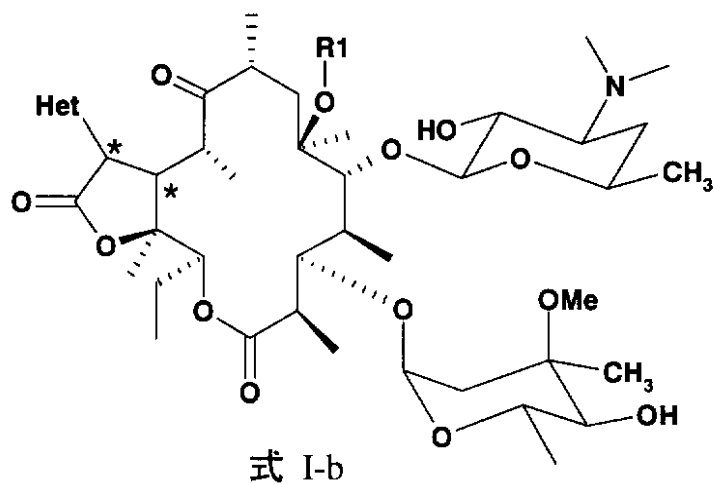


(式中、Q、 R_1 、 R_2 及び R_2' は前記定義どおりである。)

【0011】

別の実施形態は、下記式I-bのマクロライド化合物に関する。

【化 7】

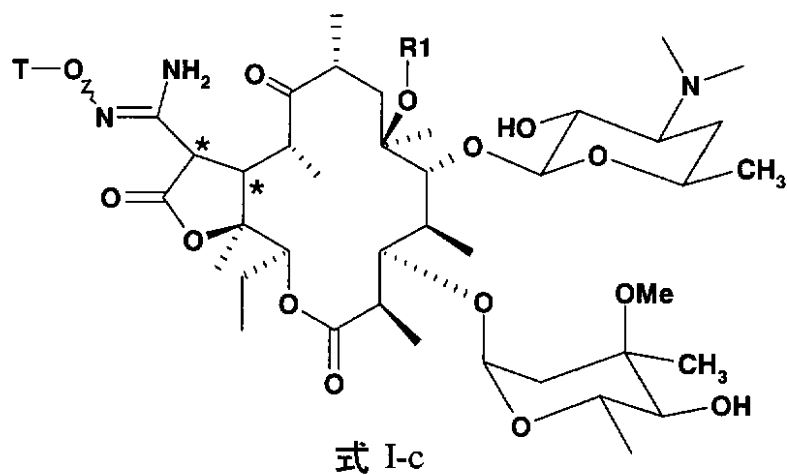


(式中、 R_1 及び Het は前記定義どおりである。)

【 0 0 1 2 】

別の実施形態は、下記式 I-c の化合物に関する。

【化 8】

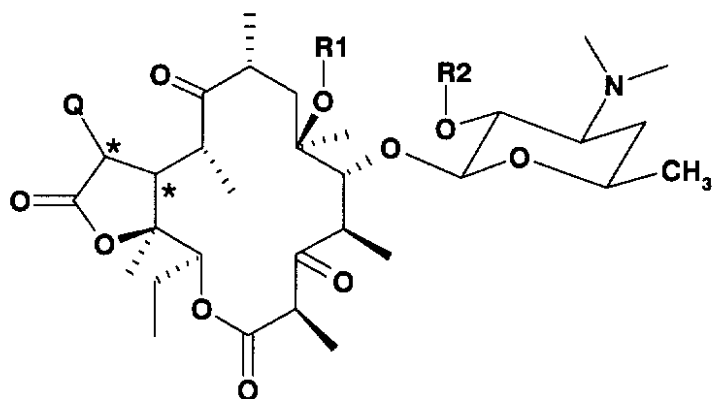


(式中、T 及び R_1 は前記定義どおりである。)

【 0 0 1 3 】

別の実施形態は、下記式 I-d のケトライド化合物に関する。

【化 9】



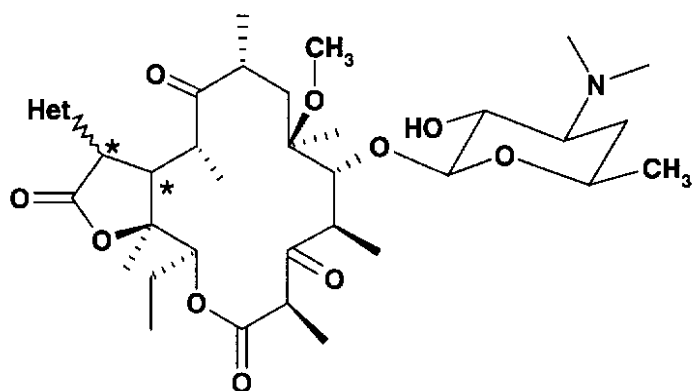
式 I-d

(式中、 R_1 は CH_3 であり、 R_2 及び Q は前記定義どおりである。)

【 0 0 1 4 】

別の実施形態は、下記式 I-e のケトライド化合物に関する。

【化 1 0】



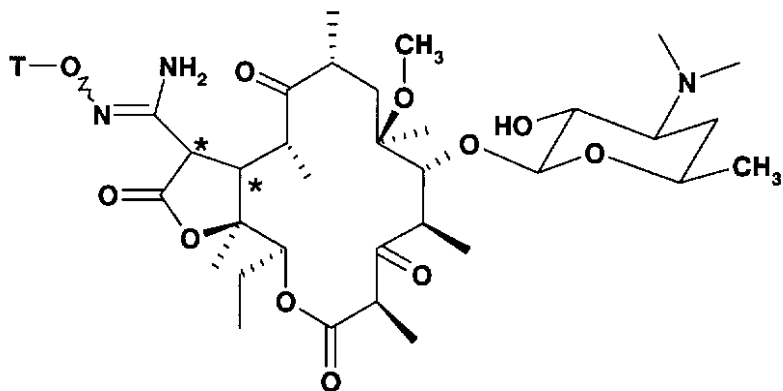
式 I-e

(式中、Het は前記定義どおりである。)

【 0 0 1 5 】

別の実施形態は、下記式 I-f のケトライド化合物に関する。

【化 1 1】



式 I-f

【 0 0 1 6 】

別の実施形態では、式Iの化合物及びその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマーに関する。

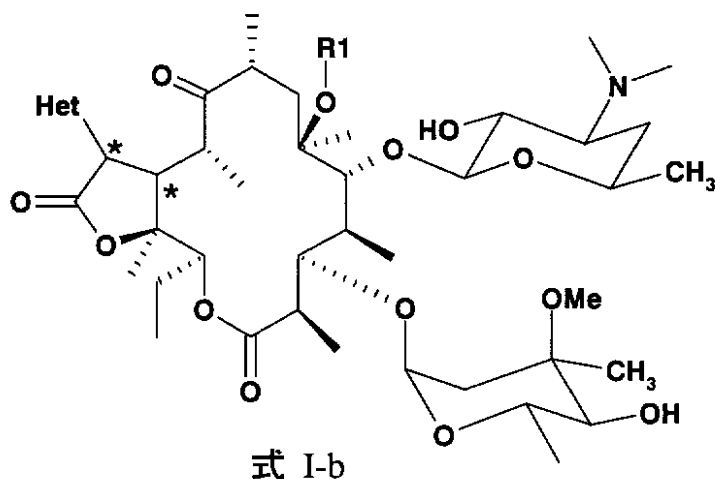
別の実施形態は、さらに、微生物感染によって引き起こされるか又は微生物感染によって与えられる状態に対象が苦しむことを予防する方法に関する。この方法は、前記対象に、予防的に有効な量の式Iの化合物及びその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマーを投与する工程を含む。

以下の明細事項の精査から当業者には他の目的及び利点が明らかになるだろう。

【 0 0 1 7 】

本発明の代表化合物は以下のとおりである。

【化 1 2】



【 0 0 1 8 】

Hetが1H-テトラゾール-5-イルであり、R₁がCH₃である、式I-bの化合物；

Het が 2-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、R₁ が CH₃ である、式 I-b の化合物；

Het が 1-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-b の化合物；

Het が 2-(エトキシカルボニルメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-b の化合物；

Het が 1-(エトキシカルボニルメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-b の化合物；

Hetが2-(カルバモイルメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、R₁がCH₃である、式I-bの化合物；

Het が 1-(カルバモイルメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-b の化合物；

Hetが2-(シアノメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが1-(シアノメチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが2-(アリル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが1-(アリル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

【0019】

Hetが2-(ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが1-(ヒドロキシエチル)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

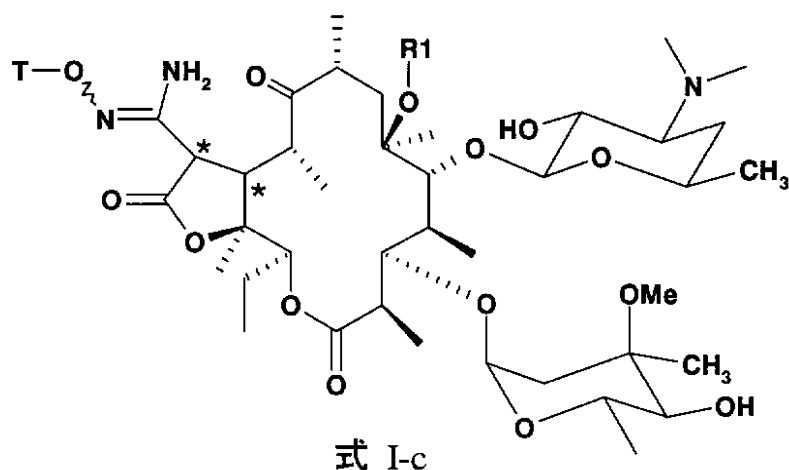
Hetが2-(カルボン酸(3-フルオロ-フェニル)-メチルアミド)-2H-テトラゾール-5-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

Hetが1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-bの化合物；

【化13】



【0020】

TがHであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(ピリジン-3-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(2-クロロフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-ジメチルアミノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CO -(ピリジン-3-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(ピリジン-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-メトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-メトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-シアノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-シアノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(3-クロロ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3,5-ジメトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(2,3-ジメトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(2,5-ジメトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フルオロ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-トリフルオロメチル)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(4-メチル-ピペラジン)フェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-メチルフェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-メトキシフェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(3-メトキシフェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【 0 0 2 1 】

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(ピリミジン-2-イル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(ピリジン-2-イル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(2-メチルフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(3-メチルフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(4-メチルフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(2-メトキシフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(4-メトキシフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2O -(4-シアノフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(フェニル)ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2S -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2S -(4-フルオロフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2S -(2-フルオロフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2S -(3-フルオロフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2S -(3-メトキシフェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-([1,2,3]-トリアゾール-1-イル)フェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(イミダゾール-1-イル)フェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-([1,2,4]-トリアゾール-1-イル)フェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【 0 0 2 2 】

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(4-アセチル-[1,2,3]トリアゾール-1-イル))-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(4-シアノ-[1,2,4]-トリアゾール-1-イル)フェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが COCH_2 -(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(4-メトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(ピリジン-3-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(4-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【 0 0 2 3 】

TがCO(CH₂)₂-(3-フェニル-4H-イミダゾール-1-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

【 0 0 2 4 】

TがCO(CH₂)₂CONH-(2,4-ジフルオロフェニル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-(4-(3\text{-フルオロ-フェニル})\text{ピペラジン-1-イル})$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(4-ニトロ)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(4-ブromo)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(2-フルオロ)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(3,5-ジフルオロ)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(2,4-ジフルオロ)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(4-メチル)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(3-メトキシ)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(2-メチル)-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2CH_2 -(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2CH_2 -(1-(3-メトキシ)フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(1-(4-メトキシ-2-フルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【0025】

Tが CH_2 -(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(2-メトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-フルオロ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-シアノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-シアノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-アセトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-ヒドロキシメチル)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-トリフルオロメチル)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-トリフルオロメチル)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2CN であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N-OH}$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -(3-シアノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -(3-メチル)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{COCH}=\text{CH}$ -フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

TがCO(CH₂)₂-フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(ピリジン-4-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

【0026】

TがCOCH=CH-(ピリジン-3-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(ピリジン-2-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(1-(2-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH=CH-(1-(3-フルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH₂NHCONH-フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH₂NHCONH-(4-フルオロフェニル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCOCH₂NHCONH-(3-クロロ-4-メチルフェニル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH₂であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(3-フルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(2-フルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(4-フルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(2,4-ジフルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(3,4-ジフルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(2,3,4-トリフルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(3-クロロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(2-メトキシ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(3-メトキシ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(3,5-ジメトキシ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-シクロプロピルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CON(CH₃)-(3-フルオロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

【0027】

TがCH₂CON(CH₃)-(4-クロロ)フェニルであり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(6-ピラゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂CONH-(3-(ピラゾール-1-イル)-ピリジン-5-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂-(1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

TがCH₂-(1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)であり、R₁がCH₃である、

TがCH₂-(1-(3-クロロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)であり、R₁がCH₃である、式I-cの化合物；

Tが CH_2 -(5-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

TがCONH-フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

TがCONH-(4-エチル-フェニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2CO -(4-(フェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが CH_2CO -(4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}$ -(4-フェニル)-ピペラジニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -[3-(4-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【 0 0 2 8 】

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]-トリアゾール-4yl)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(2-メトキシ)フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-ナフタレン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【 0 0 2 9 】

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

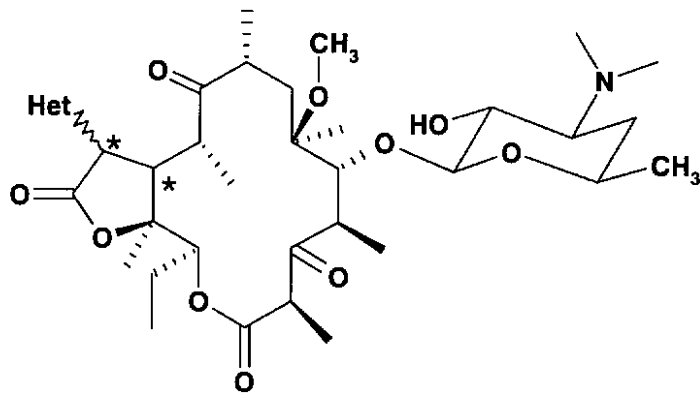
Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(2-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；

【化 1 4】

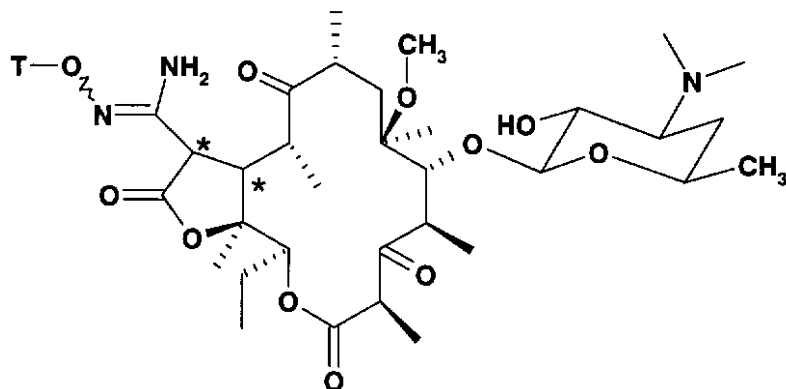


式 I-e

【 0 0 3 0】

- Hetが1H-テトラゾール-5-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが1,4,5,6-テトラヒドロ-ピリミジン-2-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが2-(2-メトキシ-エトキシ)-2H-テトラゾール-5-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが1-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-テトラゾール-5-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが(5-トリフルオロメチル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イルである、式I-eの化合物；
 ;
 Hetが(4,5)-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが1-(アリル)-1H-テトラゾール-5-イルである、式I-eの化合物；
 Hetが2-(アリル)-2H-テトラゾール-5-イルである、式I-eの化合物；

【化 1 5】



式 I-f

【 0 0 3 1】

- TがHである、式I-fの化合物；
 TがCH₃である、式I-fの化合物；
 TがCH₂CH₂CH₃である、式I-fの化合物；
 TがCH₂CNである、式I-fの化合物；
 TがCH₂OCH₂CH₂OCH₃である、式I-fの化合物；
 TがCH₂CH₂CH(CH₃)₂である、式I-fの化合物；
 TがCH₂-シクロプロピルである、式I-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$ である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{F})=\text{CH}_2$ である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-フルオロ)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-クロロ)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-トリフルオロメチル)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(2-トリフルオロメチル)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(ピリジン-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(ピリミジン-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{CH}$ である、式I-fの化合物；

【 0 0 3 2 】

Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(3-シアノ)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(3-メチル)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(3-フルオロ)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(3-クロロ)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(3-メトキシ)フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(ピリジン-2-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(2-クロロピリジン-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(2-フルオロピリジン-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2\text{C}-\text{C}$ -(ピリジン-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ -フェニルである、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(4-メトキシフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-クロロフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-メトキシフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(2-フルオロフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(4-(イソプロピル)フェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(4-(1H-[1,2,4]-トリアゾール)フェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-フェニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(ピリジン-3-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；
 ；
 Tが CH_2 -(5-(3-フルオロフェニル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(4-メトキシフェニル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；
 ；
 Tが CH_2 -(5-(ピラジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；
 ；
 Tが CH_2 -(5-(3,5-ジメトキシフェニル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

【 0 0 3 3 】

Tが CH_2 -(5-(ピリミジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-シクロプロピル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(ピリミジン-5-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(3-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(4-メトキシフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(3,5-ジメトキシフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(ピリジン-3-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

【 0 0 3 4 】

TがCH₂-(3-(ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(ピリミジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-シクロプロピル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(3-メチルピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(3-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、

式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (3-シアノフェニル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (ピリジン-3-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (ピラジン-2-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (ピリジン-2-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (ピリジン-4-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (2-クロロピリジン-3-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (2-メトキシピリジン-3-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (2-フルオロピリジン-3-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

【 0 0 3 5 】

T が CH_2 - (5-シクロプロピル [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (6-メチルピリジン-2-イル) [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5-メチル [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5-トリフルオロメチル [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (ピリダジン-2-イル) - [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (2-メチル-オキサゾール-4-イル) - [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (2-メチル-チアゾール-4-イル) - [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (5- (ピリミジン-2-イル) - [1,2,4] オキサジアゾール-3-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (ピリジン-3-イル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (3-フルオロフェニル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (3-クロロフェニル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (4-フルオロフェニル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (ピリジン-2-イル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (3-メトキシフェニル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- フェニル - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3-メチル-イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (6-メトキシ-ピリジン-2-イル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2 - (3- (2-メトキシ-ピリジン-5-イル) - イソキサゾール-5-イル) である、式 I-f の化合物 ;

【 0 0 3 6 】

T が CH_2CONH_2 である、式 I-f の化合物 ;

T が $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2CONH - (シクロプロピル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2CONH - (3-クロロ-フェニル) である、式 I-f の化合物 ;

T が CH_2CONH - (3-フルオロ-フェニル) である、式 I-f の化合物 ;

Tが CH_2CO -(4-フェニルピペラジン-1-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フルオロフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-メトキシフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(2,3-ジメトキシフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CONH -(4-エチルフェニル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-メチルピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(3-(ピリミジン-5-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

【 0 0 3 7 】

Tが CH_2 -(5-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(ピリミジン-5-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(3-フルオロフェニル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(3-クロロフェニル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(4-フルオロフェニル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(3-メトキシフェニル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-フェニル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-メチル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(2-メトキシ-ピリジン-5-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；
 Tが CH_2 -(5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物

；
TがCH₂-(5-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

；
TがCH₂-(5-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

；
TがCH₂-(ピリミジン-5-イル)-イソキサゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

【 0 0 3 8 】

TがCH₂CH₂-(4-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂CH₂-(4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂CH₂-(4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂CH₂-(4-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(4-(ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(4-(ピリジン-3-イル)-ピラゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(4-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(1-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(1-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(1-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(2-(ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(2-(ピリジン-3-イル)-オキサゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)である、式I-fの化合物；

；
TがCH₂-(2-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)である、式I-fの化合物。

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物は立体異性体を包含する。用語「立体異性体」は、同一化学組成を有するが、空間における原子と基の配置については異なる化合物を指す。立体異性体には、エナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、アトロブ異性体及び配座異性体が含まれる。幾何異性体は、化合物が二重結合又は一定量の構造剛性を分子に与える何らかの他の特徴を含む場合に生じ得る。エナンチオマーは、参照分子の重ね合わせることができない鏡像である、参照分子の立体異性体である。ジアステレオマーは、参照分子の鏡像でない形状を有する、参照分子の立体異性体である。アトロブ異性体は、NMR又は実験室タイムスケールに関して緩徐にのみ参照化合物に変換する、参照化合物の立体配座である。配座

異性体(又はコンホマー又は回転異性体又はロータマー)は結合の回りの回転によって生じ、かつ多くの場合、室温で迅速に相互交換している。ラセミ混合物も本発明の範囲に包含される。本発明の化合物がトランス及びシス異性体並びにE-及びZ-異性体を有することもある。波状結合は、該化合物がE-又はZ-異性体のどちらかとして存在しうることを示す。本発明の化合物がジアステレオマーとして存在することもある。さらに、本発明の化合物の調製方法が立体異性体の混合物を生じさせる場合、分取クロマトグラフィー及びHPLC等の通常の技術でこれらの異性体を分離し得る。単一の立体異性体としてか又はいくつかの可能な立体異性体の混合物としてラセミ形態で化合物を調製し得る。

さらに、化合物が異なる多形、例えば結晶形又は非晶形として存在することもあり、それ自体、本発明に包含されるものとする。さらに、化合物が、種々の量の水を含有する水との溶媒和物(すなわち水和物)、例えば水和物、半水和物及びセスキ水和物を形成することもある。化合物が通常の有機溶媒との溶媒和物を形成することもあり、該溶媒和物も本発明の範囲に包含されるものとする。

【0040】

用語の説明：

特に断らない限り、以下の定義を使用する。

用語「 C_1 - C_6 アルキル」は、1~6個の炭素原子を含有する飽和した直鎖若しくは分岐鎖炭化水素基を意味する。 C_1 - C_6 アルキル基の例として、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びそれらの分岐異性体、例えばイソプロピル、イソブチル、tert-ブチルが挙げられる。

用語「 C_2 - C_6 アルケニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を含有し、2~6個の炭素原子を含んでなる直鎖若しくは分岐鎖炭化水素基を意味する。 C_2 - C_6 アルケニル基の例として、限定するものではないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル等が挙げられる。

用語「 C_2 - C_6 アルキニル」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を含有し、2~6個の炭素原子を含んでなる直鎖若しくは分岐鎖炭化水素基を意味する。 C_2 - C_6 アルキニル基の例として、限定するものではないが、エチルニル、プロペニル、ブチニル、1-メチル-2-ブチン-1-イル等が挙げられる。

置換 C_1 - C_6 アルキル、置換 C_2 - C_6 アルケニル、置換 C_2 - C_6 アルキニルは、それぞれアルキル、アルケニル、アルキニル上の1又は2又は3個の水素原子がCl、Br、F、I、 NO_2 、CN、OH、ハロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、ホルミル、カルボキシ、アルコシカルボニル及びカルボキサミド($C(O)NR'R''$)、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリールで独立に置き換わることによって置換されているアルキル、アルケニル、アルキニルを意味する。 C_1 - C_6 アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシである。

用語「ハロアルキル」は、アルキル基に1、2又は3個のハロゲン原子が結合している上記定義どおりのアルキル基を表し、クロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチル等の基によって例示される。

用語「アルキルアミノ」は、構造-NH(C_1 - C_6 アルキル)(ここで、 C_1 - C_6 アルキルは前記定義どおり)を有する基を表す。

用語「ジアルキルアミノ」は、構造-N(C_1 - C_6 アルキル)(C_1 - C_6 アルキル)(ここで、 C_1 - C_6 アルキルは前記定義どおり)を有する基を表す。ジアルキルアミノの例は、限定するものではないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ等である。

【0041】

用語「アリール」は、1又は2個の芳香環を有する単環式(6員)又は二環式炭素環式環系を表し、限定するものではないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル等が挙げられる。

用語「ヘテロアリール」は、芳香環の少なくとも1個の炭素原子が、N、O、Sの群から選択される原子で置き換わっている単環式、すなわち5~6員又は二環式、すなわち縮合芳香

環系を意味する。環は、該分子の残部にいずれの環原子を介しても結合しうる。例えばピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フラニル、N-オキソ-ピリジニル等である。縮合ビアリール系、例えばインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、N-オキソ-キノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾフリル、キノキサリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル(例えばフロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル、フロ[2,3-b]ピリジニル)、ナフチリジニル、フタラジニル、ピリジノピリジニル、キナゾリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、チエノチエニル、プリニル(例えば9H-プリン-1-イル、6-アミノ-9H-プリン-9-イル)、ピリジニル-1H-ピラゾール-1-イル等が挙げられる。

アリール又はヘテロアリール基は、任意にその上の1つ以上の水素原子をC₁-C₆アルキル、置換C₁-C₆アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆チオアルコキシ、C₁-C₆アルキルカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ハロアルキルから選択される置換基と置き換えることによって置換されていてもよい。

「アラルキル」は、アリール基で置換されているアルキル基として定義され、例えばベンジル、ベンズヒドリル、トリチルである(ここで、アリール基は任意に、以下に定義されるように置換されていてもよい)。

【0042】

「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基で置換されているアルキル基として定義され、例えばピリジニル-メチルである(ここで、ヘテロアリール基は任意に、以下に定義されるように置換されていてもよい)。

「アロイル」基は、アリール基に結合しているカルボニル基を意味し、例えばベンゾイルである(ここで、アリール基は任意に、以下に定義されるように置換されていてもよい)。

「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール基に結合しているカルボニル基として定義され、例えばピリジニルカルボニルである(ここで、ヘテロアリール基は任意に、以下に定義されるように置換されていてもよい)。

「アラルカノイル」は、アラルキル基に結合しているカルボニル基を意味し、例えばフェニルアセチルである。「ヘテロアラルカノイル」は、ヘテロアラルキル基に結合しているカルボニル基を意味し、例えばピリジニルイルアセチルである。シクロアルキルは3~7員の環構造、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを指す。

ヘテロサイクリルは、1個以上のヘテロ原子、例えばN、O、Sを含む3~7員の環構造を意味し、或いはN、O、Sから選択される4個までのヘテロ原子として定義されうる。ヘテロサイクリルの例は、オキセタニル(オキセタンは、環中に酸素のある4員環であり、オキセタニルは置換オキセタンである)、ピロリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロリジニル、4-オキソペペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルフォリニル、[1,3]-ジオキソラン等である。

【0043】

本明細書では、「ヒドロキシル保護基」は、合成手順中に望ましくない反応からヒドロキシル基を保護し、かつ選択的に除去できることが技術上分かっている、容易に除去する基を意味する。合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシ-保護基を使用する

こと及びこのようないずれの保護基も公知であり、例えば、T. H. Greene and P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & sons, New York (1991)を参照されたい。ヒドロキシル保護基の例として、限定するものではないが、トリエチルシリル、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジル、tertブチルジメチルシリル等が挙げられる。

本明細書では、用語「ハロ」、「ハロゲン化物」及び「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選択される原子を指す。本明細書では、用語「ホルミル」は、式-CHOの基を指す。用語「スルホニル」は、式-SO₂-の基を指す。「チオール」又は「メルカプト」は、基-SHを指す。

用語「C₁-C₆アルコキシ」は、親分子部分に酸素原子を介して結合している、前記定義どおりのC₁-C₆アルキル基を意味する。C₁-C₆-アルコキシの例として、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、ネオペントキシ及びn-ヘキソシキが挙げられる。

本明細書では、用語「カルボキサミド」は、式-C(O)NR'R''の基を意味する。ここで、R'及びR''は、水素又はC₁-C₆アルキルから独立に選択され、或いはR'とR''をひとまとめにして考えて6又は5員ヘテロ環、例えばピペリジン、ピロリジン、ピペラジン等を形成し得る。

用語「エステル」又は「アルコシカルボニル」は、親分子部分にカルボニル基を介して結合しているC₁-C₆アルコキシ基、例えばメトキシカルボニル(CO₂Me)、エトキシカルボニル(CO₂Et)等を指す。

用語「(C₁-C₆)アルキルカルボニル」は、特に断らない限り、-C(O)-アルキル基(ここで、「アルキル」は前記定義どおり)を包含する。

用語「Me」、「Et」、「Ph」、「アリル」は、それぞれメチル、エチル、フェニル及びCH₂CH=CH₂を意味する。「MEM」はメトキシエトキシメチルを意味する。

【0044】

用語「動物」は、哺乳動物、魚類又は鳥類等の動物を指す。

本明細書では「医薬的に許容性の塩」という表現は、本発明の遊離塩基の所望の薬理活性を有し、かつ生物学的にもその他の意味でも望ましくなくない本発明の遊離塩基の1以上の塩を表す。塩は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしでヒトや低級動物の組織と接触して使うのに適し、かつ合理的な利益/危険比でよく釣り合っている。医薬的に許容性の塩は技術上周知である。例えば、S. M. Bergeらは、*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977) (その内容を参照によって本明細書に引用したものとする)で医薬的に許容性の塩を詳述している。本発明の化合物の最終的な単離及び精製中に塩をin situ調製することができ、或いは遊離塩基官能を適切な酸と反応させることによって別々に調製することができる。これらの塩は、無機又は有機酸から得られる。無機酸の例は、塩酸、硝酸、過塩素酸、臭化水素酸、硫酸又はリン酸である。有機酸の例は、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、p-トルエン酸、サリチル酸などである。種々のアミノ酸、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン若しくはバリン又はその光学活性異性体若しくはそのラセミ混合物又はそのモノアミノ酸単位から誘導されるジペプチド、トリペプチド及びポリペプチドとの塩も包含される。

【0045】

他の医薬的に許容性の塩として、アジピン酸塩、アルギニン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグリコール酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ

化水素酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、マロン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピパル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

適切な塩基と反応させることによって、化合物中の酸部分の塩をも調製することができる。これらの塩は、無機又は有機塩基のさらなる当該塩である。無機塩基は、例えばKOH、NaOH、Ca(OH)₂、Al(OH)₃である。塩基性アミン、例えばエチルアミン、トリエチルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、グアニジン又はヘテロ環式アミン、例えばピペリジン、ヒドロキシエチルピロリジン、ヒドロキシエチルピペリジン、モルフォリン、ピペラジン、N-メチルピペラジン等又は塩基性アミノ酸、例えばアルギニン、リジン、ヒスチジン、トリプトファン等の光学的に純粋なラセミ異性体からの有機塩基塩。

さらなる医薬的に許容性の塩は、妥当な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン及びアリアルスルホン酸イオン等の対イオンを用いて形成される無毒アンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンを含む。

「治療的に有効な量」は、研究者、獣医、医師又は他の臨床医が探求している組織系、動物又はヒトにおける生物学的又は医学的応答(応答は治療する疾患又は障害の症状の軽減を包含する)を誘発する活性化合物又は薬剤の当該量を意味する。前記生物学的又は医学的応答を誘発するために必要な活性化合物又は薬剤の特定量はいくつかの因子によって決まるだろう。因子として、限定するものではないが、治療する疾患又は障害、投与する活性化合物又は薬剤、投与方法、及び患者の状態が挙げられる。用語「治療」は、特に断らない限り、本発明の方法で提供されるような微生物感染症の治療又は予防を包含する。

【0046】

本明細書では、特に断らない限り、用語「微生物感染症」は、本発明の化合物のような抗生物質を投与することによって治療又は予防しうる、哺乳動物、魚類及び鳥類といったヒト又は動物で起こる細菌感染症及び原虫感染症並びに細菌感染症及び原虫感染症に関連する障害を包含する。このような細菌感染症及び原虫感染症並びに細菌感染症及び原虫感染症に関連する障害として以下のものが挙げられる：スタフィロコッカス・ニューモニエ(*Staphylococcus pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)、モラクセラ・カタラーリス(*Moraxella catarrhalis*)、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、又はペプトストレプトコッカス種(*Pepostreptococcus* spp.)による感染に関連する肺炎、中耳炎、副鼻腔炎(*sinusitis*)、気管支炎、扁桃炎、及び乳様突起炎；化膿性連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)、群C及びGの連鎖球菌、クロストリジウム・ジフテリアエ(*Clostridium diphtheriae*)、又はアクチノバチルス・ヘモリチカム(*Actinobacillus haemolyticum*)による感染に関連する咽頭炎、リウマチ熱、及び糸球体腎炎；マイコプラズマ・ニューモニエ(*Mycoplasma pneumoniae*)、レオジネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ(*Streptococcus pneumoniae*)、ヘモフィルス・インフルエンザ(*Haemophilus influenzae*)、又はクラミジア・ニューモニエ(*Chlamydia pneumoniae*)による感染に関連する気道感染症；黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、コアグラールゼ-陽性ブドウ球菌(*coagulase-positive staphylococci*) (すなわち、表皮ブドウ球菌(*S. Epidermidis*)、スタフィロコッカス・ヘモリチカス(*S. Hemolyticus*)等)、化膿性連鎖球菌(*Staphylococcus pyogenes*)、ストレプトコッカス・アガラクチエ(*Streptococcus agalactiae*)、連鎖球菌性(*Streptococcal*)群C-F(微小コロニー連鎖球菌：*minute-colony streptococci*)、緑色連鎖球菌(*viridans streptococci*)、コルネバクテリウム・ミヌーチシマム(*Corynebacterium minutissimum*)、クロストリジウム種(*Clostridium* spp.)、又はバルトネラ・ヘンセラエ(*Bartonella henselae*)による感染に関連する非合併性皮膚及び軟組織感染症、膿瘍及び骨髄炎並びに産褥熱；腐生ブドウ球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)又はエンテロコッカス種(*Enterococcus* sp

p.)による感染に関連する非合併性急性尿管感染症；尿道炎及び子宮頸炎；並びにトラコーマ・クラミジア(*Chlamydia trachomatis*)、ヘモフィルス・デュークレイ(*Haemophilus ducreyi*)、梅毒トレポネマ(*Treponema pallidum*)、ウレアプラズマ・ウレアリチカム(*Ureaplasma urealyticum*)、又は淋病双球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)による感染に関連する性的に伝染した疾患；黄色ブドウ球菌(*S. Aureus*) (食中毒及び毒性ショック症候群)、又は群A、B及びC連鎖球菌による感染に関連する毒性疾患；ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)による感染に関連する潰瘍；回帰熱ボレリア(*Borrelia recurrentis*)による感染に関連する全身性有熱性症候群；ボレリア・バルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)による感染に関連するライム病；トラコーマ・クラミジア(*Chlamydia trachomatis*)、淋病双球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、黄色ブドウ球菌(*S. Aureus*)、肺炎連鎖球菌(*S. Pneumoniae*)、化膿性連鎖球菌(*S. Pyogenes*)、ヘモフィルス・インフルエンザ(*H. Influenzae*)、又はリステリア種(*Listeria spp.*)による感染に関連する結膜炎、角膜炎、及び涙管炎；トリ型結核菌(*Mycobacterium avium*)、又はマイコバクテリウム・イントラセルラレ(*Mycobacterium intracellulare*)による感染に関連する播種性トリ型結核菌複合体(MAC)疾患；カンピロバクター・イエユニ(*Campylobacter jejuni*)による感染に関連する胃腸炎；クリプトスポリジウム種(*Cryptosporidium spp.*)による感染に関連する腸原虫；緑色連鎖球菌(*viridans streptococci*)による感染に関連する歯性感染症；百日咳菌(*Bordetella pertussis*)による感染に関連する持続性の咳；クロストリジウム・ペルフリゲンス(*Clostridium perfringens*)又はバクテリオイデス種(*Bacteroides spp.*)による感染に関連するガス壊疽；及びヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)又はクラミジア・ニューモニエ(*Chlamydia pneumoniae*)による感染に関連するアテローム性動脈硬化症。細菌感染症及び原虫感染症並びに動物内で治療又は予防されうる該感染症に関連する疾患として以下のものが挙げられる：パスツレラ・ヘモリチカ(*P. haem.*)、パスツレラ・ムルトシダ(*P. Multocida*)、マイコプラズマ・ボビス(*Mycoplasma bovis*)、又はボルデテラ種(*Bordetella spp.*)による感染に関連するウシ呼吸器疾患；大腸菌(*E. coli*)又は原虫(すなわち、コクシディア(*coccidia*)、クリプトスポリディア(*cryptosporidia*)等)による感染に関連するウシ腸疾患；黄色ブドウ球菌(*Staph. Aureus*)、ストレプトコッカス・ウベリス(*Strep. Uberis*)、ストレプトコッカス・アガラクチアエ(*Strep. Agalactiae*)、ストレプトコッカス・ジスガラクチアエ(*Strep. Dysgalactiae*)、クレブシエラ種(*Klebsiella spp.*)、コルネバクテリウム(*Corynebacterium*)、又はエンテロコッカス種(*Enterococcus spp.*)による感染に関連する乳牛の乳腺炎；エイ・プレウロ(*A. Pleuro.*)、パスツレラ・ムルトシダ(*P. Multocida*)、又はマイコプラズマ種(*Mycoplasma spp.*)による感染に関連する豚呼吸器疾患；大腸菌(*E. coli*)、ロウソニア・イントラセルラリス(*Lawsonia intracellularis*)、サルモネラ(*Salmonella*)、又はセルプリナ・ヒオジシンテリアエ(*Serpulina hyodysenteriae*)による感染に関連する豚腸疾患；フソバクテリウム種(*Fusobacterium spp.*)による感染に関連するウシ腐蹄症；大腸菌(*E. coli*)による感染に関連する雌ウシの子宮炎；フソバクテリウム・ネクロフォルム(*Fusobacterium necrophorum*)又はバクテロイデス・ノドーズス(*Bacteroides nodosus*)による感染に関連するウシの毛髪性疣贅；ウシモラクセラ(*Moraxella bovis*)による感染に関連するウシ伝染性結膜炎；原虫(すなわち、ネオスポリウム(*neosporium*))による感染に関連するウシ早発性流産；大腸菌(*E. coli*)による感染に関連する犬及び猫における尿管感染症；表皮ブドウ球菌(*Staph. Epidermidis*)、スタフィロコッカス・インテルミディス(*Staph. Intermedius*)、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌(*coagulase neg. Staph.*)又はパスツレラ・ムルトシダ(*P. Multocida*)による感染に関連する犬及び猫における皮膚及び軟組織感染症；並びにアルカリゲネス種(*Alcaligenes spp.*)、バクテロイデス種(*Bacteroides spp.*)、クロストリジウム種(*Clostridium spp.*)、エンテロバクター種(*Enterobacter spp.*)、ユウバクテリウム(*Eubacterium*)、ペプト連鎖球菌(*Peptostreptococcus*)、ポルフィロモナス(*Porphyromonas*)、又はプレボテラ(*Prevotella*)による感染に関連する犬及び猫における歯又は口腔感染症。

【 0 0 4 7 】

〔 抗菌活性 〕

感受性試験を用いて、所定細菌アイソレートに対する抗菌剤の *in vitro* 活性を定量的に測定することができる。微量希釈法によって、*in vitro* 抗菌活性について化合物を試験した。観察した細菌アイソレートに適したミュラー・ヒントン・ブロス (Muller Hinton Broth) 培地を利用して96ウェル微量定量プレートで最小阻害濃度 (MIC) を決定した。DMSOに抗菌剤を段階希釈して約64 $\mu\text{g/ml}$ ~ 約0.03 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲を生じさせた。次に、希釈化合物 (2 μl /ウェル) で無菌96-ウェル微量定量プレートに斑点をつけた。各細菌株の種菌を適切なMIC培地中 $5.5 \times 10^5 \text{CFU/ml}$ に調整し；この種菌200 μl /ウェルを96-ウェル微量定量プレートに加えて最終濃度を $1 \times 10^5 \text{CFU/ml}$ とした。96ウェルプレートを覆って加湿雰囲気内 35 ± 2 にて16~24時間インキュベートした。時間は試験する細菌株によって決まる。インキュベーション後、成長の存在について光学密度測定 (濁度) によってプレートウェルを視覚的に調べた。目に見える成長が起こらない抗菌剤の最低濃度をMICと定義した。本発明の化合物は通常約64 $\mu\text{g/ml}$ ~ 約0.03 $\mu\text{g/ml}$ の範囲のMICを示した。

全ての *in vitro* 試験は、米国臨床研究所規格委員会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (NCCLS) によって公表された承認規格M7-A5プロトコルに記載された指針に従う。

【0048】

本発明は、特定の化合物、剤形、及び該化合物をヒト又は他の動物対象に投与する方法を包含する。従って、本発明で使用する特有の化合物及び組成物は医薬的に許容性でなければならない。本明細書で使用する場合、該「医薬的に許容性の」成分は、過度の副作用 (例えば毒性、刺激、及びアレルギー反応) がなく、合理的な利益/危険比で釣り合っている、ヒト及び/又は動物で使うのに適した成分である。

安定かつ有効な組成物を作るために当業者が使用する通常の手順に従って医薬組成物を調製する。固体、液体の非経口及び局所剤形では、活性化合物又は活性成分の有効量は所望の結果をもたらす、いずれかの量である。

この発明の目的のため、医薬組成物は本発明の活性化合物、その誘導体、塩及びその水和物を単独投与する形態で含んでよいが、通常、意図した投与経路及び標準的な製薬実務に関して選択される医薬担体との混合物で投与する形態で含む。使用できる適切な担体は、例えば、剤形のタイプによって該薬物を調製するために常用される充填剤、増量剤、結合剤、緩和剤、湿潤剤、崩壊剤、表面活性剤及び潤沢剤などの希釈剤又は賦形剤である。

有効な用量の本発明の化合物、その誘導体、その塩及び水和物を患者に与えるため、いずれの適切な投与経路をも利用しうる。例えば、経口、直腸、非経口 (皮下、筋肉内、静脈内)、経皮、局所、目、耳などの投与形態を利用しうる。剤形として、(溶液、懸濁液など) 錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、分散液、懸濁液、エマルション、溶液、カプセル剤、注射用製剤、パッチ、軟膏、クリーム、ローション、シャンプー等が挙げられる。

疾患の急性又は慢性管理における本発明の化合物、その誘導体、その塩又は水和物の予防又は治療用量は、治療すべき状態の重症度、及び投与経路によって変わるだろう。さらに、用量、及びおそらく投与頻度は、個々の患者の年齢、体重及び応答によっても変わるだろう。一般に、本発明の化合物、その誘導体、塩又は水和物について、本明細書で述べる状態のため、1日全体の用量範囲は、単用量又は分割用量で約200mg ~ 約1500mgである。筋肉内投与は単用量又は3までの分割用量でよく、静脈内投与は連続点滴を含むことができる。当業者には明らかなように、場合によっては、これらの範囲外の用量を使用する必要がある。用語「該感染症を根絶するのに十分であるが、過度の副作用を生じさせるには不十分な量」が上述した投与量と投与回数計画によって成就される。

【0049】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、それぞれ所定量の活性成分を粉末又は顆粒として含有するカプセル剤、カシェ剤、又は錠剤、又はエアロゾルスプレー等の個別単位として、或いは水性液体、非水性液体、水中油エマルション、又は油中水液体エマルション中の溶液又は懸濁液として提供される。薬学のいずれの方法によっても該組成物を調製するが、全ての方法が活性成分を、1以上の必要成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、活性成分を液状担体若しくは微細固形担体又は両方と均一かつ密接に混合

することによって組成物を調製してから、必要な場合、生成物を所望表現に形づくる。

本発明の組成物は、懸濁液、溶液、エリキシル、エアロゾル、及び固体剤形などの組成物を包含する。

投与の容易さのため、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口単位剤形を代表し、この場合医薬担体を利用する。好適な担体の例として、例えばラクトース、白糖、塩化ナトリウム、グルコース溶液、尿素、デンプン、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース、炭酸カルシウム、カオリン、結晶性セルロース及びケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、シェラック、メチルセルロース、リン酸カリウム及びポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギニン酸ナトリウム、寒天末、コンブ粉末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、Tween(ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル)、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、及びラクトース等の崩壊剤、白糖、ステアリン酸グリセリルエステル、カカオバター及び硬化油等の崩壊抑制剤、四級アンモニウム塩基及びラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセロール及びデンプン等の湿潤剤、デンプン、ラクトース、カオリン、ベントナイト及びコロイドケイ酸等の吸収剤、並びに精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸粉末、ポリエチレングリコール及び固体ポリエチレングリコール等の潤沢剤が挙げられる。

所望により、錠剤をコーティングして糖衣錠、ゼラチンコーティング錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠、又は2以上の層を含む錠剤を製造できる。

所望により、標準的な水性又は非水性技術で錠剤をコーティングし得る。医薬組成物を成形して丸剤とするとき、技術上周知の種々多様の通常の担体を使用し得る。好適な担体の例は、グルコース、ラクトース、デンプン、カカオバター、硬化植物油、カオリン及びタルク等の賦形剤、アラビアゴム粉末、トラガカント粉末、ゼラチン、及びエタノール等の結合剤、並びにコンブ及び寒天等の崩壊剤である。

医薬組成物を座剤形態に成形するとき、技術上周知の種々多様の担体を使用し得る。好適な担体の例として、ポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、ゼラチン、及び半合成グリセリドが挙げられる。

一実施形態では、ヒト又は動物の微生物感染症を治療又は予防するための方法であって、治療的に有効な量の式Iの化合物又は式Iの化合物の医薬組成物を前記動物又はヒトに投与する工程を含んでなる方法が提供される。微生物感染は、グラム陽性、グラム陰性細菌、好気性、嫌気性細菌、異型細菌又は原虫によって引き起こされる。

【0050】

〔略語〕

以下のスキーム及び実施例の説明で使用する略語は以下の通りである：Acはアセチル、AIBNはアゾビス-イソブチロニトリル；Bnはベンジル；Bocはt-ブトキシカルボニル；Bu₃SnHはトリブチルスズヒドリド；Bzはベンゾイル；CDIはカルボニルジイミダゾール；DBUは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；DBNは1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン；DCCは1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド；DEADはジエチルアゾジカルボキシレート；DICは1,3-ジイソプロピルカルボジイミド；DMAPはジメチルアミノピリジン；DMFはジメチルホルムアミド；DPPAはジフェニルホルホルルアジド；EtOAcは酢酸エチル；KHMDsはカリウムビス(トリメチルシリル)アミド；LHMDSはリチウムビス(トリメチルシリル)アミド；LDAはリチウムジイソプロピルアミド；MeOHはメタノール；Me₂Sはジメチルスルホキシド；MOMはメトキシメチル；NaN(TMS)₂はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド；NCSはN-クロロスクシンイミド；NMOは4-メチルモルフォリンN-オキシド；PCCはクロロギ酸ピリジニウム；PDCはジクロム酸ピリジニウム；Phはフェニル；TEAはトリエチルアミン；THFはテトラヒドロフラン；TPP又はPPh₃はトリフェニルホスフィン；TBSはtert-ブチルジメチルシリル；TMSはトリメチルシリル。

【0051】

さらなる実施形態では、式I(式中、変化するものは、以前に定義した意味を有する)を有するマクロライド及びケトライド化合物の調製方法が提供される。この方法は、以下

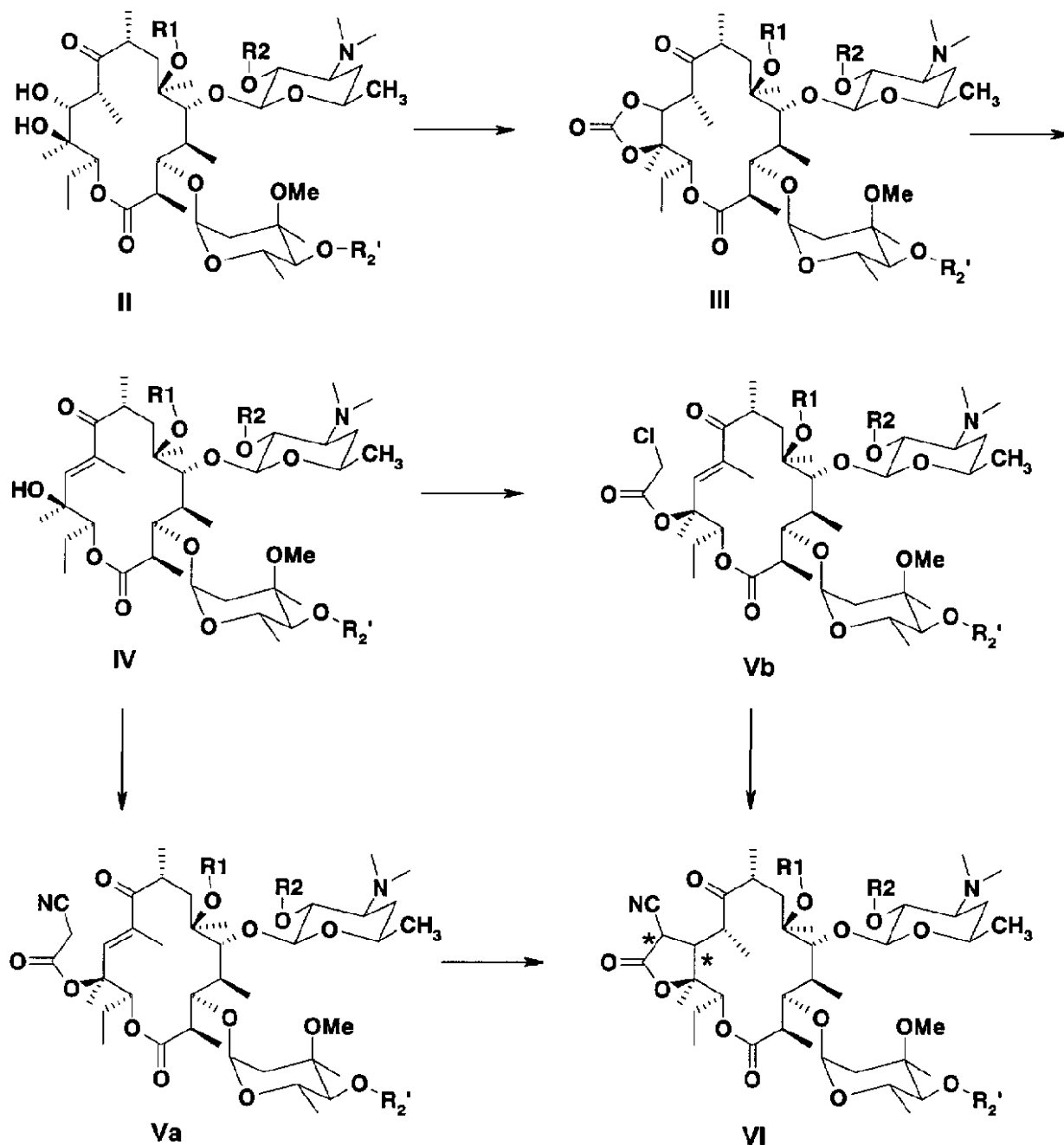
の合成スキームと関連してより良く理解されるであろうプロセスを含んでなる。本発明の化合物の合成を大ざっぱに以下のように要約できる。

- a. 11,12- -ラク톤を有する新規マクロライドの合成
- b. 新規ケトライドの合成
- c. 式Iの化合物を生成するためのさらなる変換
 - a) 11,12- -ラク톤を有する新規マクロライドの合成

下記スキーム1に示すように、エリスロマイシンA若しくはクラリスロマイシン又はエリスロマイシン及びクラリスロマイシンの誘導体を反応の出発原料として使用する。任意に、当業者に周知の適切な保護基でヒドロキシル及び/又はアミノ基を保護して前記すべての出発原料を使用してよい。典型的な保護基は、限定するものではないが、シリルエーテル、例えばトリエチルシリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリルである。保護はベンジル、アリル、アセチル、ベンゾイル、ピバロリル等を包含する。アミノ保護のため、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、tert-ブトキシカルボニル(以後、BOC)等を使用し得る。スキーム1中、化合物(II)で表される好適なマクロライド出発原料を適切な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム又はTHF等のハロゲン化溶媒中、ピリジンの存在下でトリホスゲンで処理して11,12-カーボネート(III、式中、R1、R2、R2'は式Iで定義した同じ意味を有する)を与える。

【 0 0 5 2 】

【化 1 6】



スキーム1

【0053】

スキーム1で得られる化合物IIIを酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン又はその混合物などの溶媒に溶かし、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、KHMDS、LDA、トリエチルアミン等の塩基で50～80℃にて処理して化合物IVを得る。

化合物IVを、DCC、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリド、EEDQ、EDCI、Boc-Cl等のエステルカップリング試薬の存在下、ピリジン、DMAP、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド又はその混合物などの適切な溶媒中で、シアノ酢酸で処理して化合物Vaを得る。化合物Vaをさらにピリジン、DBU、DBN、LHMDS、LDA等の塩基で処理して式VIの化合物を得る。

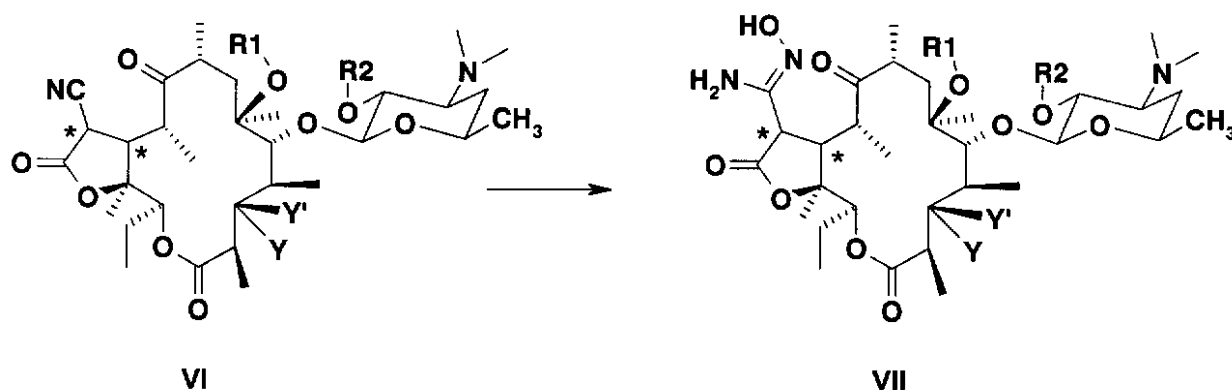
これとは別に、化合物IVを溶媒、例えばジクロロメタン又はアセトニトリル又はテトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミド又はその混合物に溶かし、ピリジン及びジメ

チルアミノピリジン等の塩基の存在下、5～40℃にて無水クロロ酢酸で処理して化合物Vbを得る。化合物Vbを溶媒、例えばアセトニトリル又はテトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミド又はDMSO又はその混合物に溶かし、15～40℃にてシアン化カリウムで処理して化合物VIを得る。

化合物VIを溶媒、例えばテトラヒドロフラン又はメタノール又はエタノール又はその混合物に溶かし、炭酸水素ナトリウム又は酢酸ナトリウム又は水酸化カリウムなどの塩基の存在下、ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して化合物VIIを得る(スキーム2)。

【0054】

【化17】



スキーム2

【0055】

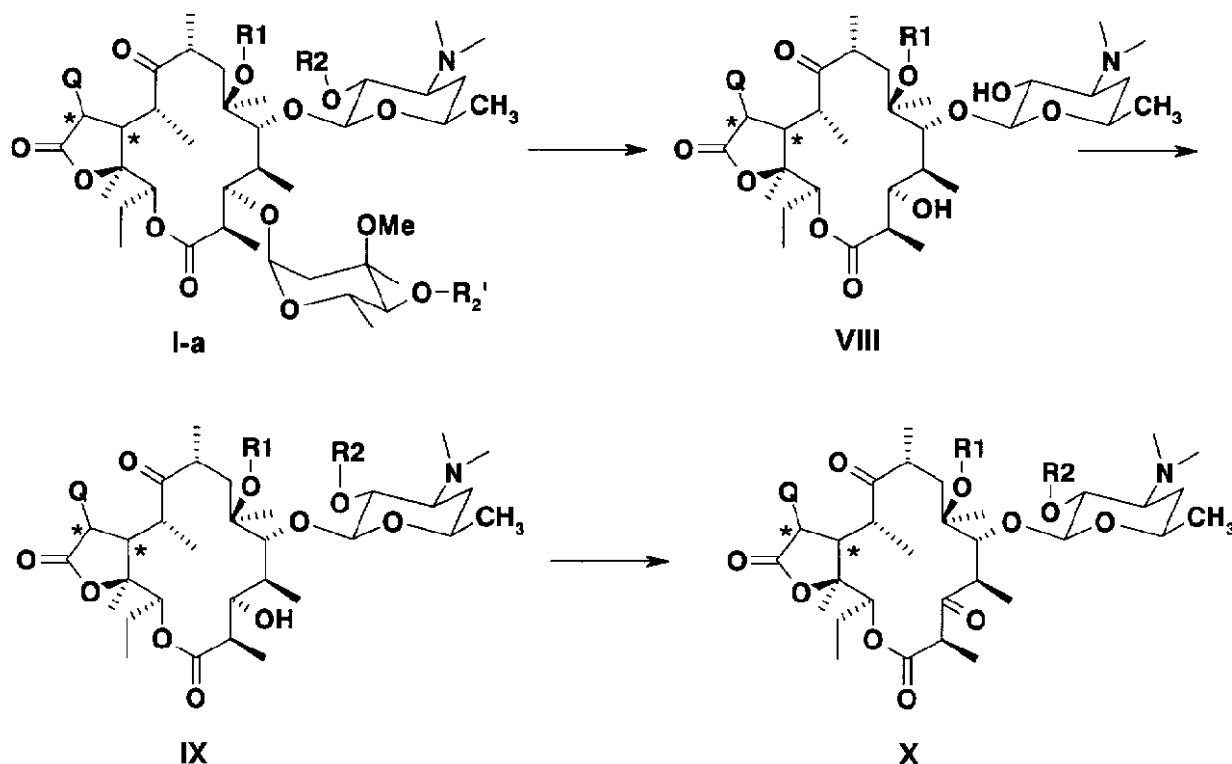
b) ケトライド誘導体の合成：

C-3ケトライドの合成では、技術上開示されている手順に従って加水分解でクラジノース糖を除去する。

式I-aの化合物の3-O-クラジノース糖を塩酸、硫酸などの無機酸中、0.5～24時間-10～60℃の範囲の温度で切断してスキーム3に示す化合物VIIIを得る。生成されたC-3-ヒドロキシルを誘導体化する前に、スキーム3に示すようにアセチル基を用いて5-デソサミンの2'-OH基を保護する。アセトン、アセトニトリル又はジクロロメタン等の適切な溶媒中、室温で6～24時間、塩基の存在下又は非存在下で塩化アセチル又は無水酢酸を用いてアセチル化を行って化合物(IX、 $R_2=COCH_3$)を得る(スキーム3)。塩化トリアルキルシリル、塩化ベンゾイル、無水安息香酸、クロロギ酸ベンジル、ヘキサメチルジシラザン等の試薬による化合物VIIIの処理によって、代替保護基を使用してもよい。

【0056】

【化 18】



スキーム3

【0057】

N-クロロスクシンイミド-ジメチルスルフィド (NCS-DMS) によるCorey-Kim酸化又はトリフルオロ酢酸ピリジニウム又はDess-Martinペルヨージナンの存在下カルボジイミド-ジメチルスルホキシド (DMSO) 複合体によるMoffat酸化を用いて3-ヒドロキシ基の3-ケトンへの変換を果たす。このような名称の反応は、技術上開示されている一般手順に従って行われる。一般に、スキーム3で得た化合物 (IX、 $R_2 = \text{COCH}_3$ 又は $R_2 = \text{TES}$) を塩素化溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルムに溶かし、Dess-Martinペルヨージナン試薬を加え、周囲温度で約0.5~1時間撹拌して対応する3-ケトン化合物Xを得る (スキーム3)。

【0058】

c) 式Iの化合物を生成するためのさらなる操作

合成技術の当業者には、表に列挙した実際の化合物を与えるために以下の手順を用いる方法が容易に分かるだろう。合成技術の当業者には容易に分かるように、反応の順序を変えることができる。本明細書の実験セクションで後述する実施例は、表に列挙した全ての化合物についてのこれら手順の使用法の例示かつ代表である。

11,12- β -ラクトン環のアミドキシムのO-アシル化、すなわち化合物XIla又はXIlbの形成のため、無置換アミドキシムを式 $R_9\text{-COOH}$ (式中、 R_9 は $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH=CH-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}\equiv\text{C-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-B-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH=CH-B-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}\equiv\text{C-B-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X-R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH=CH-X-R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}\equiv\text{C-X-R}_6$ を表し、 R_5 、 R_6 、X、B及びmは前記定義どおり) の適切なカルボン酸試薬でエステル化する。クロロホルム又はジクロロメタン、アセトニトリル、THF、DMF等のハロゲン化溶媒中の、適切に置換されている酸、縮合剤、例えばEDC、EDCI、DCC又はEEDQ、HBTU及び1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾールの混合物を-10~45℃の温度で撹拌した。触媒N,N-ジメチルアミノピリジン等の存在下、0~45℃の範囲の温度で式VIIa又はVIIbの化合物を前記混合物で処理して、それぞれ式XIa及びXIbの化合物を得た (スキーム4)。

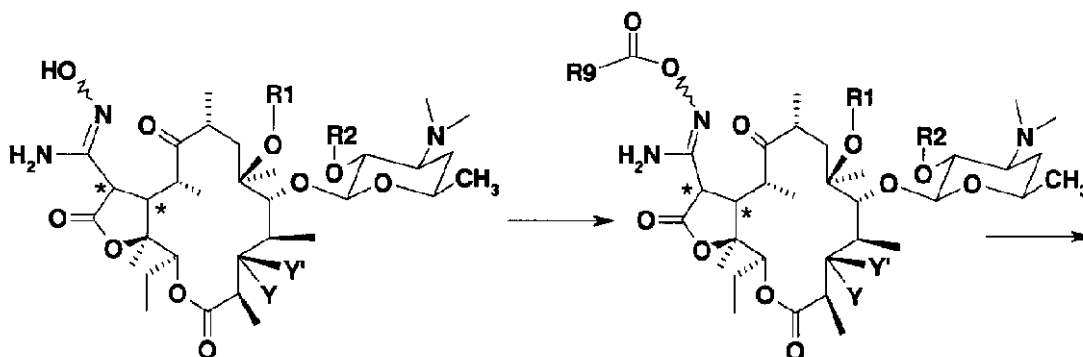
適切な溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルム又はアセトニトリル又はDMF中、0~50℃の範囲の温度にてフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム又はHF-

ピリジン複合体、好ましくはHF-ピリジン複合体で処理することによって、式XIaの対応マクロライドから式XIIaのマクロライド化合物を得る。

式XIIbのケトライド化合物では、式XIbの対応する3-ヒドロキシル化合物をスキーム3でケトライドについて上述したような酸化剤で処理後、上述したようなフッ化物源でデソサミン糖の2'-ヒドロキシルを脱保護して式XIIbのケトライド（式中、全ての変化するものは式Iで定義したとおり）を得る。

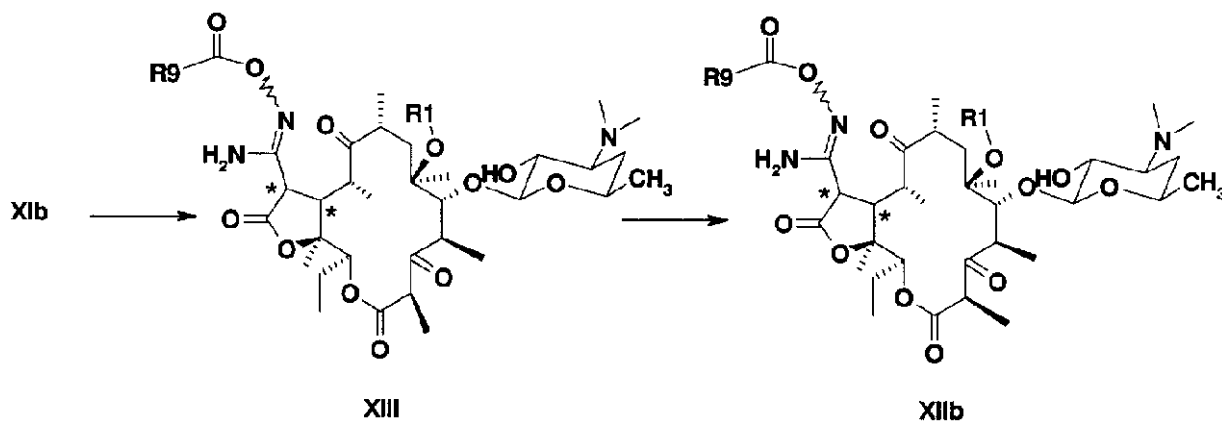
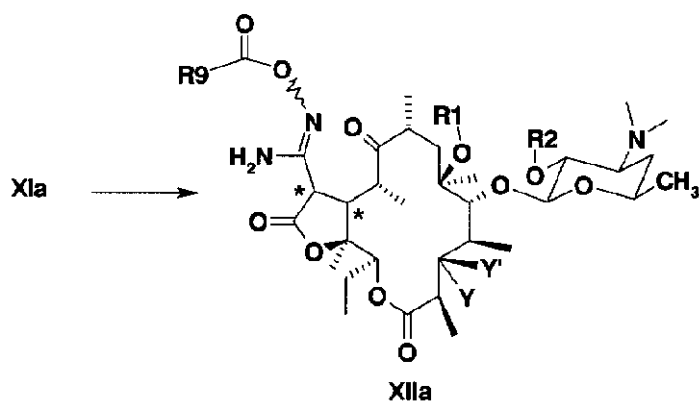
【0059】

【化19】



VIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、VIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

XIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、XIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである



式中、R₉は-(CH₂)_m-R₅、-(CH₂)_m-CH=CH-R₅、-(CH₂)_m-CC-R₅、-(CH₂)_m-B-R₅、-(CH₂)_m-CH=CH-B-R₅、-(CH₂)_m-CC-B-R₅、-(CH₂)_m-X-R₆、-(CH₂)_m-CH=CH-X-R₆、-(CH₂)_m-CC-X-R₆である

スキーム4

【 0 0 6 0 】

スキーム5に示すように、無置換アミドキシムを適切なイソシアネートで処理して式XVa又はXVbのカルバメートを得た。

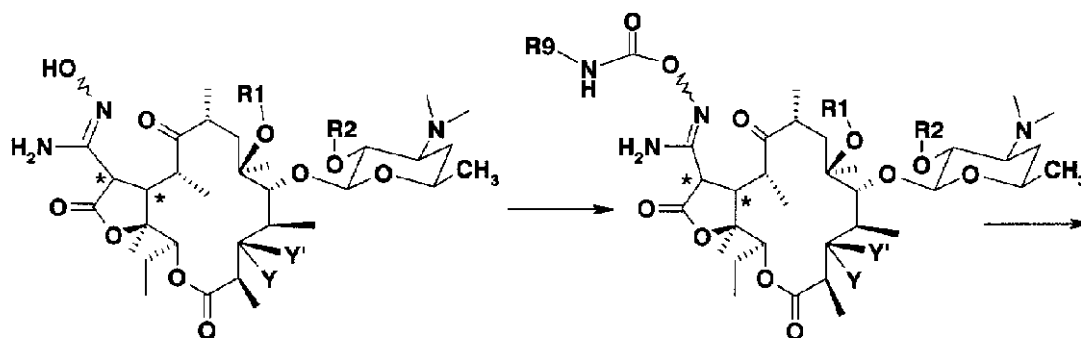
クロロホルム又はジクロロメタン等の溶媒中、0～40 の温度で式VIIa又はVIIbの化合物を式 $R_9-N=C=O$ （式中、 R_9 は $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ を表し、 R_5 、 R_6 、 X 、 B 及び m は前記定義どおり）のイソシアネートで処理して、それぞれ式XIVa及びXIVbの対応化合物を得た。

適切な溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルム又はアセトニトリル又はDMF中、0～50 の範囲の温度にてフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム又はHF-ピリジン複合体、好ましくはHF-ピリジン複合体で処理することによって、式XIVaの対応マクロライドから式XVaのマクロライド化合物を得る。

式XVbのケトライド化合物では、式XIVbの対応する3-ヒドロキシル化合物をスキーム3でケトライドについて上述したような酸化剤で処理後、上述したようなフッ化物源でデソサミン糖の2'-ヒドロキシルを脱保護して式XIVbのケトライド（式中、全ての変化するものは式Iで定義したとおり）を得る。

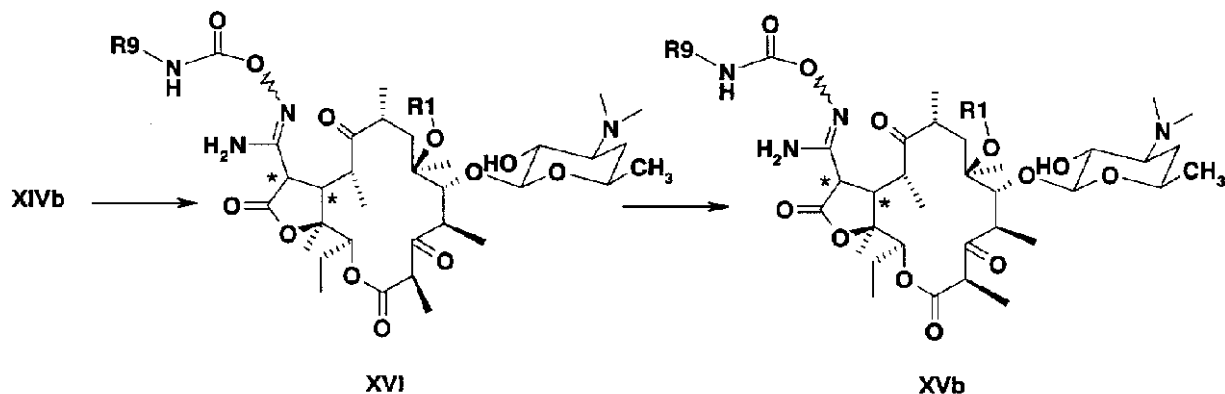
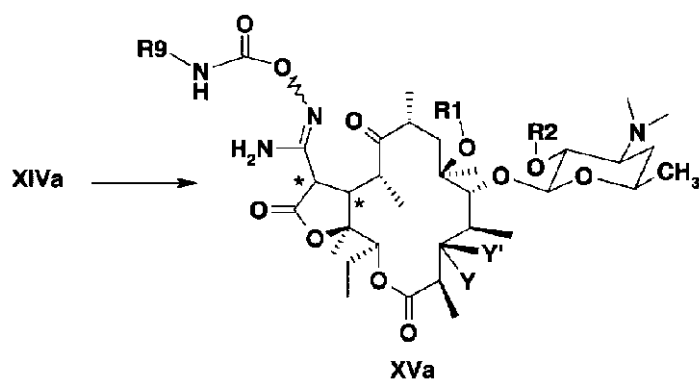
【 0 0 6 1 】

【化20】



VIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、
R₂、R₂'がTESであり、
VIIbでは、Y'がH、YがOH、R₂'がTES
である

XIVaでは、Y'がH、YがOクラジノース、
R₂、R₂'がTESであり、
XIVbでは、Y'がH、YがOH、R₂'がTES
である



式中、R₉は $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-X-R_5$ であり、R₅、R₆、X、B
及びmは前記定義どおりである

スキーム5

【0062】

11,12-ラクトン環のアミドキシムのO-アルキル化、すなわちスキーム6に示す式XVIIa又はXVIIbのマクロライド又はケトライドの形成のため、式VIIa又はVIIbの化合物を式八口-R₉（式中、R₉は $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-X-R_5$ を表し、B、X、R₅、R₆及びmは前記定義どおりであり、かつ八口は塩素、臭素又はヨウ素である）の適切なアルキル化試薬で処理した。水素化ナトリウム、水素化カリウム又は炭酸カリウム又は水酸化カリウムなどの塩基の存在下、任意に18-クラウン-6-エ

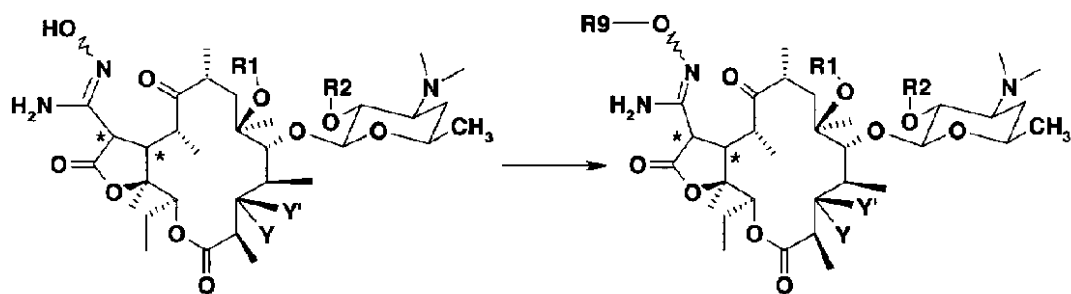
ーテル又はトリアルキル硫酸アンモニウム等の相転移触媒の存在下、0～100 の範囲の温度で、化合物VIIa又はVIIbを溶媒、例えばベンゼン又はトルエン又はキシレン又はジアルキルエーテル又はDMF又はTHF又はその混合物に溶かして化合物XVIa及びXVIbを得た。

適切な溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルム又はアセトニトリル又はDMF中、0～50 の範囲の温度にてフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム又はHF-ピリジン複合体、好ましくはHF-ピリジン複合体で処理することによって、式XVIaの対応マクロライドから式XVIIaのマクロライド化合物を得る。

式XVIIbのケトライド化合物では、式XVIbの対応する3-ヒドロキシル化合物をスキーム3でケトライドについて上述したような酸化剤で処理後、上述したようなフッ化物源でデソサミン糖の2'-ヒドロキシルを脱保護して式XVIIbのケトライド（式中、全ての変化するものは式Iで定義したとおり）を得る。

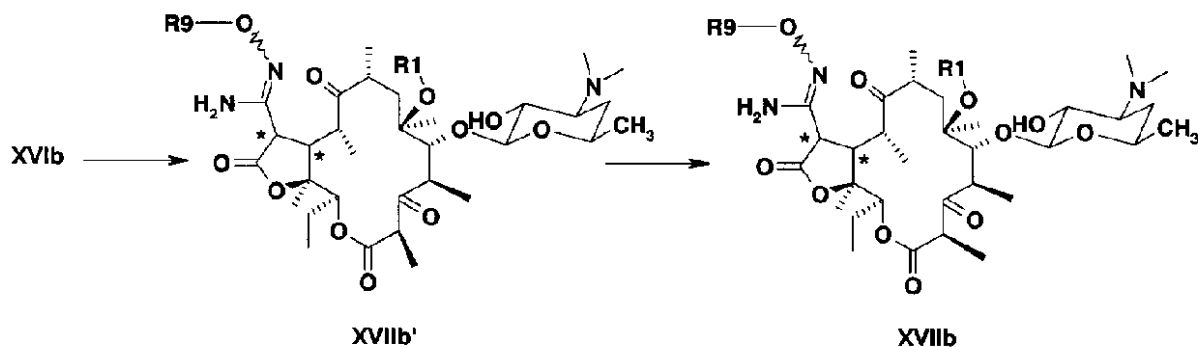
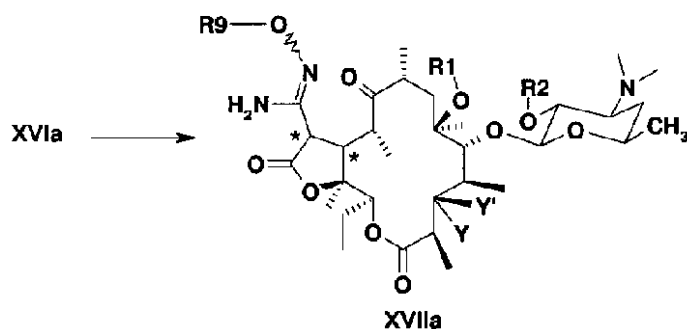
【 0 0 6 3 】

【化 2 1】



VIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、
VIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

XVIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、
XVIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである



式中、R₉は $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CC-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CC-X-R_6$ である

スキーム6

【0064】

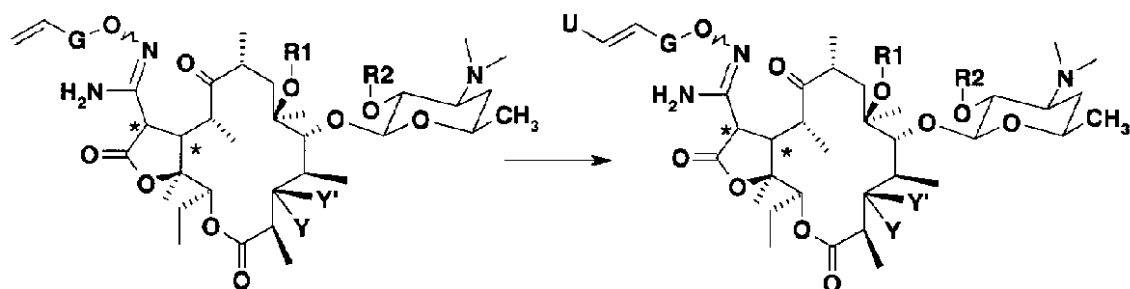
スキーム7に示すように、ヘック(Heck)カップリング反応を利用して式XXa又はXXbの化合物を調製する。パラジウム(II)又はパラジウム(0)触媒、例えば酢酸パラジウム(Pd(OAc)₂)の存在下、ホスフィン試薬、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン及び塩基、例えばトリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムの存在下、或いは適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)中、酢酸ナトリウムの存在下で式ハロ-R₅又はハロ-X-R₆のハロ-アリアル試薬で式XVIIIIa又はXVIIIIbの化合物を処理して、スキーム7に示されるそれぞれ式XIXa又はXIXb(式中、Gは $-(CH_2)_m-$ 、 $-A-(CH_2)_m-$ であり；Uは $-R_5$ 又は $-X-R_6$ である)の対応化合物を得る。

適切な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、DMF又はその混

合物中、0 ~ 50 の範囲の温度にてフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム又はHF-ピリジン複合体、好ましくはHF-ピリジン複合体で処理することによって、式XIXaの対応マクロライドから式XXaのマクロライド化合物を得る。

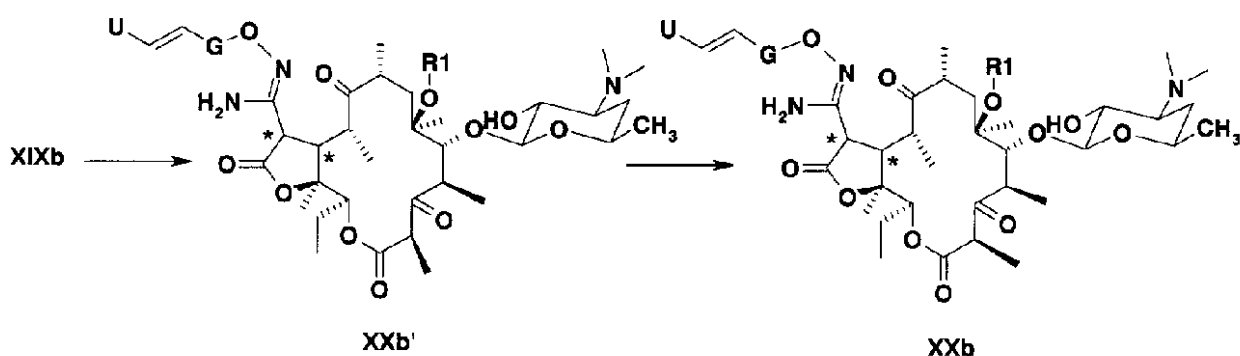
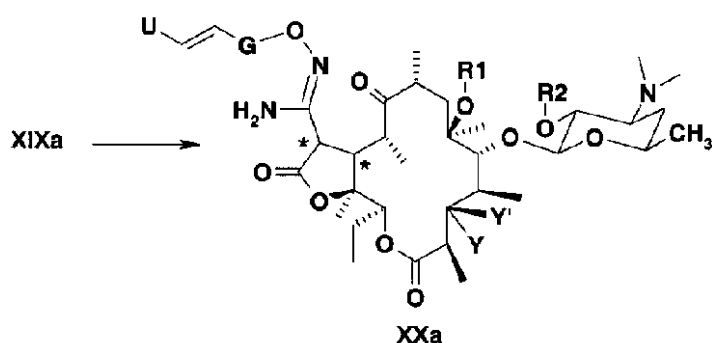
【 0 0 6 5 】

【 化 2 2 】



XVIIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、XVIIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

XVIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、XVIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである



スキーム7

【 0 0 6 6 】

式XXbのケトライド化合物では、式XIXbの対応する3-ヒドロキシル化合物をスキーム3でケトライドについて上述したような酸化剤で処理後、上述したようなフッ化物源でデソサミン糖の2'-ヒドロキシルを脱保護して式XXbのケトライド（式中、全ての变化するものは式Iで定義したとおり）を得る。

スキーム8に示すように、菌頭(Sonagashira)カップリング反応を利用して式XXIIIa又はXXIIIbの化合物を調製する。適切な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(THF)中、パラジウム触媒、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)又はPd(PPh₃)₄の存在下、トリエチルアミン、ジエチル

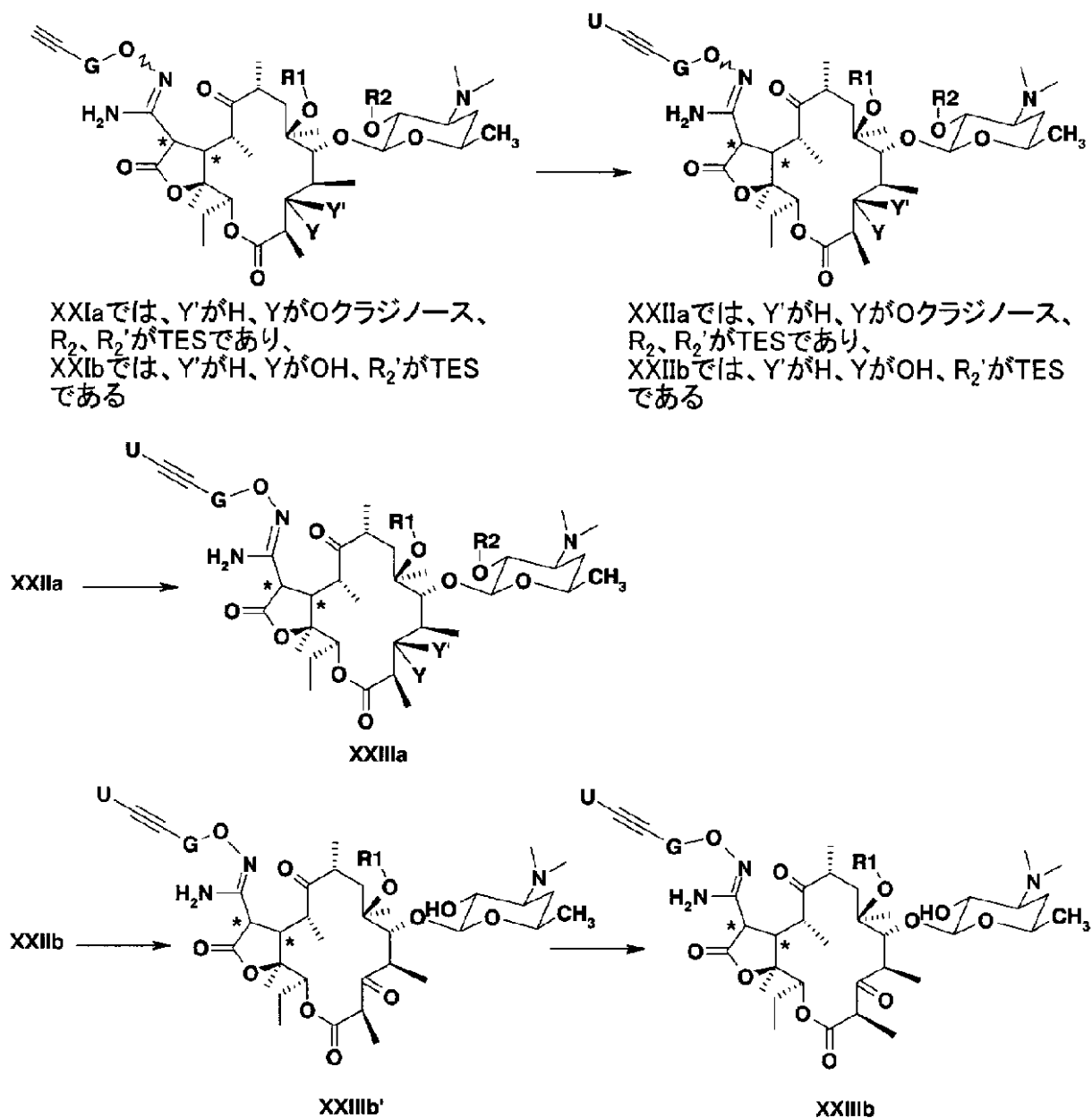
アミン、ブチルアミン、ピペリジン等の塩基の存在下で式ハロ-R₅又はハロ-X-R₆（式中、R₅、Rは前記定義どおり）のハロ-アリアル試薬で式XXIa又はXXIbの化合物を処理して、スキーム8に示されるそれぞれ式XXIIa又はXXIIbの化合物を得る。

適切な溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルム又はアセトニトリル又はDMF中、0～50 の範囲の温度にてフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム又はHF-ピリジン複合体、好ましくはHF-ピリジン複合体で処理することによって、式XXIIaの対応マクロライドから式XXIIIaのマクロライド化合物を得る。

式XXIIIbのケトライド化合物では、式XXIIbの対応する3-ヒドロキシル化合物をスキーム3でケトライドについて上述したような酸化剤で処理後、上述したようなフッ化物源でデソサミン糖の2'-ヒドロキシルを脱保護して式XXIIIbのケトライド（式中、全ての変化するものは式Iで定義したとおり）を得る。

【 0 0 6 7 】

【化 2 3】



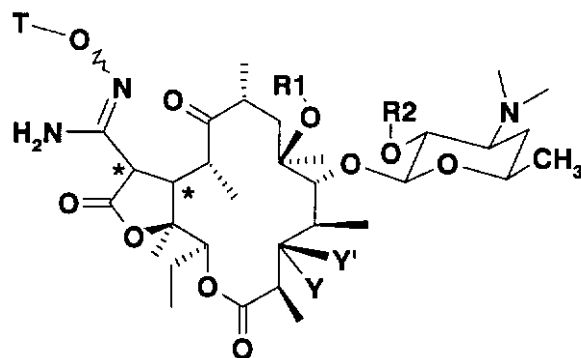
式中、Gは $-(CH_2)_m-$ 、 $-A-(CH_2)_m-$ 、U is $-R_5$ 、 $-X-R_6$ である

スキーム8

【0068】

式XXIVa又はXXIVbのマクロライド又はケトライド（式中、Tは $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-A-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-A-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ 、 $-A-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-A-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ である）を水素ガス、ギ酸アンモニウム等の水素源の存在下、水素化触媒、例えば10% Pd/C、5% Pd/C又は20% Pd(OH)₂で処理して、対応する飽和化合物を得る。

【化 2 4】



XXIVaでは、Y'がH、YがOクラジノースであり、
XXIVbでは、Y'、Yが一緒にC=O

【0069】

トリブチル酸化スズ等の触媒の存在下、アジドトリメチルシラン、ナトリウムアジド等の適切な試薬で式VIa又はVIbの化合物を処理して、式XXVa又はXXVbの対応テトラゾール化合物を得る。式R₃-ハロ（式中、R₃は前記定義どおり）の適切なアルキル化試薬でテトラゾールをさらにアルキル化して対応するアルキル化テトラゾール誘導体を得る。

イオウの存在下、100～150 の範囲の温度にて式VIa又はVIbの化合物を適切なジアミン、例えばエチレンジアミン又はプロピレンジアミンで処理して、式XXVa又はXXVbの対応するジヒドロイミダゾリル化合物を得る。

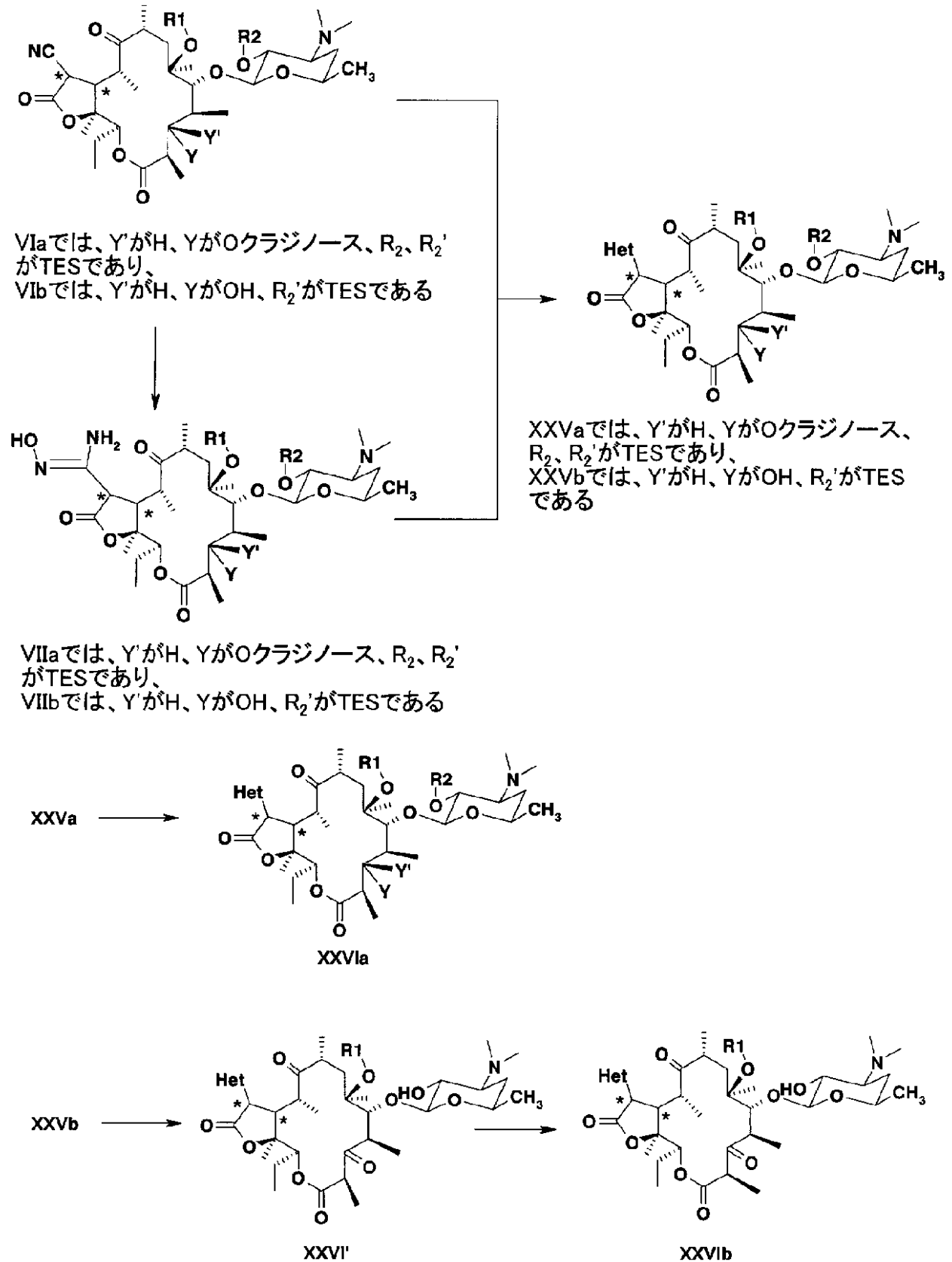
任意にトリエチルアミン等の塩基の存在下、式VIIa又はVIIbの化合物をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール又は無水トリフルオロ酢酸で処理して、式XXVa又はXXVbの対応する[1,2,4]-オキサジアゾール誘導体を得る。

適切な溶媒、例えばジクロロメタン又はクロロホルム又はアセトニトリル又はDMF中、0～50 の範囲の温度にてフッ化物源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム又はHF-ピリジン複合体、好ましくはHF-ピリジン複合体で処理することによって式XXVaの対応マクロライドから式XXVIaのマクロライド化合物を得る。

式XXVIbのケトライド化合物では、式XXVbの対応する3-ヒドロキシル化合物をスキーム9でケトライドについて上述したような酸化剤で処理後、上述したようなフッ化物源でデソサミン糖の2'-ヒドロキシルを脱保護して式XXVIbのケトライド（式中、全ての変化するものは式Iで定義したとおり）を得る。

【0070】

【化 2 5】



スキーム9

【0071】

〔生物学的活性〕

本発明の化合物は、多剤耐性ブドウ球菌及び連鎖球菌並びに嫌気性生物、例えばバクテ

ロイデス及びクロストリジウム種、並びに酸耐性生物、例えばヒト型結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)及びトリ型結核菌(*Mycobacterium avium*)といった種々のヒト及び家畜病原に対して効力のある有用な抗菌剤である。

〔試験例1〕

MIC試験法：Tryptic Soyaブロス内で一晚成長させた黄色ブドウ球菌の培養をMueller Hintonブロスで希釈してMacFarland管0.5基準とマッチする光学密度を得た。培養をさらにMueller Hintonブロスで1:10に希釈した。Denleyのマルチポイント接種器を用いて、2倍希釈の範囲の試験化合物を含有するMueller Hinton寒天(Difco)上に 10^4 個の細胞を堆積させた。これらのプレートを35℃で24時間インキュベートし、MIC結果を記録した。MICは、試験生物を阻害する最小薬物濃度として定義される。肺炎連鎖球菌に対する試験化合物のMICを決定するため、5%のヒツジ血液を含有するMueller Hinton寒天を利用した。以下の菌株を用いて本発明の化合物をスクリーニングした。本化合物は、約0.03 µg/mL ~ 約64 µg/mLの範囲のMICでこれらの細菌の成長を阻害した。

【0072】

菌株
黄色ブドウ球菌ATCC 25923
黄色ブドウ球菌014
表皮ブドウ球菌110
スタフィロコッカス・ヘモリチカスATCC 25923
エンテロコッカス・フェカーリス401
エンテロコッカス・フェシウム303
肺炎連鎖球菌49619
肺炎連鎖球菌706
化膿性連鎖球菌801
化膿性連鎖球菌805
ヘモフィルス・インフルエンゼ49247
ヒト型結核菌
トリ型結核菌

【0073】

以下の実施例に関連して本発明の化合物と方法がより良く理解されるだろう。以下の実施例は例示としてのみ意図され、本発明の範囲を限定するものではない。開示した実施形態に対する種々の変更及び修正が当業者には明白だろう。また、限定ではなく、本発明の化学構造、置換基、誘導体、製剤及び/又は方法に関連する当該変更及び修正を含め、このような変更及び修正を行うことができる。

【実施例】

【0074】

以下の実施例は、本発明のいくつかの代表化合物の化学合成について詳述する。手順は例示であり、実施例が表現する化学反応及び条件によって本発明を限定するものと解釈すべきでない。これらの反応で得られた収率を最適化する試みを行っておらず、当業者には、反応時間、温度、溶媒、及び/又は試薬の変更が収率を高め得ることが明白だろう。

【0075】

実施例1：R₁がCH₃、R₂、R₂'がトリエチルシリルであるスキーム1の化合物III

工程A：0℃に冷却した無水アセトニトリル(120ml)中の6-メチルエリスロマイシA(15g, 20.1mmol)の攪拌溶液にトリエチルアミン(19.5ml, 140mmol)、DMAP(12.25g, 100mmol)及びクロロトリエチルシラン(20ml, 120mmol)を窒素雰囲気下に加えた。結果の混合物を25~30℃の温度で3時間攪拌した。次に、水(120ml)を加え、沈殿した固体を吸引ろ過した。湿潤ケーキをメタノール(50ml)と25~30℃の温度で1時間攪拌し、吸引ろ過し、乾燥させて工程-1の生成物2',4"-ジ-TES-6-O-メチル-エリスロマイシAを白色固体として80%(16g)の収率で

得た。MS : m/z : 976.8 ($M+1$)。

工程B : 上記工程で得た生成物 (10g, 10.2mmol) の無水ジクロロメタン (70ml) 中の溶液にピリジン (5ml, 61.2mmol) を添加後、0 で不活性雰囲気下トリホスゲン (3.04g, 10.2mmol) を加えた。反応混合物を0~5 でさらに0.5時間撹拌した。反応混合物に水 (15ml) を加え、有機層を分けた。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下でエバポレートして表題化合物 (9.7g) を白色固体として得た。 m/z ($[\text{MH}]^+$) = 1002.5。

【 0 0 7 6 】

実施例2 : R_1 が CH_3 、 R_2 、 R_2 がトリエチルシリルであるスキーム1の化合物IV

酢酸エチル (70ml) 中の実施例1 (9.5g, 9.5mmol) の溶液に、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデカ-7-エン (3ml, 20mmol) を周囲温度で加え、反応混合物をさらに6時間還流させながら加熱した。反応混合物を室温に冷まして水 (15ml) を加えて10分間撹拌した。有機層を分け、乾燥させ、減圧下でエバポレートして表題化合物 (9.3g) を得た。 m/z ($[\text{MH}]^+$) = 958。

【 0 0 7 7 】

実施例3 : R_1 が CH_3 、 R_2 、 R_2 がトリエチルシリルであるスキーム1の化合物Vb

無水ジクロロメタン (30ml) 中の実施例2 (9.3g, 9.7mmol) の溶液にピリジン (4.7ml, 58.2mmol)、DMAP (0.6g, 4.8mmol) を添加後、0 で無水クロロ酢酸 (3.7g, 21.3mmol) を加えた。添加完了後、混合物を室温に戻してさらに3時間撹拌した。反応混合物に水 (30ml) を加え、激しく10分間撹拌し、有機層を分けた。次に、有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄後、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で溶媒を除去して得たゴム状塊をメタノールに取り、2時間撹拌して表題化合物 (8g) を得た。 m/z ($[\text{MH}]^+$) = 1034。

【 0 0 7 8 】

実施例4 : R_1 が CH_3 、 R_2 、 R_2 がトリエチルシリルであるスキーム1の化合物VI

方法1 :

実施例3 (6g, 5.8mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶かし、これにシアン化カリウム (0.6g, 8.7mmol) を不活性雰囲気下で室温にて慎重に加えた。反応混合物をさらに2時間撹拌した。反応混合物をろ過し、5%の炭酸水素ナトリウム溶液 (30ml) に注ぎ、分別されたクリーム色の固体をろ過し、硫酸第一鉄の溶液と水で連続的に洗浄した。得られた粗製固体をジクロロメタンとn-ヘキサンから結晶化させて表題化合物 (5.15g) を得た。 m/z ($[\text{MH}]^+$) = 1025。

方法2 :

工程A : R_1 が CH_3 、 R_2 、 R_2 がトリエチルシリルであるスキーム1の化合物Va : 無水ジクロロメタン (50ml) 中のシアノ酢酸 (1.11g, 13.1mmol) の撹拌溶液に2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリドを0 で加えた。反応混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.05ml, 13.1mmol) を加えて0 で30分間撹拌した。実施例2 (5gm, 5.3mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.05ml, 13.1mmol) を反応混合物に加えて25~30 の温度で24時間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (50ml) を添加してクエンチし、10分間激しく撹拌した。有機層を分けた。有機層を水 (50ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空下で溶媒を蒸発させて黄色泡を得た。この泡をアセトニトリルと0~5 で撹拌し、ろ過して工程-4の生成物を淡黄色固体として70% (3.7gm) の収率で得た。MS : m/z : 1025.7 ($M+1$)。

工程B : 上記工程で得た生成物 (3.6g, 3.51mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15ml) 中の撹拌溶液に、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.545g, 3.51mmol) を25~30 の温度で加えて1時間撹拌した。反応混合物を水 (50ml) で希釈し、固体を吸引ろ過して表題化合物を40% (1.5g) の収率で得た。MS : m/z : 1025.7 ($M+1$)。

【 0 0 7 9 】

実施例5 : R_1 が CH_3 、 R_2 、 R_2 がトリエチルシリル、 Y' がH、 Y がO-クラジノースであるスキーム2の化合物VII

メタノール (25ml) 中の実施例4 (5g, 4.8mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.7g, 53.7mmol) と炭酸水素ナトリウム (4.6g, 54.6mmol) を加えて15時間還流させながら加熱した。分離した固体をろ過し、水で洗浄した。得られた粗製固体をメタノールからの再結晶で精製して表題化合物を白色固体 (4.3g) として得た。 m/z ($[\text{MH}]^+$) = 1058。

【0080】

実施例6: R_1 が CH_3 、 R_2 がトリエチルシリル、QがCNであるスキーム3の化合物IX

アセトニトリル(40ml)中の実施例4(10g, 9.7mmol)の溶液に、2N HCl(10ml)を0 でゆっくり加えた。反応混合物をさらに室温で4時間撹拌した。次に、反応混合物を0 に冷却し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液をゆっくり添加して溶液のpHを8にした。水層をクロロホルム(3×25ml)に抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。得られた固体を、溶出液としてクロロホルム:メタノール(7:3)を用いてシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製して白色固体(6g)を得た。この反応条件では、デソサミン糖のヒドロキシル保護基が切断されたので、我々は下記手順を用いてヒドロキシル基を再び保護した。脱保護された固体(6g, 9.4mmol)をアセトニトリル:N,N-ジメチルホルムアミド(8:2, 30ml)に取った。この溶液にトリエチルアミン(5.2ml, 37.6mmol)、DMAP(4.5g, 37.6mmol)を添加後、クロロトリエチルシラン(6.3ml, 37.6mmol)を室温で加えて3時間撹拌した。反応混合物に水(50ml)を加えてn-ヘキサン(3×40ml)に抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、エバポレートしてゴム状塊を得、n-ペンタンと摩砕して表題化合物を白色固体(6g)として得た。 m/z ($[MH]^+$) = 753。

【0081】

実施例7: R_1 が CH_3 、 R_2 がトリエチルシリル、YがOH、Y'がHであるスキーム2の化合物VII

実施例6(0.5g)を用い、かつ実施例5について述べたのと同じ手順に従って表題化合物を白色固体(0.5g)として得た。 m/z ($[MH]^+$) = 786。

【0082】

実施例8: R_1 が CH_3 、 R_2 がトリエチルシリル、QがCNであるスキーム3の化合物X

実施例6(6g, 7.9mmol)をジクロロメタン(60ml)に溶かした。反応混合物に溶液Dess-Martinペルヨージナン(DCM中15%, 27ml, 9.5mmol)を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で5分間撹拌し、 $Na_2S_2O_3$ の溶液(炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液中10%, 60ml)を加えて10分間撹拌した。有機層を分け、水層をジクロロメタン(3×15ml)で抽出し、混ぜ合わせた有機層を乾燥させた(Na_2SO_4)。減圧下で溶媒を除去して粗製固体を得、溶出液としてn-ヘキサン:EtOAc(8:2)を用いてシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製した。表題化合物を白色固体(3.5g)として得た。 m/z ($[MH]^+$)=751。

【0083】

実施例9: R_1 が CH_3 、 R_2 がトリエチルシリル、Y、Y'が一緒にC=Oであるスキーム2の化合物VII

実施例8(3.5g, 4.6mmol)を用い、かつ実施例5について述べたのと同じ手順に従って、表題化合物を白色固体として得た(3.5g)。 m/z ($[MH]^+$) = 784。

【0084】

実施例10: R_1 が CH_3 、TがHである式I-cの化合物

無水THF(25ml)中の実施例5(0.950g, 0.89mmol)の溶液に、ピリジン中70%のフッ化水素($77\mu l$, 2.7mmol)を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下、周囲温度で14時間撹拌した。反応混合物に水(15ml)を加えて酢酸エチル(3×15ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下でエバポレートした。濃厚液をn-ペンタンと摩砕して表題化合物(0.582g)を白色固体として得た。MS 830 ($M + H$)⁺。

【0085】

実施例11: Hetが1H-テトラゾール-5-イルである式I-bの化合物;

工程A: トルエン中の実施例4(29.3mmol)の撹拌溶液に、トリブチル酸化スズ(0.25当量)とアジドトリメチルシラン(2当量)を加えた。反応混合物を16~20時間90 に加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)を用いて精製した。収率70%。

工程C: 工程Bで得た化合物(0.36mmol)のテトラヒドロフラン中の撹拌溶液にHF-ピリジン複合体(3.5当量)を加えて16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水を加えた。生成物をクロロホルムに抽出した。収率80%。収量:質量: m/z : 840.1($M+H$)⁺、融点162~164 。

【0086】

実施例12：Hetが2-(1-メトキシ-エトキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イルである式I-bの化合物；

実施例13：Hetが2-(2-メトキシ-エトキシメチル)-2H-テトラゾール-5-イルである式I-bの化合物；

工程A：実施例4(29.3mmol)のトルエン中の攪拌溶液にトリブチル酸化スズ(0.25当量)とアジドトリメチルシラン(2当量)を加えた。反応混合物を90℃で16～20時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 1:1)を用いて精製した。収率70%。

工程B：上記工程Aで得た化合物(0.93mmol)のアセトン中の攪拌溶液にTEA(1.3当量)とMEM-Cl(1.2当量)を加えて還流温度で1時間加熱した。反応混合物を濃縮して水を加えた。固体残渣をろ過し、高真空にしながら乾燥させた。それは2種の位置異性体の混合物だった。次に、100-200-メッシュのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて混合物を分離した。収率42%。

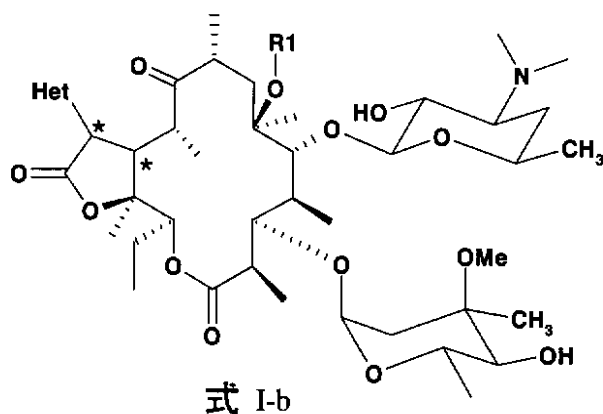
工程C：工程Bで得た化合物(0.36mmol)のテトラヒドロフラン中の攪拌溶液にHF-ピリジン複合体(3.5当量)を加えて16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して水を加えた。生成物をクロロホルムに抽出した。収率80%。収量：異性体-A：質量：m/z：928(M+H)⁺。融点210～212℃、異性体-B：190mg 質量：m/z：928(M+H)⁺、融点150～152℃。

【0087】

上記手順を利用し、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

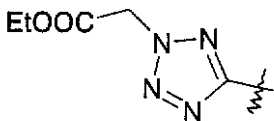
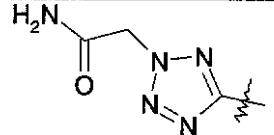
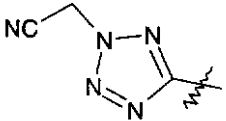
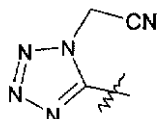
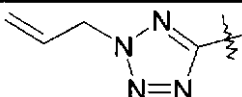
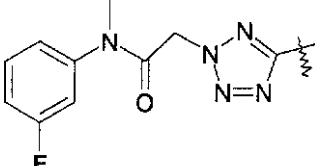
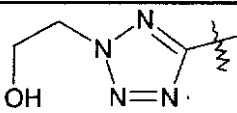
【0088】

【化26】



【0089】

【化 27】

実施例	Het	反応物(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
14		テトラゾール-2-イル- 酢酸エチルエステル	150- 154	926.11
15		2-テトラゾール-2-イル- アセトアミド	198- 200	897.1
16		テトラゾール-2-イル- アセトニトリル	218- 220	879.1
17		テトラゾール-1-イル- アセトニトリル	202- 204	879.1
18		2-アリル-2H- テトラゾール	188- 190	880.1
19		テトラゾール-2-カルボン 酸 (3-フルオロ- フェニル)-メチル アミド	230- 232	1005.1
20		2-テトラゾール-2-イル- エタノール	220- 222	884.1

【0090】

実施例21：TがCO(CH₂)₂-(ピリジン-3-イル)、R₁がCH₃である式I-cの化合物

ジクロロメタン(40ml)中の3-ピリジン-3-イル-プロピオン酸(1.42g, 7.5mmol)の溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(1.55g, 7.5mmol)を加えて0.5時間室温で撹拌した。この反応混合物に実施例5(2g, 1.9mmol)を添加後、ジメチルアミノピリジン(0.131g, 1.0mmol)を加えてさらに2時間撹拌した。沈殿した固体をろ過し、ジクロロメタン(10ml)で洗浄した。混ぜ合わせたる液を減圧下でエバポレートして濃厚液を得、それを精製せずにさらなる反応で使用した。

上述したように得た濃厚液(1.8g, 1.5mmol)のTHF(10ml)中の溶液に、不活性雰囲気下、ピリジン中の70%のフッ化水素(130μl, 4.53mmol)を加えて15時間撹拌した。減圧下で溶媒の蒸発後に得られた残留物を酢酸エチル(15ml)に溶かして水(2×10ml)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下でエバポレートして白色固体として表題化合物を得た(1.3g, 82%)。MS 963 (M + H)⁺。

上記手順を利用し、対応するカルボン酸を用いて下記実施例を合成した。

【0091】

The chemical structure of the aglycone of compound 1 is a complex polycyclic molecule. It features a central ring system with a quaternary nitrogen atom (N⁺) and a methyl ester group (CO₂Me). A hydroxyl group (OH) is attached to the ring. The structure is shown with stereochemistry, including wedged and dashed bonds, and a methyl group (Me) is indicated. The aglycone is linked to a sugar moiety via a glycosidic bond.

【 0 0 9 2 】

実施例	T	反応物(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
22	COCH ₂ O-(2-クロロフェニル)	(2-クロロ-フェノキシ)-酢酸	150-152	998
23	CO(CH ₂) ₂ -(4-ジメチル アミノ) フェニル	3-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-プロピオン酸	168-170	996
24	CO(CH ₂) ₂ -(3-フルオロ)フェニル	3-(3-フルオロフェニル)-プロピオン酸	170-172	980
25	CO(CH ₂) ₂ -(4-(4-メチル-ピペラジン)フェニル)	3-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-プロピオン酸	168-170	1060
26	CO(CH ₂) ₂ -(4-(4-アセチル-[1, 2, 3] トリアゾール-1-イル))-フェニル	3-[4-(4-アセチル-[1, 2, 3] トリアゾール-1-イル)-フェニル]-プロピオン酸	174-176	1071
27	CO(CH ₂) ₂ -(4-フェニル ピペラジニル)	3-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-プロピオン酸	165-167	1045
28	CO(CH ₂) ₂ -(4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル)	3-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピオン酸	155-156	1076
29	COCH ₂ -S-(3-メトキシ フェニル)	(3-メトキシ-フェニルスルファニル)-酢酸	158-160	1010
30	CO(CH ₂) ₂ CONH-(3-メトキシ-フェニル)	N-(3-メトキシ-フェニル)-スクシンアミド酸	170-172	1035
31	CO(CH ₂) ₂ CONH-(2, 4-ジフルオロフェニル)	N-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-スクシンアミド酸	190-192	1040
32	CO(CH ₂) ₂ CO-(4-フェニル)-ピペラジン-1-イル	4-オキソ-4-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-酪酸	162-163	1075
33	COCH=CH-(ピリジン-4-イル)	3-ピリジン-4-イル-アクリル酸	210-212	961. 1
34	COCH=CH-(ピリジン-3-イル)	3-ピリジン-3-イル-アクリル酸	157-159	961. 1
35	COCH=CH-(ピリジン-2-イル)	3-ピリジン-2-イル-アクリル酸	107-110	961. 1
36	COCH=CH-(1-(2-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル)	3-[1-(2-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル]-アクリル酸	172-175	1057. 2
37	COCH=CH-(1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル]-アクリル酸	148-151	1057. 2

【 0 0 9 3 】

(表 続 き)

38	COCH=CH-(1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル]-アクリル酸	198-200	1045. 1
39	COCH=CH-(1-(3-フルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3-フルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル]-アクリル酸	188-190	1045. 1
40	COCH=CH-(1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	(E)-3-[1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル]-アクリル酸	203-202	1057. 2
41	CO(CH ₂) ₂ -フェニル	3-フェニル-プロピオン酸	140-142	962. 1
42	CO(CH ₂) ₂ -(ピリジン-2-イル)	3-ピリジン-2-イル-プロピオン酸	116-118	963. 1
43	CO(CH ₂) ₂ -(1-(4-メトキシフェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(4-メトキシ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	182-184	1059. 2
44	CO(CH ₂) ₂ -(1-(4-フルオロ フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(4-フルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	202-205	1047. 2
45	CO(CH ₂) ₂ -(ピリジン-4-イル)	3-ピリジン-4-イル-プロピオン酸	166-168	963. 1
46	CO(CH ₂) ₂ -(3-メトキシ) フェニル	3-(3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸	172-174	992. 1
47	CO(CH ₂) ₂ -(4-メトキシ) フェニル	3-(4-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸	164-167	992. 1
48	CO(CH ₂) ₂ -(1-(3-メチル フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	3-(1-m-トリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イル)-プロピオン酸	172-174	1043. 2
49	CO(CH ₂) ₂ -(1-(3-クロロ フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3-クロロ-フェニル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	176-178	1063. 6
50	CO(CH ₂) ₂ -(3-(4-フルオロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(4-フルオロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	148-154	1048. 1
51	CO(CH ₂) ₂ -(3-(3-ブromo-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(3-ブromo-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	158-160	1109. 1

【 0 0 9 4 】

(表 続 き)

52	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(4-ニトロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(4-ニトロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	198-201	1075.2
53	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(ピリジン-2-イル)-ピペラジニル)	3-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-プロピオン酸	138-140	1047.2 81
54	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-シアノ)フェニル	3-(3-シアノ-フェニル)-プロピオン酸	170-172	987.1
55	COCH_2O -(3-クロロ)フェニル	3-(3-クロロ-フェニル)-プロピオン酸	158-161	996.6
56	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3, 5-ジメトキシ)フェニル	3-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-プロピオン酸	118-120	1022.2
57	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(2, 3-ジメトキシ)フェニル	3-(2, 3-ジメトキシ-フェニル)-プロピオン酸	152-154	1022.2
58	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3-フルオロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(3-フルオロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	166-170	1048.1
59	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3-クロロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(3-クロロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	158-160	1064.6
60	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3-メトキシ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(3-メトキシ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	148-150	1060.2
61	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(3, 5-ジメトキシ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	160-163	1090.2
62	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(4-クロロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(4-クロロ-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	144-146	1064.6
63	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(4-ブromo-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(4-ブromo-フェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	152-154	1109.1
64	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(ピリジン-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-(3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-プロピオン酸	156	1031.1
65	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-メチル フェニル)-ピペラジニル)	3-(4-o-トリル-ピペラジン-1-イル)-プロピオン酸	170	1060.3
67	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(3-メトキシフェニル)-ピペラジニル)	3-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピオン酸	146	1076.3
68	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジニル)	3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-プロピオン酸	152	1064.2

【 0 0 9 5 】

(表 続 き)

69	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(ピリミジン-2-イル)-ピペラジニル)	3-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジニル-1-イル)-プロピオン酸	170	1048.2
70	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(2-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(2-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	162	1047.2
71	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-トリフルオロメチル)フェニル	3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピオン酸	168	1030.1
72	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	158	1078.2
73	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フェニル-4H-イミダゾール-1-イル)	3-(4-フェニル-4H-イミダゾール-1-イル)-プロピオン酸	172-174	1028.2
74	$\text{COCH}_2\text{NHCONH}$ -フェニル	(3-フェニル-ウレイド)-酢酸	164-168	1006.1
75	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-([1,2,3]トリアゾール-1-イル)フェニル)	3-(4-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-プロピオン酸	180-183	1029.2
76	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-シアノ)フェニル	3-(4-シアノ-フェニル)-プロピオン酸	168-170	987.1
77	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(2,5-ジメトキシ)フェニル	3-(2,5-ジメトキシ-フェニル)-プロピオン酸	166-169	1022.2
78	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル)	3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-プロピオン酸	138-140	1006.1
79	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3,5-ジメトキシ)フェニル	3-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-プロピオン酸	170-174	1022.1
80	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	158-161	1065.2
81	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	172-175	1065.2
82	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	108-110	1083.1
83	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	138-141	1061.2

【 0 0 9 6 】

(表 続 き)

84	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2-(1-(2\text{-フルオロ-4-メトキシ-フェニル})-1\text{H}-[1,2,3]\text{トリアゾール-4-イル})$	3-[1-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	168.000	1077.2
85	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2-(1-(2,3\text{-ジフルオロ-4-エトキシ-フェニル})-1\text{H}-[1,2,3]\text{トリアゾール-4-イル})$	3-[1-(4-エトキシ-2,3-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	136-139	1109.2
86	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2-(4-(4\text{-シアノ-}[1,2,4]\text{トリアゾール-1-イル})\text{フェニル})$	3-[4-(4-シアノ-[1,2,3]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-プロピオン酸	144-148	1054.2
87	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-(3\text{-メトキシ-フェニル})$	N-(3-メトキシ-フェニル)-スクシンアミド酸	170-173	1035.2
88	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2-(4-(\text{イミダゾール-1-イル})\text{フェニル})$	3-(4-イミダゾール-1-イル-フェニル)-プロピオン酸	168-171	1028.2
89	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2-(4-([1,2,4]\text{トリアゾール-1-イル})\text{フェニル})$	3-(4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-プロピオン酸	185-187	1029.2
90	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-(2\text{-メトキシ-フェニル})$	N-(2-メトキシ-フェニル)-スクシンアミド酸	186-188	1035.2
91	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}-(2,4\text{-ジフルオロフェニル})$	N-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-スクシンアミド酸	190-192	1041.1
92	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-(4-(4\text{-フルオロ-フェニル})\text{ピペラジン-1-イル})$	4-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-4-オキソ-酪酸	160-164	1092.2
93	$\text{COCH}_2\text{NHCONH}-\text{フェニル}$	(3-フェニル-ウレイド)-酢酸	164-168	1006.1
94	$\text{COCH}_2-(\text{ベンゾ}[1,3]\text{ジオキサール-5-イル})$	ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-酢酸	170-174	992.1
95	$\text{COCH}_2\text{NHCONH}-(4\text{-フルオロフェニル})$	[3-(4-フルオロ-フェニル)-ウレイド]-酢酸	172-175	1024.1
96	$\text{COCH}_2\text{NHCONH}-(3\text{-クロロ-4-メチルフェニル})$	[3-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-ウレイド]-酢酸	176-178	1054.6
97	$\text{COCH}_2\text{O}-\text{フェニル}$	フェノキシ-酢酸	160-164	964.1
98	$\text{COCH}_2\text{S}-\text{フェニル}$	フェニルスルファニル-酢酸	158-160	980.2

【 0 0 9 7 】

実施例99：Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2-(1-(3,5\text{-ジフルオロ-フェニル})-1\text{H}-[1,2,3]\text{トリアゾール-4-イル})$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

ジクロロメタン(50ml)中の3-[1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸(0.288g, 1.13mmol)の溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(0.486g, 2.35mmol)と1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール(0.040g, 0.296mmol)を周囲温度で加えた。反応混合物をさらに1時間攪拌した。この反応混合物に実施例5(1.0g, 0.946mmol)を添加後、ジメチルアミノピリジン(0.033g, 0.270mmol)を周囲温度で加えた。反応混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過された固体をジクロロメタン(10ml)で洗浄した。混ぜ合わせたろ液を減圧下でエバポレートして濃厚液(1.1g)を得、それを精製せずにそのままさらなる反応で使用した。

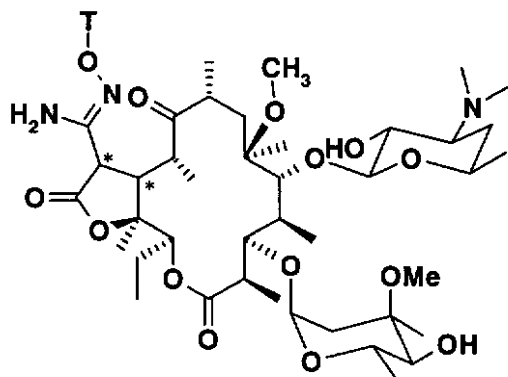
上記濃厚液(1.1g, 0.876mmol)のTHF(20ml)中の溶液に不活性雰囲気下、室温でピリジン

中70%のフッ化水素(72 μ l, 2.52mmol)を加えた。結果の溶液をさらに15時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させた。残留物を水(30ml)に溶かしてジエチルエーテル(3 \times 25ml)で洗浄した。水層を塩化ナトリウムで飽和させると白色固体が沈殿した。沈殿物をろ過して乾燥させた。得られた白色固体をジエチルエーテルと摩砕して表題化合物を白色固体として得た(0.400g)。

上記手順を利用し、対応するカルボン酸を用いて下記実施例を合成した。

【0098】

【化29】



【0099】

実施例	T	カルボン酸	融点 (°C)	質量 M+1
100	CO(CH ₂) ₂ -(1-(2-メトキシ)フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	176-178	1059
101	CO(CH ₂) ₂ -(1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	186-188	1047
102	CO(CH ₂) ₂ -(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	168-170	868
103	CO(CH ₂) ₂ -(1-(3,5-ジメトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3,5-ジメトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	180-182	1089
104	CO(CH ₂) ₂ -(1-(3-メトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピオン酸	186-187	1032
105	CO(CH ₂) ₂ -(1-(ピリジン-3-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)	3-(1-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-プロピオン酸	170-172	1030

【0100】

実施例106：TがCO(CH₂)₂-(3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)、R₁がCH₃である式I-cの化合物；

ジクロロメタン(50ml)中の3-[3-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸(0.413g, 1.89mmol)の溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(0.486g, 2.35mmol)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.040g, 0.296mmol)を周囲温度で加えた。反応混合物をさらに1時間撹拌した。この反応混合物に実施例5(1.0g, 0.946mmol)を添加後、ジメチルアミノピリジン(0.033g, 0.270mmol)を周囲温度で加えた。反応混

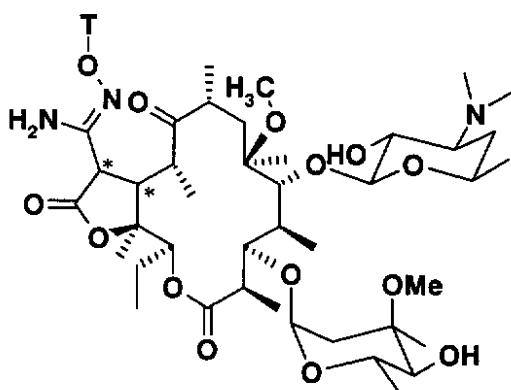
合物をさらに1時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ過された固体をジクロロメタンで洗浄した(10ml)。混ぜ合わせたる液を減圧下でエバポレートして濃厚液(1.1g)を得、それを精製せずにそのままさらなる反応で使用した。

上記濃厚液(1.1g, 0.876mmol)のTHF(20ml)中の溶液に不活性雰囲気下、ピリジン中70%のフッ化水素(65 μ l, 2.27mmol)を室温に加えた。結果の溶液をさらに15時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させた。残留物を水(30ml)に溶かしてジエチルエーテル(3 \times 25ml)で抽出した。水層を塩化ナトリウムで飽和させると白色固体が沈殿した。沈殿物をろ過して乾燥させた。得られた白色固体をジエチルエーテルと摩砕して表題化合物を白色固体として得た(0.325g)。

上記手順を利用し、対応するカルボン酸を用いて下記実施例を合成した。

【0101】

【化30】



【0102】

実施例	T	カルボン酸	融点 (°C)	質量 M+1
107	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-(3-フェニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-プロピオン酸	162-166	1030
108	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-ナフタレン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-(3-ナフタレン-2-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-プロピオン酸	138-142	1080
109	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)	3-(3-ピリジン-3-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-プロピオン酸	149-150	1031
110	$\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -[3-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]	3-[3-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	132-134	1060

【0103】

実施例111：Tが CH_2 -(5-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物：

工程A：実施例5(1.0g, 0.95mmol)の1,4-ジオキサン(10ml)中の撹拌溶液にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2ml)を加えて70℃で2時間加熱した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させ、粗製反応塊に水を加えて酢酸エチル(50ml \times 3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてからエバポレートして粗製固体を得た。次に、移動相として(酢酸エチル:n-ヘキサン；20:80)を用いて該固体をカラムクロマトグラフィーで精製した。青白い固体化合物を単離した。収量：550mg(55%)。

工程B：工程Aで得た化合物(550mg, 0.50mmol)をアセトニトリル(10ml)に溶かした。70%のHF-ピリジン溶液(44 μ l, 3.0当量)を上記溶液に加えてN₂雰囲気下で室温にて一晩撹拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させて粗製固体を得た。粗生成物に水(20ml)を加えてからジクロロメタン(30ml \times 3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製白色固体を得た。次に、移動相として(CHCl₃:MeOH; 80:20)を用いてカラムクロマトグラフィーで該固体を精製して表題化合物を白色固体として得た(収量：190mg, 44%)。MS 854 (M + H)⁺ 融点：213～214。

【0104】

実施例112：TがCH₂CONH-(3-クロロ)フェニル、R₁がCH₃である式I-cの化合物；

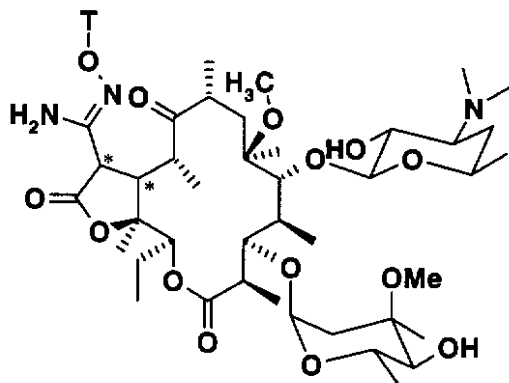
工程-1：実施例5(1.00g, 0.94mmol)のベンゼン(20ml)中の撹拌溶液に水素化ナトリウム(47mg, 1.13mmol, 鉱油中60%の分散液)を25～30の温度で加えて30分間撹拌した。反応混合物に2-ブロモ-N-(3-クロロ-フェニル)-アセトアミド(0.25g, 1.04mmol)を加え、25～30の温度で1時間撹拌した。次に、反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(30ml)に注いだ。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。これをシリカゲルクロマトグラフィー(10%アセトン：ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を固体として75%(0.87g)の収率で得た。MS：m/z：1229 (M+1)。

工程-2：工程-1の生成物(0.80g, 0.65mmol)と、ピリジン中70%のHF(55 μ l, 1.95mmol)とのTHF(15ml)中の混合物を不活性雰囲気下で15分間25～30の温度で撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて残留物を得た。残留物を酢酸エチル(15ml)に溶かして水(2 \times 10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して淡黄色固体として表題化合物例を65%(0.42g)の収率で得た。融点：128～131、質量：M/z：997.1 (M+1)。

上記手順を利用し、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

【0105】

【化31】



【0106】

実施例	T	反応物(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
113	CH ₂ CONH ₂	2-ブロモ-アセトアミド	207-210	887.1
114	CH ₂ CONH-(2-メトキシ)フェニル	2-ブロモ-N-(2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	188-190	993.1
115	CH ₂ CONH-(3-メトキシ)フェニル	2-ブロモ-N-(3-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	190-194	993.1
116	CH ₂ CONH-(2-フルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(2-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	184-187	981.1
117	CH ₂ CONH-(3-フルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(3-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	182-185	981.1
118	CH ₂ CONH-(4-フルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	190-194	981.1
119	CH ₂ CONH-(2,4-ジフルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド	178-182	999.1
120	CH ₂ CONH-(3,4-ジフルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド	196-199	999.1
121	CH ₂ CONH-(2,3,4-トリフルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(2,3,4-トリフルオロ-フェニル)-アセトアミド	190-194	1017.1
122	CH ₂ CONH-(3,5-ジメトキシ)フェニル	2-ブロモ-N-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-アセトアミド	184-187	1023.1
123	CH ₂ CONH-シクロプロピル	2-ブロモ-N-シクロプロピル-アセトアミド	180-183	927.1
124	CH ₂ CON(CH ₃)-(3-フルオロ)フェニル	2-ブロモ-N-(3-フルオロ-フェニル)-N-メチル-アセトアミド	174-178	995.1

【 0 1 0 7 】

(表続き)

125	CH ₂ CON(CH ₃)-(4-クロロ)フェニル	2-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-アセトアミド	198-201	1011.1
126	CH ₂ CONH-(3-(ピラゾール-1-イル)-ピリジン-5-イル)	2-ブロモ-N-(6-ピラゾール-1-イル-ピリジン-3-イル)-アセトアミド	172-175	1030.1
127	CH ₂ -(1-(4-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)	4-ブロモメチル-1-(4-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール	158-160	1008.1
128	CH ₂ -(1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)	4-ブロモメチル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール	210-212	1008.1
129	CH ₂ -(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)	4-ブロモメチル-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール	191-193	1026.1
130	CH ₂ -(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)	4-ブロモメチル-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール	190-192	1026.1
131	CH ₂ -(1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)	4-ブロモメチル-1-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール	180-182	1044.1
132	CH ₂ -(1-(3-クロロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール-5-イル)	4-ブロモメチル-1-(3-クロロフェニル)-1H-[1,2,3]-トリアゾール	191-193	1023.1
133	CH ₂ -(5-(ピリジン-2-イル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イル)	2-(3-ブロモメチル-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン	149-151	990.1

【0108】

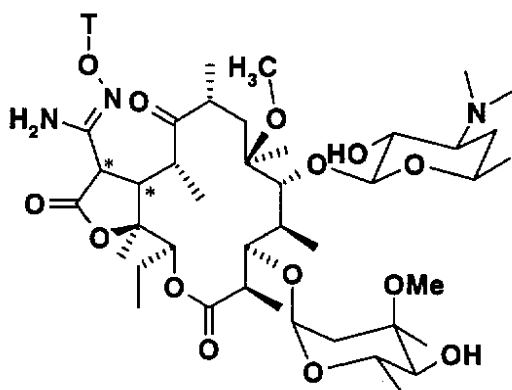
実施例134：TがCH₂-フェニル、R₁がCH₃である式I-cの化合物；

実施例5(0.56mmol)のベンゼン(10ml)中の撹拌溶液にNaH(0.62mmol)を加えて30分間撹拌した。この撹拌溶液に臭化ベンジル(0.68mmol)を加え、反応混合物を60℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温に戻してから水(20ml)に注いだ。有機層を分けてNa₂SO₄上で乾燥させた。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% 酢酸エチル：ヘキサン)で精製した(収率54%)。上記生成物(0.31mmole)をテトラヒドロフラン(5ml)に取り、HF-ピリジン複合体(1.24mmole)を加えた。室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、水を加えた。生成物をジクロロメタン(2×10ml)に抽出した。これを乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して表題化合物を収率44%で得た。MS 920 (M+H)。

上記手順を利用し、対応する試薬Aを用いて下記実施例を合成した。

【0109】

【化 3 2】



【 0 1 1 0 】

実施例	T	試薬A	融点 (°C)	質量 M+1
135	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	3-ブromo-2-メチル-プロパン	184-186	884
136	$\text{CH}_2-(4\text{-ニトロフェニル})$	4-ニトロベンジルブロミド	160-164	965
137	$\text{CH}_2\text{CH}_2-(4-(\text{ピリジン-2-イル})\text{ピペラジニル})$	1-(2-ブromoエチル)-4-ピリジン-2-イル-ピペラジン	130-132	1019
138	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2,3\text{-ジヒドロベンゾ}[1,4]\text{ジオキシン-6-イル})$	6-ブromo-1,4-ベンゾ ジオキサン	176-178	1004
139	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	1-ブromo-3-メチル-ブタ-2-エン	195-197	899. 1
140	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	4-ブromo-ブタ-1-エン	194-196	885. 1
141	$\text{CH}_2-(4\text{-メチルフェニル})$	4-メチルベンジル ブロミド	178-180	935. 1
142	$\text{CH}_2-(2\text{-メチルフェニル})$	2-メチルベンジル ブロミド	160-162	935. 1
143	$\text{CH}_2-(3\text{-メトキシフェニル})$	3-メトキシベンジル ブロミド	168-170	951. 1
144	$\text{CH}_2-(2\text{-フルオロフェニル})$	2-フルオロベンジル ブロミド	172-174	939. 1
145	$\text{CH}_2-(4\text{-ブromoフェニル})$	4-ブromoベンジル ブロミド	168-170	1000. 1
146	$\text{CH}_2-(2,4\text{-ジフルオロフェニル})$	2,4-ジフルオロベンジル ブロミド	160-162	957. 1
147	$\text{CH}_2-(2,5\text{-ジフルオロフェニル})$	2,5-ジフルオロベンジル ブロミド	166-168	957. 1
148	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	ブromo酢酸エチル	190-192	917. 1
149	$\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-フェニルピペラジン-1-イル})$	2-ブromo-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-エタノン	179-181	1033. 1
150	$\text{CH}_2\text{CO}-(4-(2\text{-フルオロフェニル})\text{-ピペラジン-1-イル})$	2-ブromo-1-[4-(2-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-エタノン	194-196	1051. 1

【 0 1 1 1 】

実施例151：Tが CH_2CN 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

工程A：実施例5(15.52mmol)のアセトン中の攪拌溶液に K_2CO_3 (1.2当量)、ブロモアセトニトリル(1.1当量)を加えて48時間還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮した。水を加え、ろ過して残渣を得た。残渣を乾燥させてカラムクロマトグラフィー(EA:ヘキサン 20:80)で精製した。収率77%。

工程B：工程Aで得た化合物(0.52mmol)の乾燥アセトニトリル中の攪拌溶液にピリジン複合体(3.5当量)中の70%のHFを加えた。結果の混合物を窒素雰囲気下で室温にて16時間攪拌した。反応混合物を減圧下でエバポレートした。水を加えてクロロホルムに抽出した。それを Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。残留物をエタノール:水(30:70)から結晶化させて表題化合物を収率67%で得た。MS 869 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。融点：172~174

【0112】

実施例152：Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

工程-1：上記実施例の工程Aで得た化合物(5.0g, 4.55mmol)のメタノール(40ml)中の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(3.25g)と炭酸水素ナトリウム(4.21g, 50.1mmol)を加えて室温で12時間攪拌した。反応塊を減圧下で濃縮して粗製固体を得た。粗製固体を水(100ml)と攪拌した。固体を分けて吸引ろ過し、減圧下で乾燥させて工程-1の生成物を93%(4.8g)の収率で得た。質量：m/z：1130 ($\text{M}+1$)。

工程-2：工程-1の生成物(1.0g, 0.9mmol)と、ピリジン中70%のフッ化水素(77 μl , 2.6mmol)とのTHF(15ml)中の混合物を不活性雰囲気下で25~30 の温度にて15時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて得た残留物を酢酸エチル(25ml)に溶かし、水(2 \times 10ml)で洗浄した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して淡黄色固体を60%(0.65g)の収率で表題化合物として得た。融点：168~170 。質量：m/z：903.1 ($\text{M}+1$)。

【0113】

実施例153：Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

工程A：実施例5(0.56mmol)のトルエン(10ml)中の攪拌溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.62mmol)を加えて20分間攪拌した。この攪拌溶液に、臭化アリル(0.68mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、反応混合物を水(20ml)に注いだ。有機層を分けて Na_2SO_4 上で乾燥させた。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% 酢酸エチル:ヘキサン)で精製した。収率74%。

工程B：工程Aの生成物(0.31mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)に取ってHF-ピリジン複合体(1.24mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して水を加えた。生成物をジクロロメタン(2 \times 10ml)に抽出した。これを乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して表題化合物を収率60%で得た。MS 867 ($\text{M}+\text{H}$)。融点：194~196 。

【0114】

実施例154：Tが $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ フェニル、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物

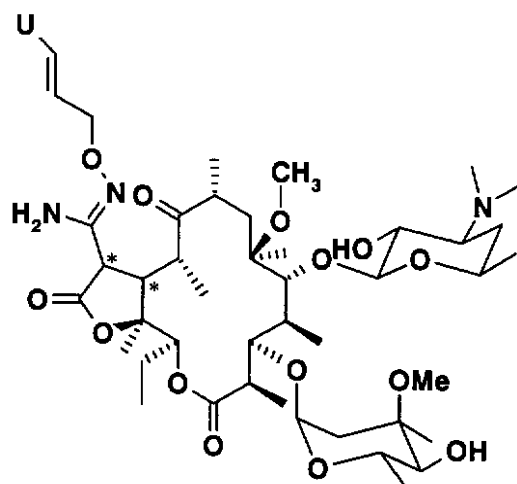
工程-A：上記実施例の工程Aで得た化合物(1.5g, 1.36mmol)のDMF(15ml)中の攪拌溶液に酢酸ナトリウム(0.24ml, 2.73mmol)を25~30 の温度で加えた。上記溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.15g, 0.13mmol)とブロモベンゼン(0.31g)を加え、反応混合物を120 の温度で12時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム酸飽和水溶液(20ml)に注いでクエンチした。混合物を酢酸エチル(3 \times 50ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させて残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン:ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を固体として65%(1.0g)の収率で得た。MS：m/z：1226 ($\text{M}+1$)。

工程-B：工程-2の生成物(0.90g, 0.73mmol)と、ピリジン中70%のフッ化水素(63 μl , 2.20mmol)とのTHF(15ml)中の混合物を不活性雰囲気下で15時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて残渣を得た。残渣を酢酸エチル(15ml)に溶かして水(2 \times 10ml)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して白色固体を表題化合物例として55%(0.40g)の収率で得た。質量：m/z：998.1 ($\text{M}+1$)
融点：196~199 。

上記手順を利用し、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

【 0 1 1 5 】

【 化 3 3 】



【 0 1 1 6 】

実施例	U	反応物A	融点 ℃	質量 M+1
155	(2-メトキシ)フェニル	1-ブロモ-2-メトキシ-ベンゼン	120	976.2
156	(3-フルオロ)フェニル	1-ブロモ-3-フルオロ-ベンゼン	182	964.1
157	(4-シアノ)フェニル	4-ブロモ-ベンゾニトリル	160	971.1
158	(3-ヒドロキシメチル)フェニル	(3-ブロモフェニル)-メタノール	125	976.2
159	(4-トリフルオロメチル)フェニル	1-ブロモ-4-トリフルオロメチル-ベンゼン	96	1014.1
160	(3-トリフルオロメチル)フェニル	1-ブロモ-3-トリフルオロメチル-ベンゼン	176	1014.1
161	(3-アセトキシ)フェニル	1-(4-ブロモフェニル)-エタノン	155	988.2

【 0 1 1 7 】

実施例162：Tが CH_2 -(3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イル)、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

工程-1：実施例153の工程Aで得た化合物(1.5g, 1.36mmol)のトルエン(15ml)中の攪拌溶液にトリエチルアミン(0.38ml, 2.73mmol)を添加後、2-メトキシ-5-フルオロイミドイルクロリド(0.34g, 2.05mmol)を25～30℃の温度で加えた。反応混合物を90℃の温度で12時間攪拌した。それを酢酸エチル(50ml)で希釈後、水(20ml)を加えた。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートし残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10%アセトン：ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を固体として70%(1.2g)の収率で得た。MS 1264.1 (M+1)。

工程-2：工程-1の生成物(1.0g, 0.79mmol)と、ピリジン中の70%のフッ化水素(68 μl , 2.37mmol)とのTHF(15ml)中の混合物を不活性雰囲気下で15時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル(25ml)に溶かして水(2 \times 10ml)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテルと摩砕して淡黄色固体を表題化合物例として60%(0.49g)の収率で得た。質量：M/z：950.1 (M+1)。融点：192～194℃。

【 0 1 1 8 】

実施例163：Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

工程A：実施例5(0.56mmol)のトルエン(10ml)中の攪拌溶液にカリウムtert-ブトキシド(

0.62mmol)を加えて20分間撹拌した。この撹拌溶液に、3アリルブロミド(0.68mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。次に、反応混合物を水(20ml)に注いだ。有機層を分けて Na_2SO_4 上で乾燥させた。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% 酢酸エチル:ヘキサン)で精製した。収率78%。

工程B: 工程Aの生成物(0.31mmole)をテトラヒドロフラン(5ml)に取り、HF-ピリジン複合体(1.24mmole)を加えた。室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、水を加えた。生成物をジクロロメタン($2 \times 10\text{ml}$)に抽出した。それを乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して表題化合物を収率60%で得た。MS 868 (M+H)。融点: 168 ~ 170 。

【0119】

実施例-164: Tが $\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-(3\text{-シアノ-フェニル})$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物;

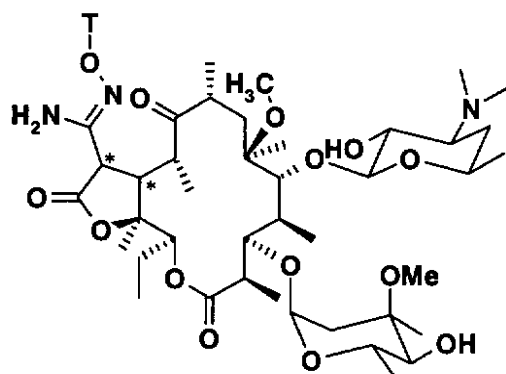
工程-1: 上記実施例の工程Aで得た化合物(1.4g, 1.23mmol)のDMF(40ml)中の溶液に、炭酸セシウム(0.63g, 3.2mmol)、ビス-トリフェニルホスフィンパラジウム(II)クロリド(0.10g, 0.13mmol)、ヨウ化第一銅(0.05g, 0.26mmol)、次いで3-ヨードベンゾニトリル(0.29g, 1.27mmol)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で25 ~ 30 の温度にて12時間撹拌した。氷冷水(15ml)を添加して反応混合物をクエンチして懸濁液を得た。固体をろ過し、減圧下で乾燥させた。固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% 酢酸エチル-ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を固体として33%(0.5g)の収率で得た。質量: m/z: 1198(M+1)。

工程-2: 工程-1の生成物(0.5g, 0.41mmol)と、ピリジン中の70%のフッ化水素(1.0mmol)とのTHF(10ml)中の混合物を不活性雰囲気下で25 ~ 30 の温度にて15時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル(15ml)に溶かして水($2 \times 10\text{ml}$)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕してオフホワイトの固体を表題化合物として19%(0.075g)の収率で得た。質量: m/z: 970.1 (M+1)。融点: 158 ~ 159 。

上記手順を利用し、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

【0120】

【化34】



【0121】

実施例	T	反応物A	融点 °C	質量 (M+1)
165	$\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-\text{フェニル}$	ヨード-ベンゼン	150-151	945.1
166	$\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{C}-(3\text{-メチル})\text{フェニル}$	3-メチル-ヨード-ベンゼン	194-195	959.1

【0122】

実施例167: Tが $\text{CONH}-\text{フェニル}$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物;

工程-1: ジクロロメタン(40ml)中の実施例5(0.75g, 0.70mmol)の撹拌溶液にフェニルイソシアネート(0.12ml)を25 ~ 30 の温度で加えた。反応混合物をさらに2時間撹拌した。水(20ml)を添加して混合物をクエンチし、ジクロロメタン($2 \times 20\text{ml}$)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製固体を得た。それをシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン:n-ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を淡黄色固体として55%(0.48g)の収率で得た。質量： m/z ：1226 ($M+1$)。

工程-2：工程-1の生成物(0.47g, 0.38mmol)と、ピリジン中70%のフッ化水素(32 μ l, 1.14 mmol)とのTHF(10ml)中の混合物を不活性雰囲気下で15時間撹拌した。溶媒を蒸発させて得た残渣を酢酸エチル(15ml)に溶かして水(2 \times 10ml)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して表題化合物を淡黄色固体として60%(0.28g)の収率で得た。融点：192～194。質量： m/z ：950.1 ($M+1$)。

【0123】

実施例168：TがCONH-(4-エチル-フェニル)、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物；

上記手順を利用し、フェニルイソシアネートの代わりに4-エチル-フェニルイソシアネートを用いて表題化合物を調製した。融点：152～155。質量： m/z ：978.1。

【0124】

実施例169：Tが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 R_1 が CH_3 である式I-cの化合物

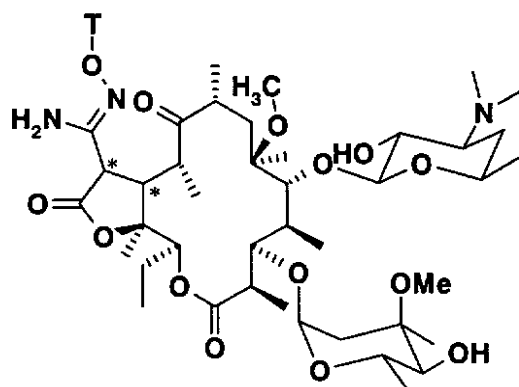
工程-A：実施例153の工程Aから得た生成物(1g, 0.9mmol)と炭素上10%パラジウム(100mg)とのテトラヒドロフラン(10ml)中の撹拌懸濁液を大気水素圧下で25～30の温度で12時間撹拌した。反応混合物をセライト床を通じてろ過し、ろ液を減圧下でエバポレートして工程-1の生成物を白色固体として90%(0.9g)の収率で得た。それをそのまま次の反応で使用した。質量： m/z ：1101.1 ($M+1$)。

工程-B：工程-1の生成物(0.9g, 0.82mmol)と、ピリジン中70%のフッ化水素(24 μ l, 2.5mmol)とのTHF(10ml)中の混合物を不活性雰囲気下で15時間撹拌した。溶媒を蒸発させて得た残渣を酢酸エチル(15ml)に溶かして水(2 \times 10ml)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して淡黄色固体の表題化合物を50%(70g)の収率で得た。融点：182～184。質量： m/z ：873.1 ($M+1$)。

上記手順を利用し、対応する不飽和化合物を用いて下記実施例を調製した。

【0125】

【化35】



【0126】

実施例	T	出発原料	融点(°C)	質量($M+1$)
170	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	実施例135	210-212	887.1
171	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	実施例139	184-186	901.1

【0127】

実施例172：Hetが[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イルである式I-eの化合物；

工程A：1,4-ジオキサン(10ml)中の実施例7(1.0g, 1.3mmol)の撹拌溶液にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2ml)を加えて70で3時間撹拌した。反応の完了後、溶媒を減圧下でエバポレートし、粗製反応塊に水(30ml)を添加して酢酸エチル(50ml \times 3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてからエバポレートして粗製固体を得た。次に移動相として(酢酸エチル:n-ヘキサン；35:65)を用いてカラムクロ

マトグラフィーで精製した。青白い固体を単離した。収量：450mg(45%)。

工程B：工程A(450mg,0.6mmol)で得た化合物のジクロロメタン(10ml)中の攪拌溶液にN₂雰囲気下で室温にてDess Martinペルヨージナン試薬(2.0ml,1.2当量,15%の溶液)を30分間添加した。反応の完了後、さらに25mlのジクロロメタンを添加してからチオ硫酸ナトリウム：炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液30mlでクエンチした。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてから減圧蒸留して淡黄色固体を得た。移動相として(酢酸エチル:n-ヘキサン；30:70)を用いてカラムクロマトグラフィーで固体を精製した。結晶性固体を単離した。収量：250mg(52%)。

工程C：工程Bで得た化合物(250mg,0.30mmol)をアセトニトリル(10ml)に溶かした。70%のHF-ピリジン溶液(18μl,2.0当量)を上記溶液に加え、N₂雰囲気下で室温にて一晚攪拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物に水(20ml)を加えてジクロロメタン(25ml×3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下でエバポレートして粗製白色固体を得た。次に移動相としてCHCl₃:MeOH(90:10)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を白色固体化合物として得た。収量：120mg(56%)。MS：681.1 (M + H)⁺。収量：0.185mg(55%)。融点：208～210。

【0128】

実施例173：Hetが(5-トリフルオロメチル)-[1,2,4]-オキサジアゾール-3-イルである式I-eの化合物；

工程A：ジクロロメタン(25ml)中の実施例9(1.0gm,1.3mmol)の攪拌溶液に無水トリフルオロ酢酸(0.365ml,2.6mmol)とトリエチルアミン(0.550ml,3.9mmol)を加えた。結果の反応混合物を45℃で12時間加熱し、水(25ml)を加えてジクロロメタン(2×20ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートした。結果の粗製残渣をカラムクロマトグラフィー(15%アセトン-ヘキサン)で精製して青白い固体を得た。収量：0.6gm。

工程B：工程Aで得た化合物(580mg,0.7mmol)のジクロロメタン(10ml)中の攪拌溶液にN₂雰囲気下で室温にて30分間Dess Martinペルヨージナン試薬(2.4ml,1.2当量,15%溶液)を加えた。反応の完了後、さらに25mlのジクロロメタンを添加してからチオ硫酸ナトリウム：炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液30mlでクエンチした。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてから減圧蒸留して淡黄色固体を得た。次に、移動相として(酢酸エチル:n-ヘキサン；30:70)を用いてカラムクロマトグラフィーで該固体を精製した。結晶性固体を単離した。収量：300mg(52%)。

工程C：工程Bで得た化合物(280mg,0.35mmol)をアセトニトリル(10ml)に溶かした。70%のHF-ピリジン溶液(19μl,2.0当量)を上記溶液に添加してN₂雰囲気下で室温にて一晚攪拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物に水(20ml)を加えてジクロロメタン(25ml×3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製白色固体を得た。次に、移動相として(CHCl₃:MeOH；90:10)を用いて該固体をカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を白色固体化合物として得た。収率：180mg(66%)。質量：749.1 (M + H)⁺。融点：200～202。

【0129】

実施例174：Hetが(4,5)-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルである式I-eの化合物；

工程A：実施例6(1.0g,1.3mmol)とエチレンジアミン(3.0ml)の混合物にイオウ粉末(21mg,0.66mmol)を加え、結果反応混合物を120℃で45分間加熱した。反応混合物を室温に冷まして攪拌しながら氷冷水を加えた。粗製固体を分けてろ過し、乾燥させた。それをカラムクロマトグラフィー(15%アセトン-n-ヘキサン)で精製して(0.8gm)の淡黄色固体を得た。

工程B：工程Aの中間体(0.75g,0.94mmol)をジクロロメタン(60ml)に溶かした。この反応混合物に溶液Dess-Martinペルヨージナン(DCM中15%,3.2ml,1.13mmol)を不活性雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、Na₂S₂O₃の溶液(炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液中10%,60ml)を加えて10分間攪拌した。有機層を分けて水層をジクロロメタン(3×15ml)で抽出し、混ぜ合わせた有機層を乾燥させた(Na₂SO₄)。減圧下で溶媒を除去して粗製固

体を得、溶出液としてn-ヘキサン：EtOAc(8:2)を用いてシリカゲル上カラムクロマトグラフィーで精製した。表題化合物を白色固体(0.35g)として得た。 m/z ($[MH]^+$) =794。

工程C：工程Bの中間体(0.30g,0.37mmol)の無水THF(25ml)中の溶液にピリジン中70%のフッ化水素(16 μ l,0.56mmol)を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下で周囲温度にて3時間撹拌した。反応混合物に水(15ml)を加えて酢酸エチル(3 \times 15ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下でエバポレートした。濃厚液をn-ペンタンと摩砕して表題化合物を白色固体として得た。収量：0.18g(70%)。質量：681.1 ($M + H$)⁺。融点：152 ~ 154 。

【 0 1 3 0 】

実施例175：Hetが1-(2-メトキシエトキシ)-1H-テトラゾール-5-イルである式I-eの化合物；実施例176：Hetが2-(2-メトキシエトキシ)-2H-テトラゾール-5-イルである式I-eの化合物；

工程-1：上記実施例12の工程Bで得た生成物(2gm,1.73mmol)のアセトニトリル(10ml)中の撹拌溶液に2N HCl(10ml)を加え、反応混合物を室温で4~5時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20ml)で中和してからクロロホルム(2 \times 20ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させてから減圧下で濃縮して中間体IIを得た。収量：1.4gm。

工程-2：アセトン(20ml)中の化合物-II(1.4gm,1.82mmol)の撹拌溶液に無水酢酸(0.56ml,5.6mmol)と K_2CO_3 (0.400gm,2.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で24時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去して水を加えた。それをクロロホルム(2 \times 25ml)に抽出した。混ぜ合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体化合物IIIを得た。収量：1.35gm。

工程-3：ジクロロメタン(20ml)中の化合物-III(1.35gm,1.66mmol)の撹拌溶液に、DCM中15%のDess-Martinペルヨージナン試薬溶液(5.6ml,2mmol)を加えて窒素下で室温にて30分間撹拌した。反応混合物を20ml(1:1)の10%チオ硫酸ナトリウムと炭酸水素ナトリウム飽和溶液で希釈した。有機層を分けて水で洗浄してから Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして化合物IVを得、カラムクロマトグラフィー(15% アセトン-ヘキサン)で精製した。収量：1.3gm。

工程-4：化合物-IV(1.3gm,1.60mmol)をメタノール(25ml)中で室温にて4~5時間撹拌した。それを濃縮した。それは2種の位置異性体の混合物だった。そこで、該混合物を分取用HPLC(酢酸アンモニウム：アセトニトリル)で分離した。収量：異性体-A：160mg、質量： m/z ：781.1 ($M+H$)。融点：112 ~ 114 、異性体-B：190mg、質量： m/z ：781.1 ($M+H$)、融点：122 ~ 123 。

【 0 1 3 1 】

実施例177：Hetが1-(アリル)-1H-テトラゾール-5-イルである式I-eの化合物；

実施例178：Hetが2-(アリル)-2H-テトラゾール-5-イルである式I-eの化合物；

上記手順を利用して表題化合物を調製した。異性体A：質量： m/z ：721.1 ($M+H$)、融点：130 ~ 132 。異性体B：質量： m/z ：721.1 ($M+H$)、融点：170 ~ 172 。

【 0 1 3 2 】

実施例179：Tが $CH_2CH=CH_2$ である式I-fの化合物；

工程A：アセトン中の実施例7(15.52mmol)の撹拌溶液に K_2CO_3 (1.2当量)、臭化アリル(1.1当量)を加えて48時間還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮した。水を添加して残留物をろ過した。残留物を乾燥させてカラムクロマトグラフィー(EA：ヘキサン 24:76)で精製した。収率70%。

工程B：工程Aで得た化合物(16.6mmol)の乾燥DCM中の撹拌溶液に N_2 雰囲気下でDess-Martinペルヨージナン(DCM中15%の溶液)(1.2当量)を30分間添加した。反応混合物を1:1の10%チオ硫酸ナトリウム溶液と飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈した。有機層を分けて水と食塩水で洗浄し；それを Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン 20:80)で精製して表題化合物を得た(収率50%)。

工程C：工程Bで得た化合物(0.48mmol)の乾燥アセトニトリル中の撹拌溶液に、ピリジン

複合体中70%のHF(3.5当量)を加えた。結果の混合物を窒素雰囲気下で室温にて16時間撹拌した。反応混合物を減圧下でエバポレートした。水を加えてクロロホルムに抽出した。それを Na_2SO_4 上で乾燥させて濃縮した。残留物をエタノール：水(30:70)から結晶化させて表題化合物を収率70%で得た。MS 710 ($M + H$)⁺。

【0133】

実施例180：Tが CH_2 -(5-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である式I-fの化合物；

工程A：1,4-ジオキサン(10ml)中の実施例7(1.0g, 1.3mmol)の撹拌溶液にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2ml)を加えて70℃で3時間加熱した。反応の完了後、減圧下で溶媒を除去し、粗製反応塊に水(30ml)を加えて酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてからエバポレートして粗製固体を得た。次に、移動相として(酢酸エチル：n-ヘキサン；35:65)を用いてカラムクロマトグラフィーで該固体を精製した。青白い固体を単離した。収量：480mg(48%)。

工程B：工程Aで得た化合物(480mg, 0.6mmol)のジクロロメタン(10ml)中の撹拌溶液に N_2 雰囲気下で室温にて30分間Dess Martinペルヨージナン試薬(2.0ml, 1.2当量, 15%溶液)を加えた。反応の完了後、さらに25mlのジクロロメタンを添加してから30mlのチオ硫酸ナトリウム：炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液でクエンチした。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させてから減圧蒸留して淡黄色固体を得た。次に、移動相として(酢酸エチル：n-ヘキサン；30:70)を用いてカラムクロマトグラフィーで該固体を精製した。結晶性固体を単離した。収量：250mg(52%)。

工程C：工程Bで得た化合物(250mg, 0.30mmol)をアセトニトリル(10ml)に溶かした。70%のHF-ピリジン溶液(18 μl , 2.0当量)を上記溶液に加え、 N_2 雰囲気下で室温にて一晩撹拌した。反応の完了後、溶媒を減圧下でエバポレートして粗生成物を得た。水(20ml)を粗生成物に加えてジクロロメタン(25ml×3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製白色固体を得た、次に移動相として(CHCl_3 ：MeOH；90:10)を用いてカラムクロマトグラフィーで該固体を精製して表題化合物を白色固体化合物として得た。収量：120mg(56%)。MS 694 ($M + H$)⁺。

【0134】

実施例181：Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フルオロフェニル)である式I-fの化合物；

工程-1：ジクロロメタン(10ml)中の3-(3-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸(0.321g, 1.91mmol)の撹拌溶液に、25～30℃の温度でジシクロヘキシルカルボジイミド(0.788g, 3.82mmol)を添加後、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール(HOBT)(0.129g, 0.955mmol)を加えた。反応混合物を30分間撹拌した。反応混合物に撹拌しながら実施例7(1.0g, 1.3mmol)を添加後、N,N-ジメチルアミノピリジン(0.077g, 0.636mmol)を加えてさらに1時間25～30℃の温度で撹拌した。結果の混合物を吸引ろ過し、ろ液を減圧下でエバポレートして工程-1の生成物を濃厚液として0.91gの量で得、精製せずにさらなる反応で用いた。MS： m/z ：936.1 ($M+1$)。

工程-2：0℃のジクロロメタン(15ml)中のN-クロロスクシンイミド(0.97g, 7.28mmol)の撹拌溶液にジメチルスルフィド(1.6ml, 12.12mmol)を加えた。混合物を0℃でさらに30分間撹拌した。反応混合物を-40℃に冷却し、ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-1の生成物(0.91g, 0.97mmol)の溶液を加えた。結果の反応混合物を-40℃の温度で2時間撹拌してから撹拌しながら25～30℃に温めた。トリエチルアミン(0.980ml, 9.71mmol)を反応混合物に25～30℃で加えてさらに30分間撹拌した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に反応混合物を注いでクエンチし、ジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた分別有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、エバポレートして残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-2の生成物をオフホワイトの固体として80.3%(0.73g)の収率で得た。MS： m/z ：934.1 ($M+1$)。

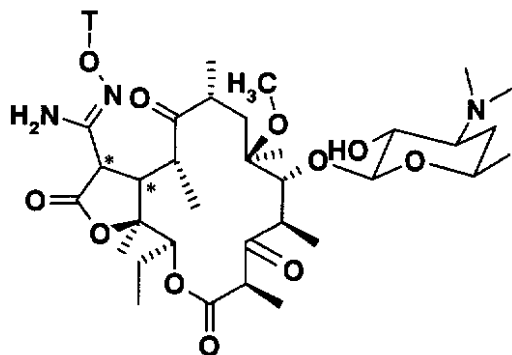
工程-3：脱保護：工程-2の化合物(0.73g, 0.782mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(26 μl , 0.912mmol)のアセトニトリル(10ml)中の混合物を25～30℃の温度で2時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて粗製残渣を得た。粗製残渣に水(20ml)を加えて混合物をジクロロメタ

ン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。粗製固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH; 90:10)で精製して表題化合物を白色固体化合物として78.3%(0.570g)の収率で得た。融点: 174~177、MS: m/z: 820.1 (M+1)。

上記手順を利用し、カルボン酸Aを用いて下記実施例を調製した。

【0135】

【化36】



【0136】

実施例	T	カルボン酸(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
182	CO(CH ₂) ₂ -(3-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)	3-[3-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-プロピオン酸	166-168	888.1
183	CO(CH ₂) ₂ -(3,4-ジメトキシフェニル)	3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロピオン酸	168-170	862.1
184	CO(CH ₂) ₂ -(4-メトキシフェニル)	3-(4-メトキシフェニル)-プロピオン酸	154-160	803.1

【0137】

実施例185: TがCH₂C=CHである式I-fの化合物;

工程-A: トルエン(15ml)中の実施例7(1.0g, 1.3mmol)の攪拌溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.16g, 1.43mmol)と18-クラウン-6-エーテル(0.048g, 0.13mmol)を25~30℃の温度で加えた。反応混合物を25~30℃の温度で10分間攪拌した。3-プロモ-プロピン(127μl, 1.43mmol)を反応混合物に加えてさらに1時間攪拌した。それを塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)に注いでクエンチした。混合物を酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン:ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を淡黄色固体として74%(0.77g)の収率で得た。MS: m/z 825 (M+1)。

工程-B: 0℃のジクロロメタン(20ml)中のN-クロロスクシンイミド(0.94g, 7.0mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(0.86ml, 11.8mmol)を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-1の生成物(0.77g, 0.94mmol)を反応混合物に-40℃にて加えた。結果の反応混合物を0℃の温度で2時間攪拌し、攪拌しながら25~30℃の温度に戻した。トリエチルアミン(1.3ml, 9.4mmol)を反応混合物に加えてさらに30分間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注ぎ、ジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン:ヘキサン)で精製して工程-2の生成物をオフホワイトの固体として80%(0.62g)の収率で得た。MS: m/z: 823 (M+1)。

工程-C: アセトニトリル(10ml)に溶かした工程-2の生成物(0.62g, 0.75mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(32μl, 1.1mmol)の混合物を25~30℃で2時間攪拌した。反応の完了後、減圧

下で溶媒を蒸発させて残渣を得た。残渣に水(20ml)を加え、混合物をジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。粗製固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOH : CHCl₃)で精製して表題化合物を白色固体として60%(0.37g)の収率で得た。融点：202～204、MS：m/z：709.1 (M+1)。

【0138】

実施例186：TがCH₂CH C-(ピリジン-2-イル)である式I-fの化合物；

工程-A：Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.13g, 0.18mmol)、CuI(46mg, 0.24mmol)及び2-ヨードピリジン(0.25g, 1.2mmol)の攪拌懸濁液に、上記実施例の工程Aで得た化合物(1.0g, 1.2mmol)をジエチルアミン(5.0ml)に溶かした溶液を25～30の温度で加えた。反応混合物を不活性雰囲気下でさらに3時間25～30で攪拌した。それを氷冷水に注いで酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製塊を得た。粗製塊をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15% アセトン-ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を淡黄色固体として60%(0.65g)の収率で得た。MS：m/z：901 (M+1)。

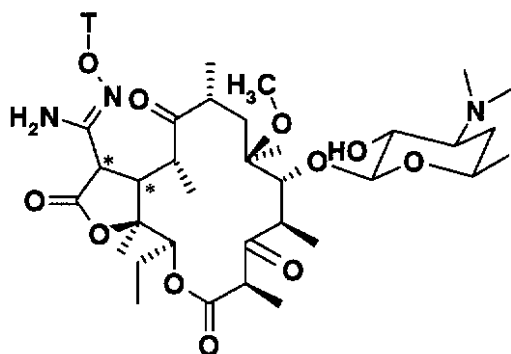
工程-B：0のジクロロメタン(20ml)中のN-クロロスクシンイミド(0.73g, 5.5mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(0.66ml, 9.1mmol)を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下で0にて30分間攪拌した。ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-1の生成物(0.65g, 0.73mmol)を反応混合物に-40で加えた。結果の反応混合物を0の温度で2時間攪拌し、25～30の温度に戻した。トリエチルアミン(1.0ml, 7.3mmol)を反応混合物に加えてさらに30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注いだ。分別有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-2の生成物をオフホワイトの固体として75%(0.49g)の収率で得た。MS：m/z：899 (M+1)。

工程-C：アセトニトリル(10ml)に溶かした工程-2の生成物(0.48g, 0.53mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(23μl, 0.8mmol)の混合物をN₂雰囲気下で25～30にて2時間攪拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させて粗製塊を得た。水(20ml)を粗製塊に加え、混合物をジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。粗製固体をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃：MeOH；90：10)で精製して表題化合物を白色固体として70%(0.29g)の収率で得た。MS：m/z：785 (M+1)。融点：179～183。

上記手順を利用し、試薬Aを用いて下記実施例を調製した。

【0139】

【化37】



【0140】

実施例	T	反応物(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
187	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-シアノ})\text{フェニル}$	3-ヨード-ベンゾ ニトリル	139-142	809.1
188	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-フルオロ})\text{フェニル}$	1-フルオロ-3-ヨード-ベンゼン	175-178	802.1
189	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-クロロ})\text{フェニル}$	1-クロロ-3-ヨード-ベンゼン	171-174	818.1
190	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-メトキシ})\text{フェニル}$	1-ヨード-3-メトキシ-ベンゼン	168-171	814.1
191	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-クロロ ピリジン-5-イル})$	2-クロロ-5-ヨード-ピリジン	167-170	819.1
192	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-フルオロ ピリジン-5-イル})$	2-フルオロ-5-ヨード-ピリジン	173-176	803.1
193	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{ピリジン-3-イル})$	3-ヨード-ピリジン	132-137	785.1

【 0 1 4 1 】

実施例194：Tが CH_2 -フェニルである式I-fの化合物；

工程-1：トルエン(10ml)中の実施例-7(1.0g, 1.3mmol)の溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.160g, 1.43mmol)、18-クラウン-6-エーテル(0.048g, 0.13mmol)を添加後、臭化ベンジル(182 μl , 1.56mmol)を25～30℃で加えた。反応混合物を25～30℃の温度で1時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)に注いだ。混合物を酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-1の生成物をオフホワイトの固体として76.2%(0.85g)の収率で得た。MS：m/z：876 (M+1)。

工程-2：方法A：0℃のジクロロメタン(15ml)中のN-クロロスクシンイミド(0.97g, 7.28mmol)の撹拌溶液にジメチルスルフィド(1.6ml, 12.12mmol)を加えた。反応混合物を0℃でさらに30分間撹拌した。複合物を-40℃に冷却し、ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-1の生成物(0.85g, 0.97mmol)の溶液を加えた。結果の反応混合物を-40℃の温度で2時間撹拌し、撹拌しながら25～30℃に温めた。トリエチルアミン(0.980ml, 9.71mmol)を反応混合物に25～30℃で加えてさらに30分間撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(50ml)に注いでジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、エバポレートして残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-2の生成物をオフホワイトの固体として79%(0.67g)の収率で得た。MS：m/z；874 (M+1)。

方法B：或いは、Dess-martinペルヨージナン試薬を用い以下のように酸化を行った：ジクロロメタン(10ml)中の工程-1の生成物(1.5g, 1.6mmol)の撹拌溶液にDess-martinペルヨージナン(5.0ml, 1.76mmol, ジクロロメタン中15%の溶液)を加えた。反応混合物を25～30℃の温度で30分間撹拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液とチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液の1:1混合物に注いでジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-2の生成物を46%(0.7g)の収率で得た。MS：m/z；874 (M+1)。

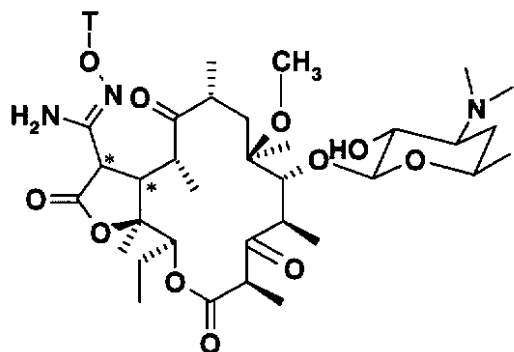
工程-3：アセトニトリル(10ml)中の工程-2の生成物(0.67g, 0.76mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(26 μl , 0.912mmol)の混合物を25～30℃の温度で2時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて粗製残渣を得た。粗製残渣に水(20ml)を加え、混合物をジクロロメタン(3×25)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。粗製固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl_3 :MeOH；90:10)で精製して表題化合物を白色固体化合物として76.2%(0.51g)の収率で得た。MS：m/z：761.1 (

M+1)。融点：200～204。

上記手順を利用し、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

【0142】

【化38】



【0143】

実施例	T	反応物(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
195	CH ₂ -(4-メトキシフェニル)	1-ブロモメチル-4-メトキシ-ベンゼン	184-187	790.1
196	CH ₂ -(3-クロロフェニル)	1-ブロモメチル-3-クロロ-ベンゼン	212-214	794.1
197	CH ₂ -(3-メトキシフェニル)	1-ブロモメチル-3-メトキシ-ベンゼン	212-215	790.1
198	CH ₂ -(4-(1H-[1,2,4] トリアゾール)フェニル)	1-(4-ブロモメチルフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール	150-154	827.1
199	CH ₂ -(4-(イソプロピル)フェニル)	1-ブロモメチル-4-イソプロピル-ベンゼン	189-191	802.1
200	CH ₂ -(2-フルオロフェニル)	1-ブロモメチル-2-フルオロ-ベンゼン	176-179	778.1
201	CH ₂ -(4-(ピリミジン-5-イル)フェニル)	5-(4-ブロモメチル-フェニル)-ピリミジン	164-167	838.1
202	CH ₂ -(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)	2-(4-ブロモメチル-フェニル)-ピリジン	170-172	837.1
203	CH ₂ C(=CH ₂)CH ₃	3-クロロ-2-メチル-プロペン	174-177	714.1
204	CH ₂ CH=CHCH ₃	1-クロロ-ブタ-2-エン	221-224	724.1
205	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	1-クロロ-3-メチル-ブタ-2-エン	244-248	738.1
206	CH ₂ C(F)=CH ₂	3-クロロ-2-フルオロ-1-プロペン	174-176	728.1

【0144】

実施例-207：TがCH₂CH=CH-(ピリジン-3-イル)である式I-fの化合物；

工程A：実施例179の工程Aの生成物(1.5g, 1.81mmol)のDMF(15ml)中の攪拌溶液に酢酸ナトリウム(0.24g, 2.73mmol)を加えた。上記溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.21g, 0.18mmol)と3-ブロモピリジン(0.195μl, 1.99mmol)を加え、反応混合物を120の温度で12時間攪拌した。次に、反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(20ml)に注いで酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させて

からシリカゲルカラムクロマトグラフィー(18% アセトン：ヘキサン)を通じて精製した。収率(0.65g, 53%)。

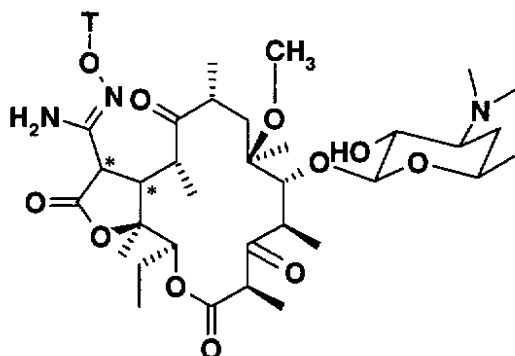
工程B：工程-1の化合物(0.65g, 0.72mmol)のDCM(130ml)中の攪拌溶液にDess-Martinペルヨージナン試薬(DCM中15%の溶液)(3.4ml, 1.18mmol)を25～30℃の温度で加えた。反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液の1:1混合物(2×200ml)でクエンチし、有機層を食塩水(100ml)で洗浄した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製塊を得た。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーでアセトン：ヘキサンの2.2:7.8混合物を用いて精製して淡黄色固体を45%(0.35g)の収率で得た。

工程C：上記工程から得た化合物(0.35g, 0.37mmol)のアセトニトリル(15ml)中の溶液に不活性雰囲気下でピリジン中70%のフッ化水素(16μl, 0.58mmol)を加えて3時間攪拌した。減圧下での溶媒の蒸発後に得られた残渣を酢酸エチル(15ml)に溶かして水(2×10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して白色固体を表題化合物として得た。収量：0.180g(60%)、質量：m/z：787.1 (M+H)、融点：212～215℃。

上記手順を利用して、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

【0145】

【化39】



【0146】

実施例	T	反応物(A)	融点(°C)	質量(M+1)
208	CH ₂ CH=CH-フェニル	ヨードベンゼン	202-205	786.1
209	CH ₂ CH=CH-(4-トリフルオロメチル)フェニル	1-ヨード-4-トリフルオロメチルベンゼン	96-100	854.1
210	CH ₂ CH=CH-(3-トリフルオロメチル)フェニル	1-ヨード-3-トリフルオロメチルベンゼン	206-210	854.1
211	CH ₂ CH=CH-(3-フルオロ)フェニル	1-フルオロ-3-ヨードベンゼン	214-216	804.1
212	CH ₂ CH=CH-(3-クロロ)フェニル	1-クロロ-3-ヨードベンゼン	154-158	820.1
213	CH ₂ CH=CH-(ピリミジン-5-イル)	5-ヨードピリミジン	158-160	788.1

【0147】

実施例214：TがCH₂CONH-(3-クロロフェニル)である式I-fの化合物；

工程-1：THF(20ml)中のm-クロロアニリン(2.0g, 1.57mmol)の攪拌溶液にトリエチルアミン(2.62ml, 1.88mmol)、プロモアセチルプロミド(1.51ml, 1.73mmol)を5℃で加えて反応混合物を25～30℃の温度で1時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)

)に注いで酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧蒸留した。黄色化合物を工程-1の生成物として得、次の工程で使用した。

工程-2：トルエン(10ml)中の実施例7(2.00g, 2.50mmol)の攪拌溶液に水素化カリウム(3.41g, 0.30mmol)と18-クラウン-6-エーテル(0.08mg, 0.30mmol)を25～30℃の温度で加えた。反応混合物をさらに10分間攪拌し、工程-1の生成物2-プロモ-N-(3-クロロ-フェニル)-アセトアミド(0.69g, 2.81mmol)を加えた。反応混合物を25～30℃の温度で1時間攪拌した。それを塩化アンモニウム飽和水溶液(30ml)に注いで酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-2の生成物をオフホワイトの固体として70%(1.68g)の収率で得た。MS：m/z：953 (M+1)。

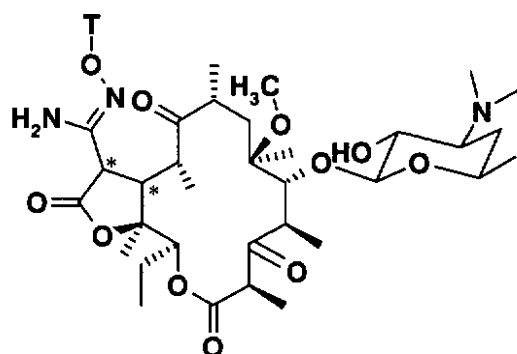
工程-3：0℃のジクロロメタン(20ml)中のN-クロロスクシンイミド(1.77g, 13.22mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(1.62ml, 22.00mmol)を加えた。反応混合物を0℃でさらに30分間攪拌した。ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-1の生成物(1.68g, 1.76mmol)を反応混合物に-40℃で加えた。結果の反応混合物を同温度で2時間攪拌し、25～30℃の温度に戻した。トリエチルアミン(2.45ml, 17.62mmol)を反応混合物に加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注いでジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-3の生成物をオフホワイトの固体として80%(1.34g)の収率で得た。MS：m/z：951 (M+1)。

工程-4：アセトニトリル(10ml)中の工程-3の生成物(1.34g, 1.40mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(60μl, 2.16mmol)の混合物を25～30℃で2時間攪拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させて粗製塊を得た。水(20ml)を粗製塊に加えてジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。粗製固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOH: CHCl_3)で精製して表題化合物を白色固体として35%(0.42g)の収率で得た。MS：m/z：838 (M+1)。融点：183～186℃。

上記手順を利用し、反応物Aを用いて下記実施例を調製した。

【0148】

【化40】



【0149】

実施例	T	反応物(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
215	CH ₂ CONH-(3-フルオロフェニル)	2-ブロモ-N-(3-フルオロフェニル)-アセトアミド	176-178	821.1
216	CH ₂ CO-(4-フェニルピペラジン-1-イル)	2-ブロモ-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-エタノン	214-218	872.1
217	CH ₂ CONH ₂	2-ブロモアセトアミド	220-222	727.1
218	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	2-ブロモ-N,N-ジメチルアセトアミド	210-214	755.1
219	CH ₂ CONH-(シクロプロピル)	2-ブロモ-N-シクロプロピルアセトアミド	214-218	767.1

【 0 1 5 0 】

実施例-220：TがCH₂-(5-(ピリジン-3-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)である式I-fの化合物；

工程-1：3-シアノピリジン(12g,115mmol)とトリメチルシリルアジド(20ml,150mmol)の混合物にTHF中テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドの0.1M溶液(57ml,56mmol)を25-30 の温度で加えた。結果の混合物を80 で一晩加熱した。混合物を25~30 の温度に戻してから氷水混合物でクエンチした。沈殿した固体をろ過し、水(2×25ml)で洗浄し、減圧下で乾燥させて工程-1の化合物を62%(10.5g)の収率で得た。MS：148 (M+1)。

工程-2：トルエン(50ml)中の3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピリジン(10.5g,71.42mmol)の攪拌溶液に無水クロロ酢酸(25g,92.80mmol)を加え、結果の混合物を100 で2~3時間加熱した。反応混合物を25~30 の温度に戻した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(500ml)でクエンチし、クロロホルム(2×200ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製塊を得た。粗製塊をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物を56%(7.8g)の収率で得た。MS：196 (M+1)。

工程-3：トルエン(200ml)中の水素化カリウム(5.5g,41mmol)と18-クラウン-6(1.1g,4.1mmol)の攪拌溶液に実施例7(25g,32mmol)を加えた。それを25~30 の温度で30分間攪拌した。(5-クロロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン(7.8g,38mmol)を反応混合物に加えた。反応混合物を25~30 の温度で30分間攪拌した。それを塩化アンモニウム飽和水溶液(500ml)でクエンチした。有機層を食塩水(500ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製塊を得た。粗製塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン：ヘキサン 2.5:7.5)で精製してオフホワイトの固体を43%(13g)の収率で得た。MS：m/z 945 (M+1)。

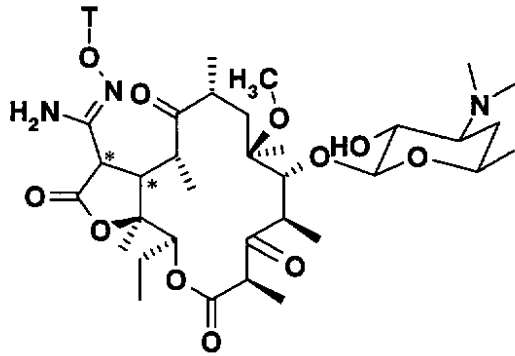
工程-4：工程-3の化合物(13g,14mmol)のDCM(130ml)中の攪拌溶液にDess-Martinペルヨージナン試薬(DCM中15%の溶液)(58ml,21mmol)を25~30 の温度で加えた。反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液とチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液の1:1混合物(2×200ml)でクエンチし、有機層を食塩水(100ml)で洗浄した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製塊を得た。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーでアセトン：ヘキサンの2.2:7.8混合物を用いて精製して淡黄色固体を45%(7.4g)の収率で得た。MS：m/z：943 (M+1)。

工程-5：アセトニトリル(74ml)中の工程-4化合物(7.4g,7.8mmol)と70%のHF-ピリジン複合体(0.3ml,12mmol)の混合物を25~30 の温度で3~4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して水を加え、混合物をDCM(2×40ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製塊をフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH：CHCl₃ 1.2：8.8)で精製して表題化合物を白色固体として45%(3.4g)の収率で得た。MS：m/z：829 (M+1)。融点：212~214 。

上記手順を利用し、試薬Aを用いて下記実施例を調製した。

【 0 1 5 1 】

【化 4 1】



【 0 1 5 2】

実施例	T	試薬A	融点 (°C)	質量 (M+1)
221	CH ₂ -(5-フェニル[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-クロロメチル-5-フェニル[1, 3, 4]-オキサジアゾール	134-136	829.1
222	CH ₂ -(5-(3-フルオロフェニル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-クロロメチル-5-(3-フルオロフェニル)-[1, 3, 4]-オキサジアゾール	125-127	845.1
223	CH ₂ -(5-(4-メトキシフェニル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-クロロメチル-5-(4-メトキシフェニル)-[1, 3, 4]-オキサジアゾール	130-133	857.1
224	CH ₂ -(5-(ピリジン-2-イル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン	205-208	829.1
225	CH ₂ -(5-(ピラジン-2-イル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)-ピラジン	188-190	831.1
226	CH ₂ -(5-(3, 5-ジメトキシフェニル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-クロロメチル-5-(3, 5-ジメトキシフェニル)-[1, 3, 4]-オキサジアゾール	171-179	887.1
227	CH ₂ -(5-(ピリミジン-2-イル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)-ピリミジン	187-191	831.1
228	CH ₂ -(5-(5-シクロプロピル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-クロロメチル-5-シクロプロピル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール	186-192	791.1
229	CH ₂ -(5-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)-6-メトキシ-ピリジン	225-230	860.1
230	CH ₂ -(5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 3, 4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-メチル-ピリジン	-	844.1

【 0 1 5 3】

(表続き)

231	CH ₂ -(5-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-シクロプロピル-ピリジン	-	870.1
232	CH ₂ -(5-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-シアノ-ピリジン	-	855.1
234	CH ₂ -(5-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-ジメチルアミノ-ピリジン	-	874.1
235	CH ₂ -(5-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-メトキシ-ピリジン	-	860.1
236	CH ₂ -(5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-フルオロ-ピリジン	-	848.1
237	CH ₂ -(5-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	2-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-5-クロロ-ピリジン	-	864.1
238	CH ₂ -(5-(ピリミジン-5-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)	5-(5-クロロメチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-ピリミジン	-	831.1

【 0 1 5 4 】

実施例239：TがCH₂-(3-(ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)である式I-fの化合物；

工程-1：メタノール(100ml)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(8.01g,120mmol)の攪拌懸濁液に炭酸水素ナトリウム(10.50g,130mmol)を添加後、ピリジン-2-カルボニトリル(10g,96mmol)を加えた。反応混合物を2時間還流させた。溶媒を減圧下で除去して残渣を得た。水(200ml)を残渣に加えた。分離した固体を吸引ろ過し、水(100ml)で洗浄、減圧下で乾燥させて工程-1の生成物を白色固体として93%(12.5g)の収率で得た。MS：m/z：138 (M+1)。

工程-2：アセトン(100ml)中の工程-1の生成物(12.50g,91.2mmol)の攪拌懸濁液に、クロロアセチルクロリド(7.36ml,120mmol)を25～30℃の温度で一滴ずつ添加した。反応混合物を30分間攪拌した。分離した固体をろ過し、NaHCO₃飽和水溶液(200ml)と攪拌した。懸濁液をろ過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて工程-2の生成物をオフホワイトの固体として83%(18g)の収率で得た。固体をそのまま次の工程で使用した。MS：m/z：214.6 (M+1)。

工程-3：工程-2の生成物(18g,85mmol)を4℃の分子ふるいと共にトルエン(200ml)中で2時間還流させた。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製残渣を得た。粗製残渣をジエチルエーテルと摩砕して5-クロロメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンを工程-3の生成物として96%(16g)の収率でオフホワイトの固体として得た。MS：m/z：197.6 (M+1)。

工程-4：水素化カリウム(2.1g,17mmol)、18-クラウン-6(0.33g,1.2mmol)のトルエン(100ml)中の攪拌混合物に実施例-7(10g,13mmol)を加えた。反応混合物を25～30℃の温度で30分間攪拌し、トルエン(5ml)に溶かした工程-3の生成物2-(5-クロロメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ピリジン(3.2g,14mmol)を反応混合物に加えた。それをさらに30分間攪拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液(250ml)を添加して反応混合物をクエンチした。層を分けた。有機層を食塩水(250ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製固体を得た。粗製固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン：ヘキサン2.5:7.5)で精製して工程-4の生成物をオフホワイトの固体として58%(7.0g)の収率で単離

した。MS : m/z : 945 (M+1)。

【 0 1 5 5 】

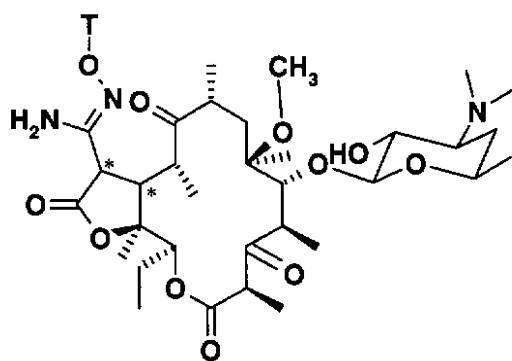
工程-5 : 乾燥トルエン(100ml)中のN-クロロスクシンイミド(8.66g, 56mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(7.7ml, 93mmol)を加えた。白色沈殿が現われた。混合物を-40 に冷却し、工程-4の生成物(7.0g, 7.4mmol)のDCM(30ml)中の溶液を30分にわたって加えた。同温度で攪拌を3時間続けた。TEA(12.5ml, 74mmol)を反応混合物に加え、かつ反応混合物を25~30 の温度で温めた。それを炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(100ml)でクエンチした。有機層を食塩水(100ml)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製塊を得た。粗製塊をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(アセトン:ヘキサン; 20:80)で精製して工程-5の生成物をオフホワイトの固体として67%(4.7g)の収率で得た。MS : m/z : 943 (M+1)。

工程-6 : アセトニトリル(40ml)中の工程-5の生成物(4.7g, 5.0mmol)と70%のHF-ピリジン複合体(0.17ml, 7.5mmol)の混合物を25~30 の温度で3~4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、残渣に水(50ml)を加えた。生成物をDCM(2×30ml)に抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製固体を得た。粗製固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH:CHCl₃; 1.5:8.5)で精製して表題化合物を61%(2.5g)の収率で得た。MS : m/z : 829 (M+1)。融点 : 172~175 。

上記手順を利用し、2-(5-クロロメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-ピリジンの代わりに試薬Aを用いて下記実施例を調製した。

【 0 1 5 6 】

【 化 4 2 】



【 0 1 5 7 】

実施例	T	試薬(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
240	CH ₂ -(3-フェニル[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	5-クロロメチル-3-フェニル-[1, 2 , 4]-オキサジアゾール	162-165	827.1
241	CH ₂ -(3-(3-フルオロフェニ ル) [1, 2, 4]オキサジアゾ ール-5-イル)	5-クロロメチル-3-フルオロフェ ニル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール	150-152	845.1
242	CH ₂ -(3-(3-クロロフェニル) [1, 2, 4]オキサジアゾール -5-イル)	5-クロロメチル-3-クロロフェニ ル-[1, 2, 4]オキサジアゾール	154-157	861.1
243	CH ₂ -(3-(4-メトキシフェニ ル) [1, 2, 4]オキサジアゾ ール-5-イル)	5-クロロメチル-4-メトキシフェ ニル-[1, 2, 4]オキサジアゾール	173-176	857.1
244	CH ₂ -(3-(ピリジン-3-イル) [1, 2, 4]オキサジアゾール -5-イル)	3-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3-イル)-ピリジン	210-214	829.1
245	CH ₂ -(3-(4-クロロフェニル) [1, 2, 4]オキサジアゾール -5-イル)	5-クロロメチル-4-クロロフェニ ル-[1, 2, 4] オキサジアゾール	135-138	861.1
246	CH ₂ -(3-(3, 5-ジメトキシフ ェニル) [1, 2, 4]オキサジア ゾール-5-イル)	5-クロロメチル-3, 5-ジメトキシ フェニル-[1, 2, 4] オキサジアゾ ール	154-158	887.1
247	CH ₂ -(3-(ピリミジン-2-イ ル) [1, 2, 4]オキサジアゾ ール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]オキ サジアゾール-3-イル)-ピリミジ ン	162-165	831.1

【 0 1 5 8 】

(表 続 き)

248	CH ₂ -(3-(3-シクロプロピル [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	5-クロロメチル-3-シクロ プロピル-[1, 2, 4] オキサジアゾール	176-178	792.1
249	CH ₂ -(3-(6-メチルピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルピリジン	202-205	842.1
250	CH ₂ -(3-(3-メチルピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルピリジン	194-198	842.1
251	CH ₂ -(3-(5-メチルピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-メチルピリジン	-	844.1
252	CH ₂ -(3-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-シクロプロピル-ピリジン	-	870.1
253	CH ₂ -(3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-シアノ-ピリジン	-	855.1
254	CH ₂ -(3-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-ジメチルアミノ-ピリジン	-	874.1
255	CH ₂ -(3-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-メトキシ-ピリジン	-	860.1
256	CH ₂ -(3-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-フルオロ-ピリジン	-	848.1
257	CH ₂ -(3-(5-クロロ-ピリジン-2-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-5-クロロ-ピリジン	-	864.1
258	CH ₂ -(3-(ピリミジン-5-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)	5-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-3-イル)-ピリミジン	-	831.1

【 0 1 5 9 】

実施例-259 : TがCH₂-(5-(ピリジン-3-イル) [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)である式 I-f の化合物 ;

工程-1 : トルエン (15ml) 中の2-クロロアセトアミドキシム (1.0g, 9.2mmol, PCT/US02/228 97で与えられた手順に従って調製) の攪拌溶液に塩化ニコチル (1.37g, 9.67mmol) を加え、110 で4時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2×25) で洗浄した。有機層を減圧下でエバポレートして粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% アセトン-ヘキサン) で精製して2-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジンを55% (0.550g) の収率で得た。MS : m/z : 196.7 (M+1)。

工程-2 : 2-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン (0.550g, 2.8 mmol) をアセトン (20ml) に溶かした。清澄溶液にヨウ化ナトリウム (0.843g, 5.62mmol) とテ

トラ-n-ブチル-アンモニウムヨード(0.259g, 0.70mmol)を加えた。反応混合物を2時間還流させた。水(20ml)を添加して反応混合物をクエンチし、酢酸エチル(2×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして2-(3-ヨードメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン(0.750g)の収率で得た。MS: m/z: 288.1 (M+1)。

工程-3: トルエン(10ml)中の実施例7(1.0gm, 1.3mmol)の攪拌溶液に水素化カリウム(0.16g, 1.43mmol)と18-クラウン-6-エーテル(0.048g, 0.13mmol)を25~30℃の温度で加えて10分間攪拌した。この反応混合物に工程-2の生成物、2-(3-ヨードメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン(0.401g, 1.43mmol)を加えて25~30℃の温度で1時間攪拌した。次に、反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)に注ぎ、混合物を酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(15% アセトン:ヘキサン)で精製して工程-3の生成物を黄色固体として65%(0.780g)の収率で得た。MS: m/z: 946.3 (M+1)。

工程-4: 0℃のトルエン(15ml)中のN-クロロスクシンイミド(0.826g, 6.18mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(757 μl , 10.3mmol)を加えて複合物を得た。複合物を0℃でさらに30分間攪拌した。複合物を冷却し、トルエン又はジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-3の生成物(0.780g, 0.825mmol)の溶液を加えた。結果の反応混合物を-40℃の温度で2時間攪拌してから攪拌しながら25~30℃で温めた。トリエチルアミン(1.14ml, 8.25mmol)を反応混合物に25~30℃で加えてさらに30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液に注ぎ、混合物をジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた分別有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、エバポレートして残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン:ヘキサン)で精製して工程-4の生成物をオフホワイトの固体として75%(0.582g)の収率で得た。MS: m/z: 944.3 (M+1)。

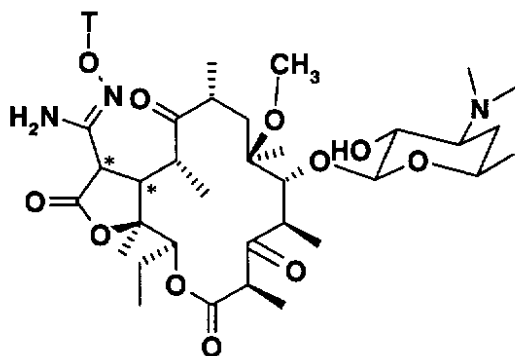
【0160】

工程-5: アセトニトリル(10ml)中の工程-4の化合物(0.582g, 0.617mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(19.3 μl , 0.678mmol)の混合物を25~30℃の温度で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて粗製残渣を得た。粗製残渣に水(20ml)を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した(25ml×3)。混ぜ合わせた分別有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得た。粗製固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl_3 : MeOH; 90:10)で精製して表題化合物を白色固体化合物として40%(0.230g)の収率で得た。MS: m/z: 829.1 (M+1)。融点: 160~163℃。

上記手順を利用し、試薬Aを用いて下記実施例を調製した。

【0161】

【化43】



【0162】

実施例	T	試薬(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
260	CH ₂ -(5-(ピリジン-4-イル) [1, 2, 4]オキサジアゾール -3-イル)	4-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキ サジアゾール-5-イル)-ピリジン	151-155	829.1
261	CH ₂ -(5-(2-クロロ ピリジ ン-3-イル)[1, 2, 4] オキサ ジアゾール-3-イル)	2-クロロ-3-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)- ピリジン	148-151	863.1
262	CH ₂ -(5-(3-フルオロフェニ ル)[1, 2, 4] オキサジアゾ ール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(3-フルオロ フェニル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾ ール	150-153	845.1
263	CH ₂ -(5-(3-シアノフェニル)[1, 2, 4]オキサジアゾール -3-イル)	3-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキ サジアゾール-5-イル)-ベンゾニ トリル	184-188	852.1
264	CH ₂ -(5-(3-クロロフェニル)[1, 2, 4]オキサジアゾール -3-イル)	3-クロロメチル-5-(3-クロロフェ ニル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール	133-136	861.1
265	CH ₂ -(5-(ピリジン-2-イル) [1, 2, 4]オキサジアゾール- 3-イル)	3-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキ サジアゾール-5-イル)-ピリジン	164-166	829.1
266	CH ₂ -(5-(2-メトキシ ピリ ジン-3-イル)[1, 2, 4] オキ サジアゾール-3-イル)	2-メトキシ-3-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン	123-125	859.1
267	CH ₂ -(5-(3-フルオロ-4-メ トキシフェニル)[1, 2, 4] オ キサジアゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(3-フルオロ-4 -メトキシ-フェニル)- [1, 2, 4]-オキサジアゾール	161-165	875.1
268	CH ₂ -(5-(2-フルオロピリジ ン-3-イル)[1, 2, 4] オキサ ジアゾール-3-イル)	2-フルオロ-3-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン	132-135	847.1
269	CH ₂ -(5-フェニル[1, 2, 4] オ キサジアゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-フェニル-[1, 2 , 4]-オキサジアゾール	189-192	827.1
270	CH ₂ -(5-メチル[1, 2, 4] オ キサジアゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-メチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール	170-173	766.1

【 0 1 6 3 】

(表 続 き)

271	CH ₂ -(5-(ピリダジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリダジン	145-147	831.1
272	CH ₂ -(5-トリフルオロメチル[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール	154-157	820.1
273	CH ₂ -(5-(6-メチルピリジン-2-イル)[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリジン	194-197	843.1
274	CH ₂ -(5-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-[1, 2, 4]-オキサジアゾール	136-140	833.1
275	CH ₂ -(5-シクロプロピル[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-シクロプロピル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール	175-178	791.1
276	CH ₂ -(5-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-メチルピリジン	-	844.1
277	CH ₂ -(5-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-シクロプロピル-ピリジン	-	870.1
278	CH ₂ -(5-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-シアノピリジン	-	855.1
279	CH ₂ -(5-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-ジメチルアミノ-ピリジン	-	874.1
280	CH ₂ -(5-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-メトキシ-ピリジン	-	860.1
281	CH ₂ -(5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-フルオロ-ピリジン	-	848.1
282	CH ₂ -(5-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	2-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-5-クロロ-ピリジン	-	864.1
283	CH ₂ -(5-(ピリミジン-5-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)	5-(5-クロロメチル-[1, 2, 4]-オキサジアゾール-5-イル)-ピリミジン	-	831.1

【 0 1 6 4 】

実施例-284 : TがCH₂-(3-(ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である式I-fの化

合物；

工程-1：メタノール(20ml)中の2-ピリジンカルボキシアリド(2.00ml, 18.69mmol)の攪拌溶液に酢酸ナトリウム(1.83g, 22.44mmol)を加えた。この反応混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩(1.51, 20.56mmol)を加えて20～30 の温度で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下でエバポレートして粗製塊を得た。粗製塊を水(20ml)と共に攪拌して沈殿を生じさせ、分離した固体を吸引ろ過し、減圧下で乾燥させて工程-1の生成物を85%(1.93g)の収率で得た。MS：m/z 123 (M+1)。

工程-2：工程-1の生成物ピリジン-2-カルボアルデヒドオキシム(1.80g, 14.75mmol)のDMF(20ml)中の攪拌溶液にN-クロロスクシンイミド(2.55g, 19.19mmol)を加え、反応混合物を8時間25～30 の温度で攪拌した。反応混合物に氷-水を加えて(20ml)沈殿を生じさせ、固体を吸引ろ過し、減圧下で乾燥させて塩化イミドイルを工程-2の生成物塩化イミドイルとして70%(1.61g)の収率で得た。これを直接次の反応で使用した。MS：m/z 157 (M+1)。

工程-3：実施例185の工程Aで得た生成物(1.5gm, 1.82mmol)のトルエン(15ml)中の攪拌溶液にトリエチルアミン(0.50ml, 3.64mmol)を加えた。N-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド(0.42g, 2.73mmol)を反応混合物に加えて90 の温度で12時間加熱した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)に注いだ。混合物を酢酸エチル(3×25 ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製してオフホワイトの固体を工程-3の生成物として78%(1.34g)の収率で得た。MS：m/z：945 (M+1)。

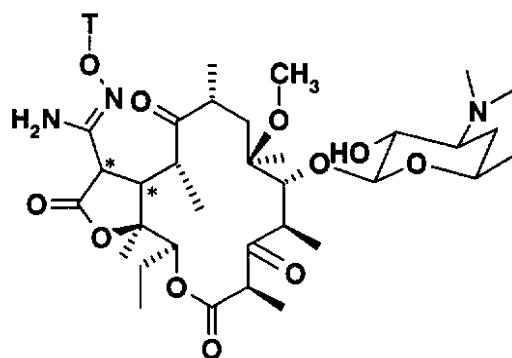
工程-4：0 のジクロロメタン(15ml)中のN-クロロスクシンイミド(1.27g, 9.53mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(1.16ml, 15.88mmol)を加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌した。ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-3の生成物(1.2gm, 1.27mmol)を反応混合物に-40 で加えた。結果の反応混合物を同温度で2時間攪拌し、25～30 の温度で温めた。トリエチルアミン(1.76ml, 12.71mmol)を加えてさらに30分間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(100ml)に注ぎ、混合物をジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-4の生成物をオフホワイトの固体として75%(0.9g)の収率で得た。MS：m/z：943 (M+1)。

工程-5：アセトニトリル(10ml)に溶かした工程-4の生成物(0.9g, 0.90mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(41 μ l, 1.43mmol)の混合物をN₂雰囲気下で25～30 にて2時間攪拌した。反応の完了後、減圧下で溶媒を蒸発させて粗生成物を得た。水(20ml)を粗生成物に加えてジクロロメタン(3×25ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製塊を得た。粗製塊をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOH:CHCl₃)で精製して表題化合物を50%(0.39g)の収率で得た。融点：198～201。MS：m/z：829 (M+1)。

上記手順を利用し、試薬Aを用いて下記実施例を調製した。

【0165】

【化44】



【0166】

実施例	T	試薬(A)	融点 (°C)	質量 (M+1)
285	CH ₂ -(3-(ピリジン-3-イル)- イソキサゾール-5-イル)	N-ヒドロキシピリジン-3-カルボ キシイミドイルクロリド	172-174	828.1
286	CH ₂ -(3-(3-フルオロフェニル)-イソキサゾール-5-イル)	3-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼ ン-カルボキシイミドイルクロリ ド	146-148	845.1
287	CH ₂ -(3-(3-クロロフェニル)- イソキサゾール-5-イル)	3-クロロ-N-ヒドロキシベンゼ ン-カルボキシイミドイルクロリ ド	176-180	861.1
288	CH ₂ -(3-(4-フルオロフェニル)-イソキサゾール-5-イル)	4-フルオロ-N-ヒドロキシベン ゼン-カルボキシイミドイルクロ リド	212-214	845.1
289	CH ₂ -(3-(3-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5-イル)	N-ヒドロキシ-3-メトキシベン ゼン-カルボキシイミドイルクロ リド	217-221	857.1
290	CH ₂ -(3-フェニル-イソキサゾ ール-5-イル)	N-ヒドロキシベンゼン-カルボキ シイミドイルクロリド	223-225	827.1
291	CH ₂ -(3-メチル-イソキサゾ ール-5-イル)	(1Z)-N-ヒドロキシエタンイミド イルクロリド	185-189	765.1
292	CH ₂ -(3-(6-メトキシ-ピリジ ン-2-イル)-イソキサゾール- 5-イル)	N-ヒドロキシ-6-メトキシピリジ ン-2-カルボキシイミドイルクロ リド	180-182	858.1
293	CH ₂ -(3-(2-メトキシ-ピリジ ン-5-イル)-イソキサゾール- 5-イル)	N-ヒドロキシ-6-メトキシピリジ ン-3-カルボキシイミドイルクロ リド	184-186	858.1
294	CH ₂ -(3-(5-メチル-ピリジン- 2-イル)-イソキサゾール-5- イル)	N-ヒドロキシ-5-メチルピリジン -2-カルボキシイミドイルクロリ ド	-	843.1

【 0 1 6 7 】

(表続き)

295	CH ₂ -(3-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)	5-シクロプロピル-N-ヒドロキシ-ピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド	-	869.1
296	CH ₂ -(3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)	5-シアノ-N-ヒドロキシ-ピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド	-	854.1
297	CH ₂ -(3-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)	5-(ジメチルアミノ)-N-ヒドロキシ-ピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド	-	873.1
298	CH ₂ -(3-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)	N-ヒドロキシ-5-メトキシピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド	-	859.1
299	CH ₂ -(3-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)	5-フルオロ-N-ヒドロキシ-ピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド	-	847.1
300	CH ₂ -(3-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)	5-クロロ-N-ヒドロキシ-ピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド	-	863.1
301	CH ₂ -(3-(ピリミジン-5-イル)-イソキサゾール-5-イル)	N-ヒドロキシ-ピリミジン-5-カルボキシイミドイルクロリド	-	830.1

【 0 1 6 8 】

実施例-302：TがCH₂-(5-(ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イル)である式I-fの化合物；

工程A：トルエン(15ml)中の実施例7(1.0g, 1.3mmol)の攪拌溶液にカリウムtert-ブトキシド(0.16g, 1.43mmol)と18-クラウン-6-エーテル(0.048g, 0.13mmol)を25～30℃の温度で加える。反応混合物を10分間25～30℃の温度で攪拌する。2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン(0.28mg, 1.43mmol)を反応混合物に加え、さらに1時間攪拌する。それを塩化アンモニウム飽和水溶液(20ml)に注いでクエンチする。混合物を酢酸エチル(3×25ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-1の生成物を淡黄色固体として48%(0.57g)の収率で得る。MS：m/z：945.1 (M+1)。

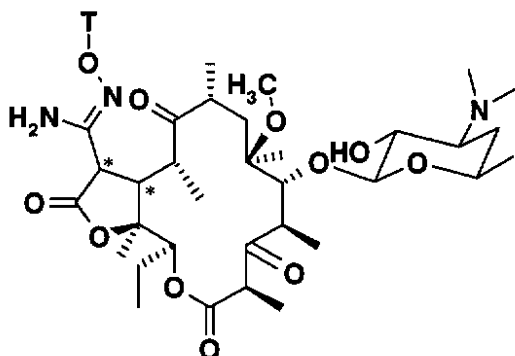
工程B：0℃のジクロロメタン(15ml)中のN-クロロスクシンイミド(0.6g, 4.5mmol)の攪拌溶液にジメチルスルフィド(0.48ml, 7.5mmol)を加える。反応混合物を0℃で30分間攪拌する。ジクロロメタン(10ml)に溶かした工程-1の生成物(0.55g, 0.6mmol)を-40℃で反応混合物に加える。結果の反応混合物を同温度で2時間攪拌し、25～30℃の温度で温める。トリエチルアミン(0.84ml, 6.0mmol)を加えてさらに30分間攪拌する。反応混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(100ml)に注ぎ、混合物をジクロロメタン(3×25ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% アセトン：ヘキサン)で精製して工程-4の生成物をオフホワイトの固体として72%(0.4g)の収率で得る。MS：m/z：943 (M+1)。

工程C：アセトニトリル(10ml)に溶かした工程-4の生成物(0.4g, 0.42mmol)と70%のHF-ピリジン溶液(18μl, 0.64mmol)の混合物をN₂雰囲気下で25～30℃の温度で2時間攪拌する。反応の完了後、溶媒を減圧下でエバポレートして粗生成物を得る。水(20ml)を粗生成物に加えてジクロロメタン(3×25ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製塊を得る。粗製塊をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10% MeOH:CHCl₃)で精製して表題化合物を65%(0.25g)の収率で得る。MS：m/z：829 (M+1)。

上記手順を利用し、試薬Aを用いて下記実施例を調製する。

【 0 1 6 9 】

【 化 4 5 】



【 0 1 7 0 】

実施例	T	試薬A	質量 (M+1)
303	CH ₂ -(5-(3-フルオロフェニル)- イソキサゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(3-フルオロ-フェ ニル)-イソキサゾール	845. 1
304	CH ₂ -(5-(3-クロロフェニル)-イ ソキサゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(3-クロロ-フェニ ル)-イソキサゾール	861. 1
305	CH ₂ -(5-(4-フルオロフェニル)- イソキサゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(4-フルオロ-フェ ニル)-イソキサゾール	845. 1
306	CH ₂ -(5-(3-メトキシフェニル)- イソキサゾール-3-イル)	3-クロロメチル-5-(3-メトキシ-フェ ニル)-イソキサゾール	857. 1
307	CH ₂ -(5-フェニル)-イソキサゾー ル-3-イル)	3-クロロメチル-5-フェニル-イソキサ ゾール	827. 1
308	CH ₂ -(5-メチル)-イソキサゾール -3-イル)	3-クロロメチル-5-メチル-イソキサゾ ール	765. 1
309	CH ₂ -(5-(6-メトキシ-ピリジン-2 -イル)-イソキサゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5 -イル)-6-メトキシ-ピリジン	858. 1
310	CH ₂ -(5-(2-メトキシ-ピリジン-5 -イル)-イソキサゾール-3-イル)	5-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5 -イル)-2-メトキシ-ピリジン	858. 1
311	CH ₂ -(5-(5-メチル-ピリジン-2- イル)-イソキサゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5 -イル)-5-メチル-ピリジン	843. 1
312	CH ₂ -(5-(5-シクロプロピル-ピリ ジン-2-イル)-イソキサゾール- 3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5 -イル)-5-シクロプロピル-ピリジン	869. 1
313	CH ₂ -(5-(5-シアノ-ピリジン-2- イル)-イソキサゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5 -イル)-5-シアノ-ピリジン	854. 1
314	CH ₂ -(5-(5-ジメチルアミノ-ピリ ジン-2-イル)-イソキサゾール- 3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5 -イル)-5-ジメチルアミノ-ピリジン	873. 1

【 0 1 7 1 】

(表続き)

315	CH ₂ -(5-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5-イル)-5-メトキシ-ピリジン	859.1
316	CH ₂ -(5-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-isオキサジアゾール-5-イル)-5-フルオロ-ピリジン	847.1
317	CH ₂ -(5-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-3-イル)	2-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5-イル)-5-クロロ-ピリジン	863.1
318	CH ₂ -(ピリミジン-5-イル)-イソキサゾール-3-イル)	5-(3-クロロメチル-イソキサゾール-5-イル)-ピリミジン	830.1
319	CH ₂ CH ₂ -(4-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)	2-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ピリジン	842.1
320	CH ₂ CH ₂ -(4-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)	3-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ピリジン	842.1
321	CH ₂ CH ₂ -(4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)	2-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-ピリジン	856.1
322	CH ₂ CH ₂ -(4-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)	2-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-4-メトキシ-ピリジン	872.1
323	CH ₂ -(4-(ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン	828.1
324	CH ₂ -(4-(ピリジン-3-イル)-ピラゾール-4-イル)	3-(4-クロロメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリジン	828.1
325	CH ₂ -(4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリジン	842.1
326	CH ₂ -(4-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-ピラゾール-1-イル)-4-メトキシ-ピリジン	858.1
327	CH ₂ -(4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-ピラゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-ピリジン	858.1
328	CH ₂ -(1-(ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-イミダゾール-1-イル)-ピリジン	828.1

【 0 1 7 2 】

(表続き)

329	CH ₂ -(1-(ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)	3-(4-クロロメチル-イミダゾール-1-イル)-ピリジン	828.1
330	CH ₂ -(1-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-イミダゾール-1-イル)-6-メチル-ピリジン	842.1
331	CH ₂ -(1-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-イミダゾール-1-イル)-4-メトキシ-ピリジン	858.1
332	CH ₂ -(1-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-イミダゾール-1-イル)-5-メトキシ-ピリジン	858.1
333	CH ₂ -(2-(ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-ピリジン	829.1
334	CH ₂ -(2-(ピリジン-3-イル)-オキサゾール-4-イル)	3-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-ピリジン	829.1
335	CH ₂ -(2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-6-メチル-ピリジン	843.1
336	CH ₂ -(2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-4-メトキシ-ピリジン	859.1
337	CH ₂ -(2-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-オキサゾール-4-イル)	2-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-5-メトキシ-ピリジン	859.1

【 0 1 7 3 】

実施例-338：QがCNである式I-fの化合物；

アセトニトリル(15ml)中の実施例8(0.95g, 1.3mmol)と、ピリジン中70%のフッ化水素(50 μ l, 1.8mmol)との混合物を不活性雰囲気下で25～30 の温度にて3時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて得た残留物を酢酸エチル(25ml)に溶かして水(2×10ml)で洗浄した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して淡黄色固体を表題化合物として60%(0.58g)の収率で得た。融点：230～232 、質量：m/z：638.1 (M+1)。

【 0 1 7 4 】

実施例-339：TがHである式I-fの化合物；

アセトニトリル(15ml)中の実施例9(0.95g, 1.2mmol)と、ピリジン中70%のフッ化水素(50 μ l, 1.8mmol)との混合物を不活性雰囲気下で25～30 の温度にて15時間撹拌した。減圧下で溶媒を蒸発させて得た残留物を酢酸エチル(25ml)に溶かして水(2×10ml)で洗浄した。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして粗製固体を得、ジエチルエーテル中で摩砕して淡黄色固体を表題化合物として75%(0.7g)の収率で得た。融点：74～176 、質量：m/z：671.1 (M+1)。

【 0 1 7 5 】

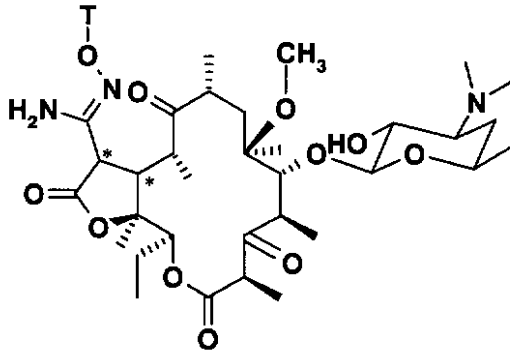
実施例-340：Tが(CH₂)₂CH₃である式I-fの化合物；

THF(10ml)中の実施例179(0.3gm, 0.37mmol)の撹拌溶液に10% Pd/C(30mg, 10%)を加え、H₂雰囲気下で15時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮した。粗製固体をジエチルエーテル中で摩砕して白色固体を得た。収量：250mg(84%)。融点：182～184 。質量：m/z：713.1(M+H)。

上記手順に従い、対応する不飽和出発原料を用いて下記実施例を調製した。

【 0 1 7 6 】

【化 4 6】



【 0 1 7 7】

実施例	出発原料	T	融点(°C)	質量(M+1)
341	実施例205	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	244-246	741.1
342	実施例208	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	172-174	789.1

【 0 1 7 8】

本発明をその特有の実施形態について述べたが、当業者には特定の修正及び同等物が明白であろうし、該修正及び同等物を本発明の範囲内に包含するものとする。

【手続補正 2】

【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

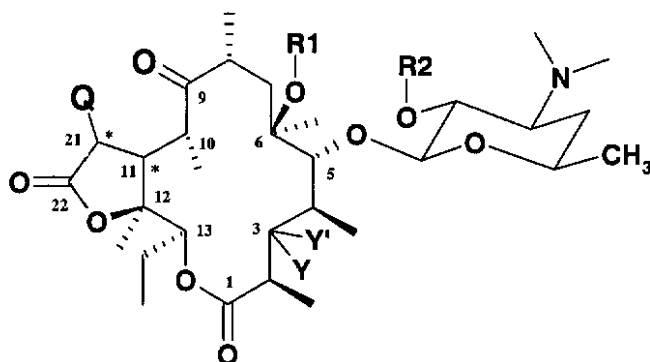
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の構造を有する化合物及びその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマー。

【化 1】



式 I

(式中、

* はキラル中心を表し；

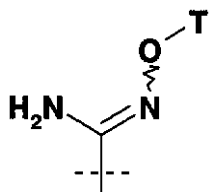
R_1 は水素又はメチルであり；

R_2 は水素又はヒドロキシル保護基であり

(ここで、ヒドロキシル保護基は、トリエチルシリル、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メトキシメチル、ベンジル、メトキシエトキシメチル又はtertブチルジメチルシリルから成る群より選択される) ；

QはHet又は下記式

【化2】

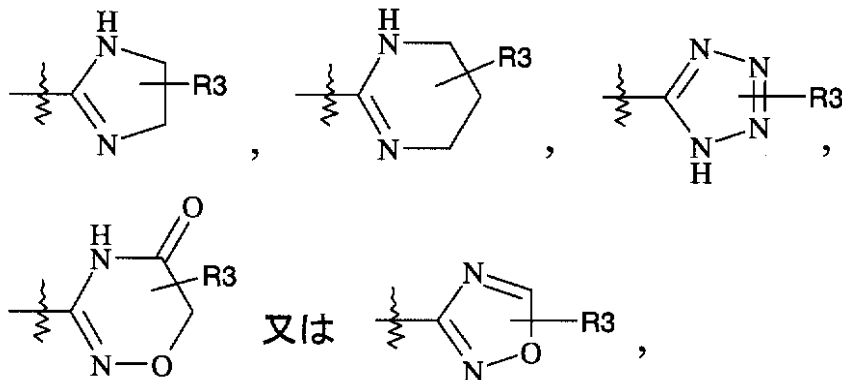


で表される基であり

(ここで、

Hetは下記式

【化3】



(式中、 R_3 は、 NO_2 、 CN 、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 CH_2CONH_2 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 NH_2 、置換 C_1 - C_6 アルキル及び置換 C_2 - C_6 アルケニルから成る群より選択される1以上の置換基である)

で表される基から選択され；

Tは、下記基：

水素、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-\text{R}_6$ 及び $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{X}-\text{R}_6$

から成る群より選択され

(ここで、

m は0、1、2又は3であり；

R_5 は、下記基：

水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_6 アルキル)、 CONR_aR_b 、 NR_aR_b 、 C_1 - C_6 アルキル又は置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル又は置換 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル又は置換 C_2 - C_6 アルキニル、6員の置換又は無置換アリール、5～6員の置換又は無置換ヘテロアリール、3～6員の置換又は無置換シクロアルキル及び3～6員の置換又は無置換ヘテロサイクリル

から成る群より選択され

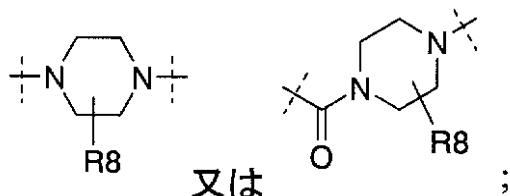
(ここで、 R_a 及び R_b が独立に水素、 C_1 - C_6 アルキルであるか又は

R_a と R_b が、それらが結合している窒素と共に5～6員ヘテロ環式環(該ヘテロ環は、N、O、Sから選択される1以上のヘテロ原子を有する)を形成している)；

Aは $-\text{CO}-$ 又は $-\text{CONH}-$ であり；

Bは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{O}-$ 、又は下記式

【化 4】



(式中、

R_8 は、該ヘテロ環のいずれか1つの炭素のところの置換基であり、 R_8 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル及び置換 C_2 - C_6 アルケニルから成る群より選択される)

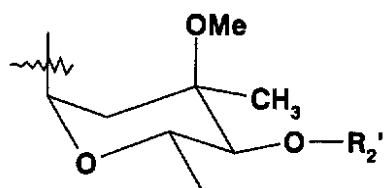
で表される基である)；

X は、6員アリール又は5～6員ヘテロアリールであり；

R_6 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール又は置換ヘテロアリールである)；

Y' が水素で、かつ Y が OR_7 であり(ここで、 R_7 は水素又は下記式

【化 5】



(式中、 R_2 は水素(R_2 が水素のとき、 R_7 はクラジノースと命名される)又はヒドロキシル保護基であり、

ここで、ヒドロキシル保護基は、トリエチルシリル、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジル又はtertブチルジメチルシリルから成る群より選択される)

で表される基である)

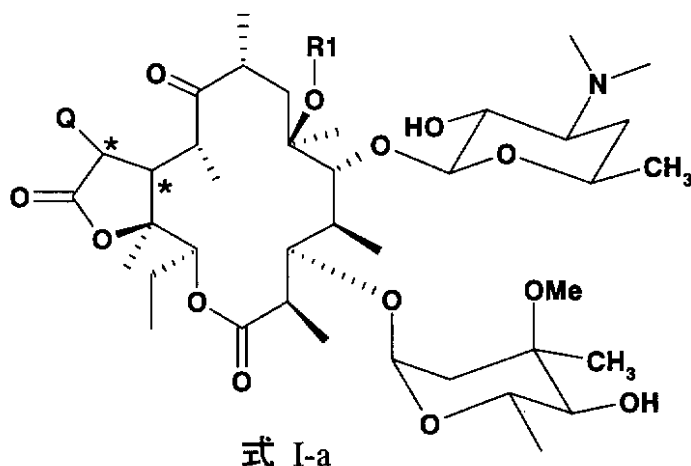
或いは

Y と Y' が、それらが結合している炭素と共に $C=O$ を形成している。)

【請求項 2】

下記式I-aの構造を有する化合物及びその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマー。

【化 6】



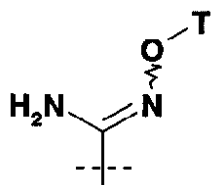
(式中、

*はキラル中心を表し；

R_1 は水素又はメチルであり；

QはHet又は下記式

【化7】

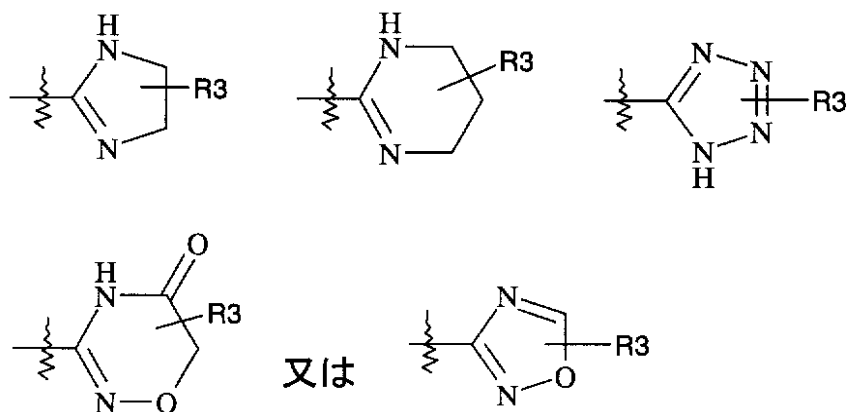


で表される基であり

(ここで、

Hetは下記式

【化8】



;

(式中、 R_3 は、 NO_2 、 CN 、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 CH_2CONH_2 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 NH_2 、置換 C_1 - C_6 アルキル及び置換 C_2 - C_6 アルケニルから成る群より選択される1以上の置換基である)

で表される基から選択され;

Tは、下記基:

水素、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{R}_5$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{B}-\text{X}-\text{R}_6$ 、 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{X}-\text{R}_6$ 及び $-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{3重結合})-\text{C}-\text{X}-\text{R}_6$

から成る群より選択され

(ここで、

m は0、1、2又は3であり;

R_5 は、下記基:

水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_6 アルキル)、 CONR_aR_b 、 NR_aR_b 、 C_1 - C_6 アルキル又は置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル又は置換 C_2 - C_6 アルケニル、 C_2 - C_6 アルキニル又は置換 C_2 - C_6 アルキニル、6員の置換又は無置換アリアル、5~6員の置換又は無置換ヘテロアリアル、3~6員の置換又は無置換シクロアルキル及び3~6員の置換又は無置換ヘテロサイクリル

から成る群より選択され

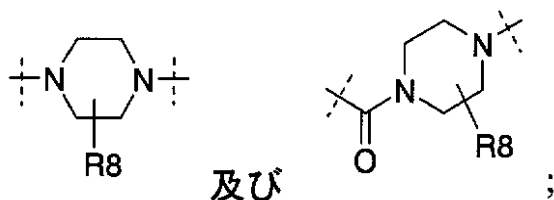
(ここで、 R_a 及び R_b が独立に水素、 C_1 - C_6 アルキルであるか又は

R_a と R_b が、それらが結合している窒素と共に5~6員ヘテロ環式環(該ヘテロ環は、N、O、Sから選択される1以上のヘテロ原子を有する)を形成している);

AはCO又はCONHであり;

BはO、S、SO、 SO_2 、CO、CONH、 $\text{CON}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{O}-$ 、又は下記式

【化 9】



(式中、

R_8 は、該ヘテロ環のいずれか1つの炭素のところの置換基であり、 R_8 は、水素、 C_1 - C_6 アルキル、置換 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル及び置換 C_2 - C_6 アルケニルから成る群より選択される)

で表される基である) ;

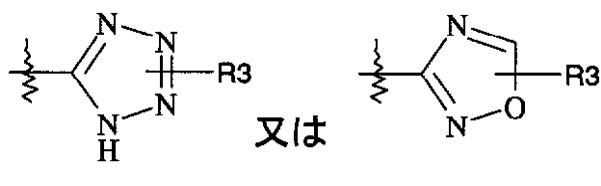
X は、6員アリール又は5~6員ヘテロアリールであり ;

R_6 は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール又は置換ヘテロアリールである)。)

【請求項 3】

R_1 が CH_3 であり、かつHetが下記式

【化 1 0】



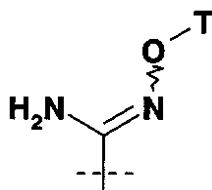
(式中、 R_3 は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 CH_2CONH_2 、 CH_2CO_2 (C_1 - C_6 アルキル)、 C_2H_5CN 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ から選択される1以上の置換基である)

で表される基である、請求項2の化合物。

【請求項 4】

Q が下記式

【化 1 1】



(式中、 T は請求項2の定義どおり)

で表される基である、請求項2の化合物。

【請求項 5】

T が下記基 :

$-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-A-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-A-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-A-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-A-(CH_2)_m-B-R_5$

(ここで、

m は1又は2であり ; A は $-CO-$ であり ; B はピペラジニルであり ;

R_5 は置換/無置換フェニル又はヘテロアリールであり ;

ここで、ヘテロアリールは、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル又はイソキサゾリルから選択され ;

フェニル又はヘテロアリールは、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、シアノ、ハロゲン、ジメチルアミノから成る群より選択される1以上の置換基で置換されうる)

から選択される、請求項4の化合物。

【請求項6】

Tが下記基：

$-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ 、 $-A-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-A-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ 、 $-A-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$

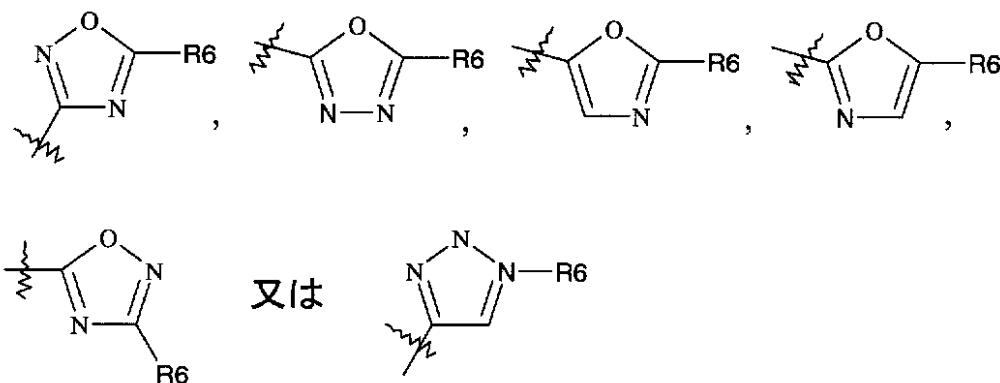
(ここで、 R_6 、A、X及びmは請求項2の定義どおり)

から選択される、請求項2の化合物。

【請求項7】

$X-R_6$ が下記式

【化12】



(式中、 R_6 はフェニル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり；ヘテロアリールは、1以上のピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル又はイソキサゾリルから選択され；ここで、前記フェニル又はヘテロアリールは、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、シアノ、ハロゲン及びジメチルアミノから成る群より選択される1以上の置換基で置換される)

で表される基である、請求項6の化合物。

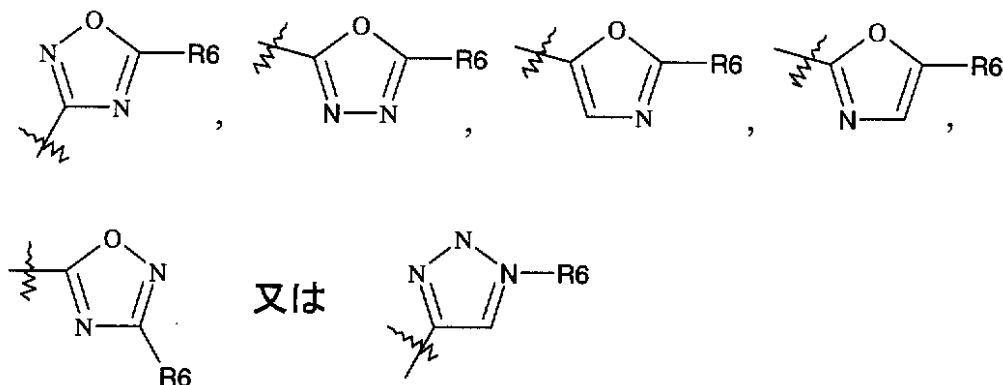
【請求項8】

Tが $-(CH_2)_m-X-R_6$ (ここで、 R_6 、X及びmは請求項2の定義どおり)である、請求項2の化合物。

【請求項9】

$X-R_6$ が下記式

【化13】



(式中、 R_6 はフェニル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールである)で表される基である、請求項8の化合物。

【請求項10】

ヘテロアリールがピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキ

サゾリル又はイソキサゾリルである、請求項9の化合物。

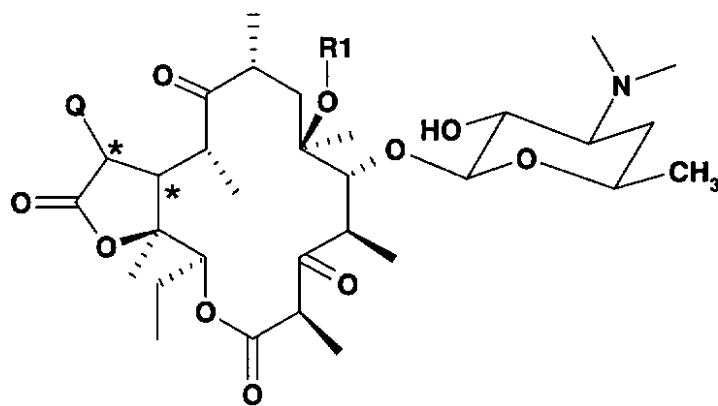
【請求項 1 1】

前記フェニル又はヘテロアリールが、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、シアノ、ハロゲン、ジメチルアミノから成る群より選択される1以上の置換基で置換されている、請求項9の化合物。

【請求項 1 2】

下記式I-dの構造を有する化合物及びその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマー。

【化 1 4】



式 I-d

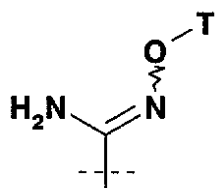
(式中、

*はキラル中心を表し；

R_1 は CH_3 であり；

QはHet又は下記式

【化 1 5】

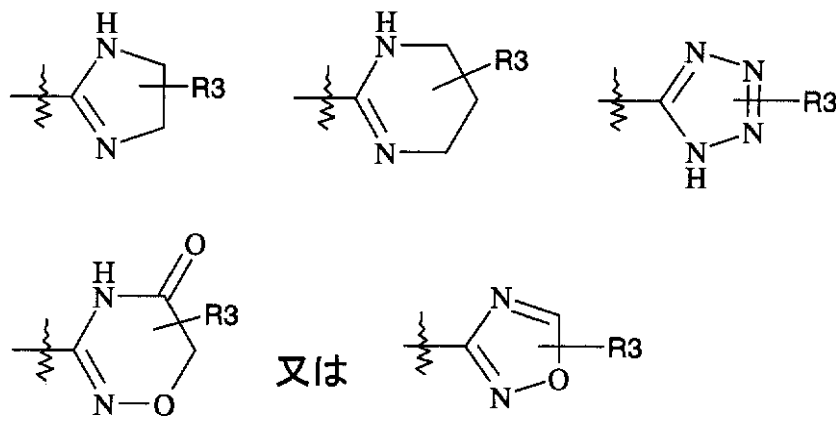


で表される基であり

(ここで、

Hetは下記式

【化 1 6】



(式中、 R_3 は、 NO_2 、 CN 、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_2 - C_6 アルケニル、 CH_2CONH_2 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 NH_2 、置換 C_1 - C_6 アルキル及び置換 C_2 - C_6 アルケニルから成る群より選択される1以上の置換基である)

で表される基から選択され；

Tは、下記基：

水素、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH=CH-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(3重結合)-C-R}_5$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-R}_5$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-CH=CH-R}_5$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-C(3重結合)-C-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-B-R}_5$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-B-R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-X-R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-B-X-R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH=CH-X-R}_6$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(3重結合)-C-X-R}_6$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-X-R}_6$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-B-X-R}_6$ 、 $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-CH=CH-X-R}_6$ 及び $-\text{A-(CH}_2)_m\text{-C(3重結合)-C-X-R}_6$

から成る群より選択され

(ここで、

m は0、1、2又は3であり；

R_5 は、下記基：

水素、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ 、 CONR_aR_b 、 NR_aR_b 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル又は置換 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルケニル又は置換 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキニル又は置換 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキニル、6員の置換又は無置換アリール、5～6員の置換又は無置換ヘテロアリール、3～6員の置換又は無置換シクロアルキル及び3～6員の置換又は無置換ヘテロサイクリル

から成る群より選択され

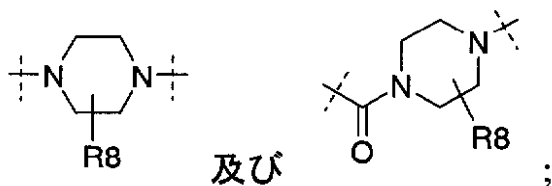
(ここで、 R_a 及び R_b が独立に水素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであるか又は

R_a と R_b が、それらが結合している窒素と共に5～6員ヘテロ環式環(該ヘテロ環は、N、O、Sから選択される1以上のヘテロ原子を有する)を形成している)；

AはCO又はCONHであり；

BはO、S、SO、 SO_2 、CO、CONH、 $\text{CON}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N-O}-$ 、又は下記式

【化 1 7】



(式中、

R_8 は、該ヘテロ環のいずれか1つの炭素のところの置換基であり、 R_8 は、水素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、置換 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルケニル及び置換 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルケニルから成る群より選択される)

で表される基である) ;

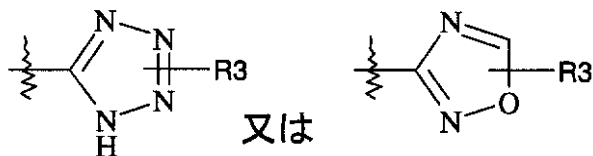
Xは、6員アリール又は5~6員ヘテロアリールであり ;

R₆は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール又は置換ヘテロアリールである) 。)

【請求項 13】

R₁がCH₃であり、かつHetが下記式

【化 18】



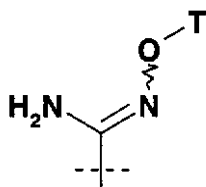
(式中、R₃は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、CH₂CONH₂、CH₂CO₂(C₁-C₆アルキル)、C
H₂CN、CH₂CH₂OH、CH₂OCH₂CH₂OCH₃から選択される1以上の置換基である)

で表される基である、請求項12の化合物。

【請求項 14】

Qが下記式

【化 19】



(式中、Tは請求項12の定義どおり)

で表される基である、請求項12の化合物。

【請求項 15】

Tが下記基 :

- (CH₂)_m-R₅、 - (CH₂)_m-CH=CH-R₅、 - (CH₂)_m-C C-R₅、 -A-(CH₂)_m-R₅、 -A-(CH₂)_m-CH=CH-R₅
、 -A-(CH₂)_m-C C-R₅、 - (CH₂)_m-B-R₅、 -A-(CH₂)_m-B-R₅

(ここで、

mは1又は2であり ; Aは-CO-であり ; Bはピペラジニルであり ; R₅は置換/無置換フェニル又は
ヘテロアリールであり ; ここで、ヘテロアリールは、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イ
ル、ピリジン-2-イル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テト
ラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル又はイソキサゾリルから選択され ; フェニル
又はヘテロアリールは、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、シアノ、ハロゲン及びジメチ
ルアミノから成る群より選択される1以上の置換基で置換される)

から選択される、請求項12の化合物。

【請求項 16】

Tが下記基 :

- (CH₂)_m-X-R₆、 - (CH₂)_m-B-X-R₆、 - (CH₂)_m-CH=CH-X-R₆、 - (CH₂)_m-C C-X-R₆、 -A-(CH₂)_m-X
-R₆、 -A-(CH₂)_m-B-X-R₆、 -A-(CH₂)_m-CH=CH-X-R₆、 -A-(CH₂)_m-C C-X-R₆

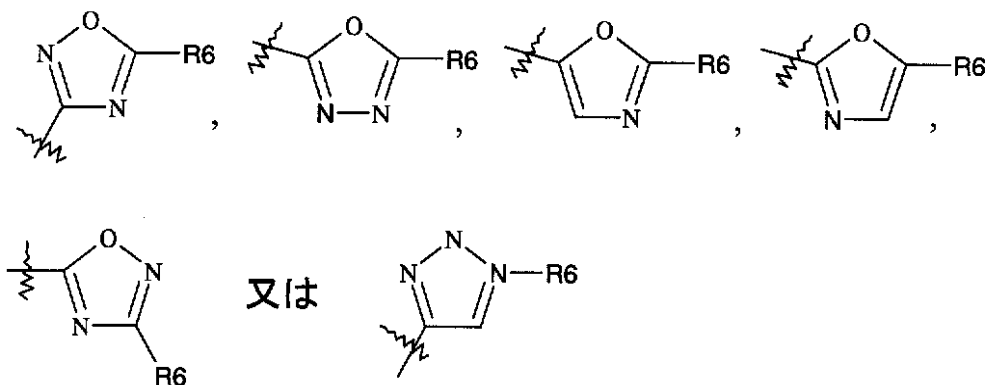
(ここで、R₆、A、B、X及びmは請求項12の定義どおり)

から選択される、請求項12の化合物。

【請求項 17】

X-R₆が下記式

【化 2 0】



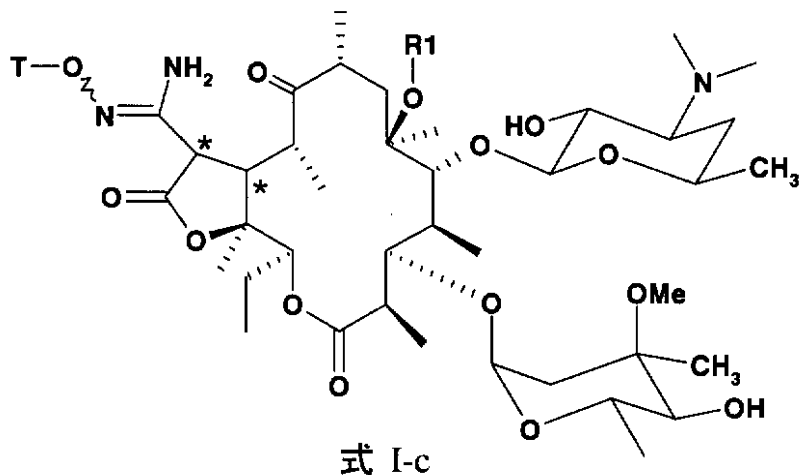
(式中、 R_6 はフェニル、置換フェニル、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールであり；ヘテロアリールは、1以上のピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル又はイソキサゾリルから選択され；

ここで、前記フェニル又はヘテロアリールは、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、シアノ、ハロゲン及びジメチルアミノから成る群より選択される1以上の置換基で置換される)で表される基である、請求項16の化合物。

【請求項 1 8】

下記式 I-c

【化 2 1】



の化合物であって、下記化合物：

Tが CH_2CH_2 -(1-(3-メトキシ)フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $COCH=CH$ -(ピリジン-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $COCH=CH$ -(ピリジン-3-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $CO(CH_2)_2$ -(ピリジン-3-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $CO(CH_2)_2$ -(3-メトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $CO(CH_2)_2$ -(4-メトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $CO(CH_2)_2$ -(4-ジメチルアミノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $CO(CH_2)_2$ -(3-シアノ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $COCH_2O$ -(3-クロロ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $CO(CH_2)_2$ -(3,5-ジメトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

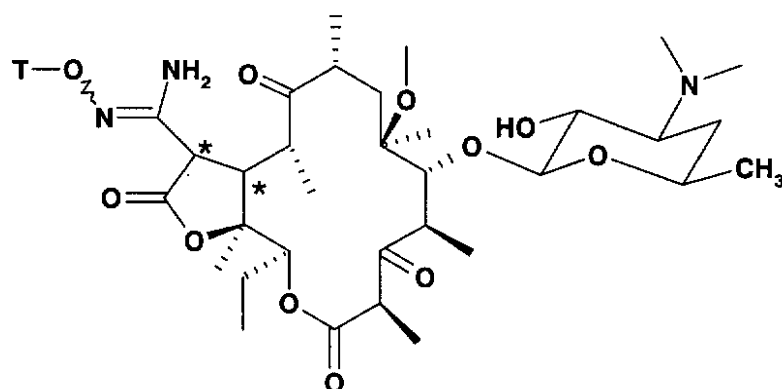
Tが $CO(CH_2)_2$ -(2,3-ジメトキシ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式 I-c の化合物；

Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フルオロ)フェニルであり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(2-メチルフェニル)-ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(4-(フェニル)ピペラジニル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(4-メトキシフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(ピリジン-3-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(4-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3-メチルフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3-クロロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3-プロモフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(3-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-(4-メトキシフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(2-メトキシ)フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3-フルオロフェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-フェニル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(3-ナフタレン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物；及び
 Tが $\text{CO}(\text{CH}_2)_2$ -(1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)であり、 R_1 が CH_3 である、式I-cの化合物
 から成る群より選択される化合物。

【請求項 19】

下記式I-f

【化 2 2】



式 1-f

の化合物であって、下記化合物：

Tが $\text{CH}_2\text{C}(\text{F})=\text{CH}_2$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}-(2\text{-フルオロピリジン-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}-(\text{ピリジン-3-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-クロロフェニル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(2\text{-フルオロフェニル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(4\text{-(1H-[1,2,4]-トリアゾール)フェニル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-フェニル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-(ピリジン-3-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル})$ である、式1-fの化合物

；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-(3-フルオロフェニル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-(ピリジン-2-イル)[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル})$ である、式1-fの化合物

；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-(3-フルオロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-(3-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-(4-クロロフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-(4-メトキシフェニル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-(ピリジン-3-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-(ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(3\text{-シクロプロピル[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-フェニル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-(ピリジン-2-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-(2-フルオロピリジン-3-イル)[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-シクロプロピル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル})$ である、式1-fの化合物；

Tが $\text{CH}_2-(5\text{-メチル[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル})$ である、式1-fの化合物；

TがCH₂-(5-(ピリダジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(3-フルオロフェニル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(3-クロロフェニル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(4-フルオロフェニル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-フェニル-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-シクロプロピル-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-シアノ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-ジメチルアミノ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)；である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-メトキシ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)；である、式I-fの化合物；

TがCH₂-(3-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物；及び

TがCH₂-(3-(ピリミジン-5-イル)-イソキサゾール-5-イル)である、式I-fの化合物から成る群より選択される化合物。

【請求項 2 0】

治療的に有効な量の請求項1の定義どおりの化合物を含んでなり、任意に1種以上の意識的に許容性の担体、賦形剤又は希釈剤を共に含んでよい医薬組成物。

【請求項 2 1】

治療的に有効な量の請求項2の定義どおりの化合物を含んでなり、任意に1種以上の意識的に許容性の担体、賦形剤又は希釈剤を共に含んでよい医薬組成物。

【請求項 2 2】

治療的に有効な量の請求項12の定義どおりの化合物を含んでなり、任意に1種以上の意識的に許容性の担体、賦形剤又は希釈剤を共に含んでよい医薬組成物。

【請求項 2 3】

ヒト又は動物の微生物感染症の治療又は予防方法であって、前記動物又はヒトに、治療的に有効な量の請求項1の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 2 4】

ヒト又は動物の微生物感染症の治療又は予防方法であって、前記動物又はヒトに、治療的に有効な量の請求項2の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 2 5】

ヒト又は動物の微生物感染症の治療又は予防方法であって、前記動物又はヒトに、治療的に有効な量の請求項12の化合物を投与する工程を含む方法。

【請求項 2 6】

前記微生物感染症が、グラム陽性、グラム陰性細菌、好気性、嫌気性細菌又は異型細菌によって引き起こされる、請求項23、24又は25に記載の方法。

【請求項 2 7】

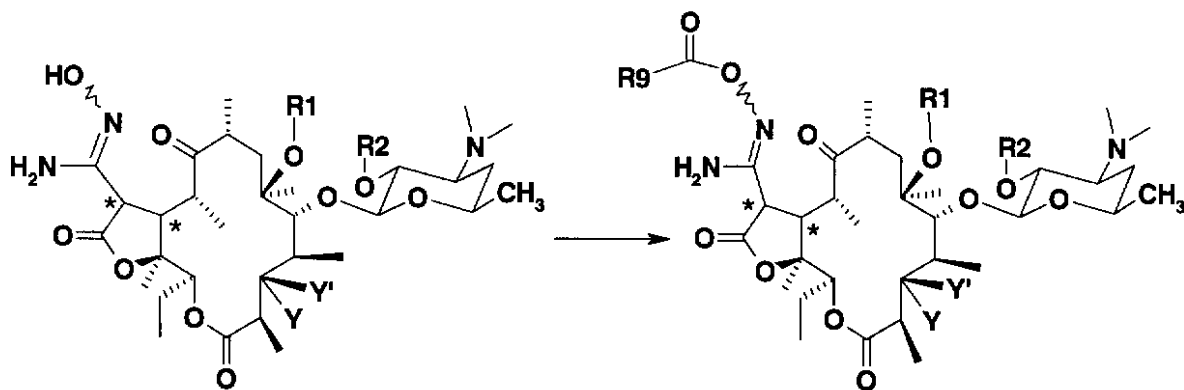
ヒト又は動物の微生物感染症の治療又は予防方法であって、前記動物又はヒトに、治療的に有効な量の請求項20、21又は22に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

【請求項 2 8】

請求項1の定義どおりの式Iの化合物又はその医薬的に許容性の塩、医薬的に許容性の溶媒和物、多形、エナンチオマー又はジアステレオマーの調製方法であって、以下の工程の1以上を含んでなる方法：

a) 下記式VIIa又はVIIbの化合物をエステル化薬の存在下で式 R_9 -COOHの適切なカルボン酸試薬で処理して対応する下記式XIa又はXIbの化合物を得る工程

【化23】



VIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、VIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

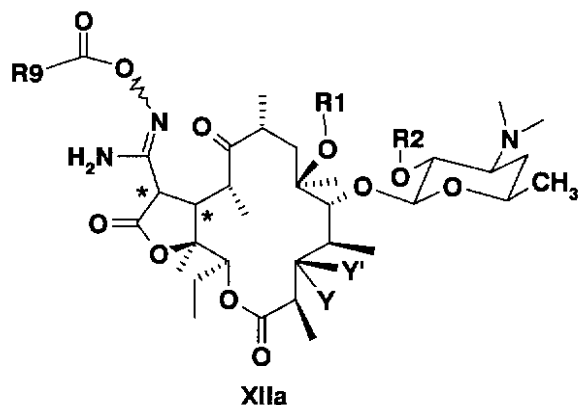
XIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、VIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

(ここで、 R_9 は、 $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ を表し、*はキラル中心である)、

及び結果として生じた化合物を以下の反応：

i) 式XIaの化合物のヒドロキシル保護基を脱保護して下記式XIIaの対応マクロライドを得る反応；

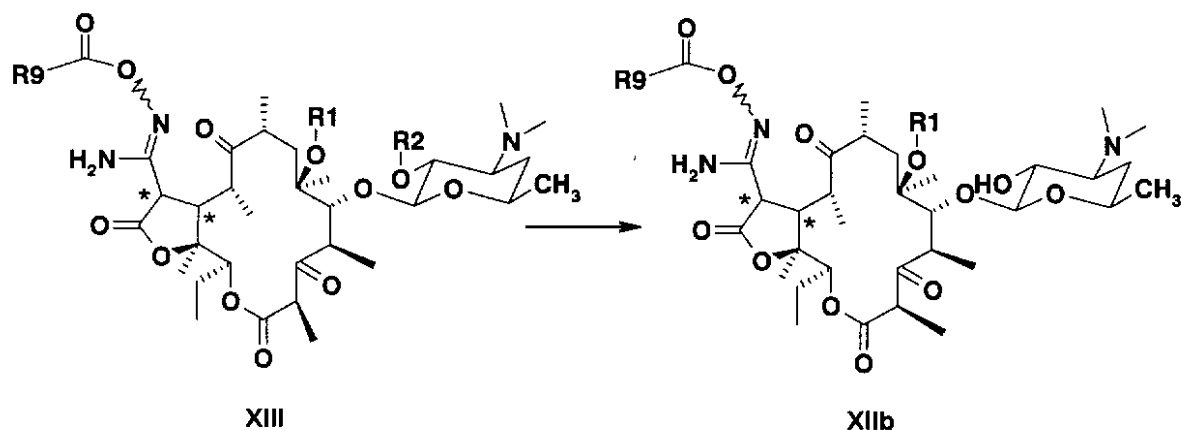
【化24】



又は

ii) 式XIbの化合物を酸化して下記式XIIIの3-ケトン誘導体を得る反応；

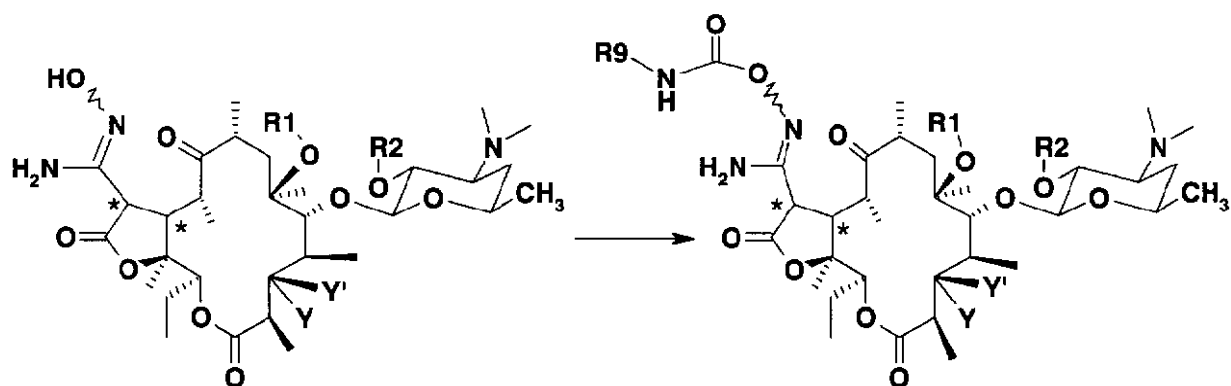
【化 2 5】



iii) ヒドロキシル保護基を脱保護して、式XIIbの対応ケトライドを得る反応の1以上に供する工程；

b) 下記式VIIa又はVIIbの化合物を式 $R_9-N=C=O$ の適切なイノシアネート試薬で処理して下記式XIVa又はXIVbの化合物を得る工程

【化 2 6】



VIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、 R_2 、 R_2' がTESであり、
VIIbでは、Y'がH、YがOH、 R_2' がTESである

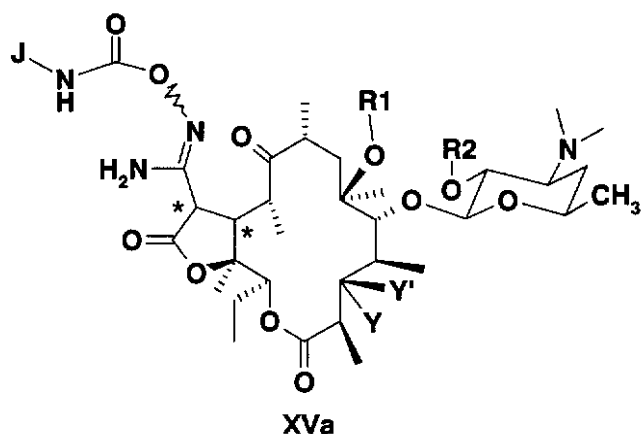
XIVaでは、Y'がH、YがOクラジノース、 R_2 、 R_2' がTESであり、
XIVbでは、Y'がH、YがOH、 R_2' がTESである

(ここで、 R_9 は、 $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ を表し、 R_5 、 R_6 、 X 、 B 及び m は前記定義どおりであり、*はキラル中心である)、

及び結果として生じた化合物を以下の反応：

i) 式XIVaの化合物のヒドロキシル保護基を脱保護して下記式XVaの対応マクロライドを得る反応；

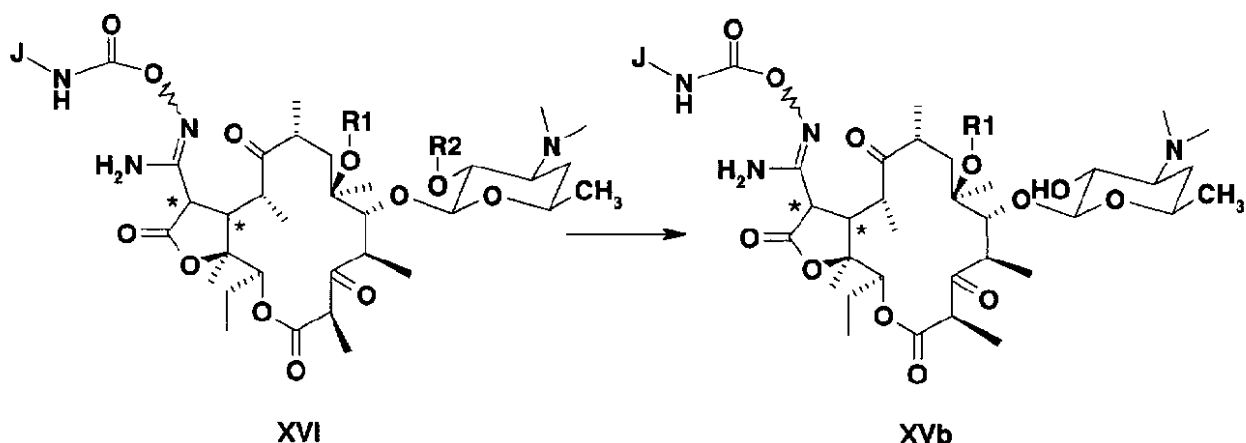
【化 2 7】



又は

ii) 3-ヒドロキシル誘導体XIVbを下記式XVIの3-ケトン誘導体に変換する反応；

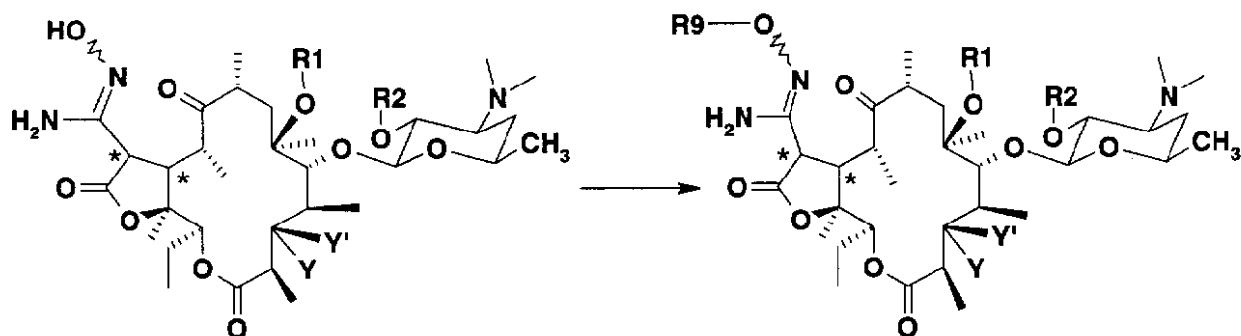
【化 2 8】



iii) 式XVIのヒドロキシル保護基を脱保護して式XVbの対応ケトライドを得る反応の1以上に供する工程；

c) 下記式VIIa又はVIIbの化合物を塩基の存在下で式八〇-R₉の適切なアルキル化試薬で処理して下記式XIVa又はXIVbの化合物を得る工程

【化 2 9】



VIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、VIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

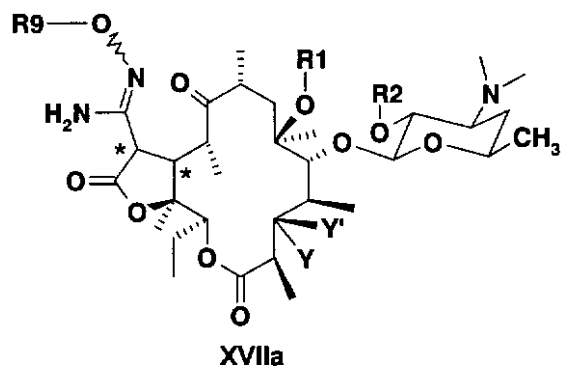
XIVaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、XIVbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

(ここで、 R_9 は、 $-(CH_2)_m-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-B-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-R_5$ 、 $-(CH_2)_m-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-X-R_6$ 、 $-(CH_2)_m-C \equiv C-X-R_6$ を表し、 B 、 X 、 R_5 、 R_6 及び m は前記定義どおりであり、かつハロは塩素、臭素又はヨウ素であり、 $*$ はキラル中心である)、

及び結果として生じた化合物を以下の反応：

iv) 式XVIaのヒドロシル保護基を脱保護して下記式XVIIaの対応マクロライドを得る反応；

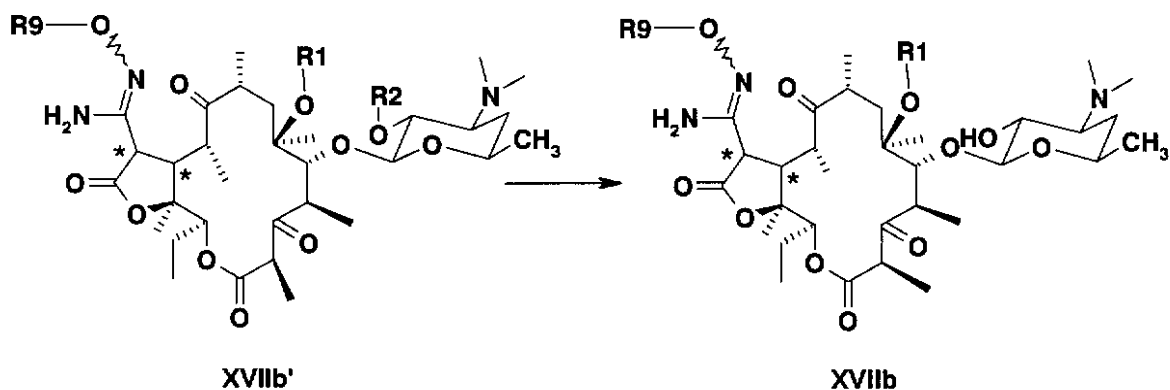
【化 3 0】



又は

v) 式XVIaの3-ヒドロシル誘導体を下記式XVIIb'の3-オキソ誘導体に変換する反応；

【化 3 1】

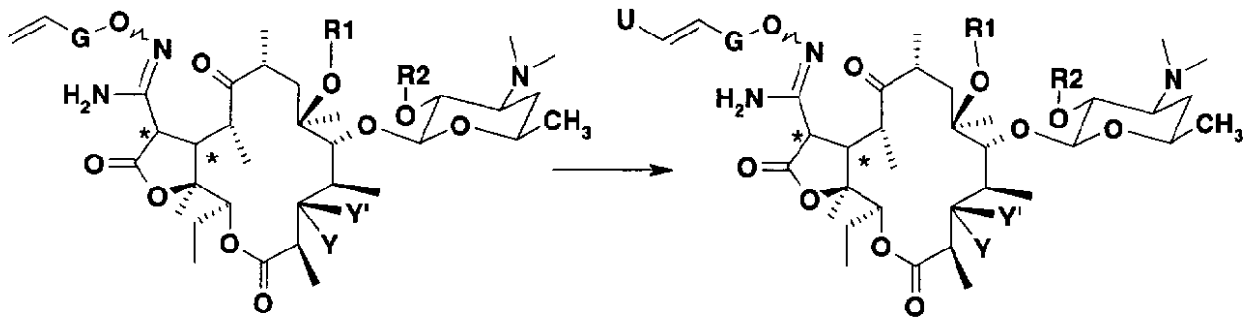


iii) 式XVIIb'の化合物のヒドロシル保護基を脱保護して式XVIIbの対応ケトライドを得る反応

の1以上に供する工程；

d) ヘックカップリング反応条件下、適切なパラジウム触媒とホスフィン誘導体の存在下で下記式XVIIIa又はXVIIIbの化合物を式ハロ- R_5 又はハロ- $X-R_6$ の適切なハロ-アリール試薬で処理して式XIXa又はXIXbの化合物を得る工程

【化 3 2】



XVIIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、
R2、R2'がTESであり、
XVIIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTES
である

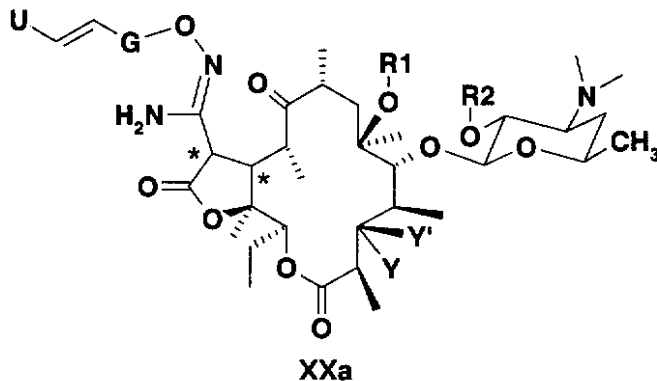
XIXaでは、Y'がH、YがOクラジノース、
R2、R2'がTESであり、
XIXbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTES
である

(ここで、Gは $-(CH_2)_m-$ 、 $-A-(CH_2)_m-$ であり；Uは $-R_5$ 、 $-X-R_6$ であり、かつ*はキラル中心である)；

及び結果として生じた化合物を以下の反応：

i) ヒドロキシル保護基を脱保護して下記式XXaの対応マクロライドを得る反応；

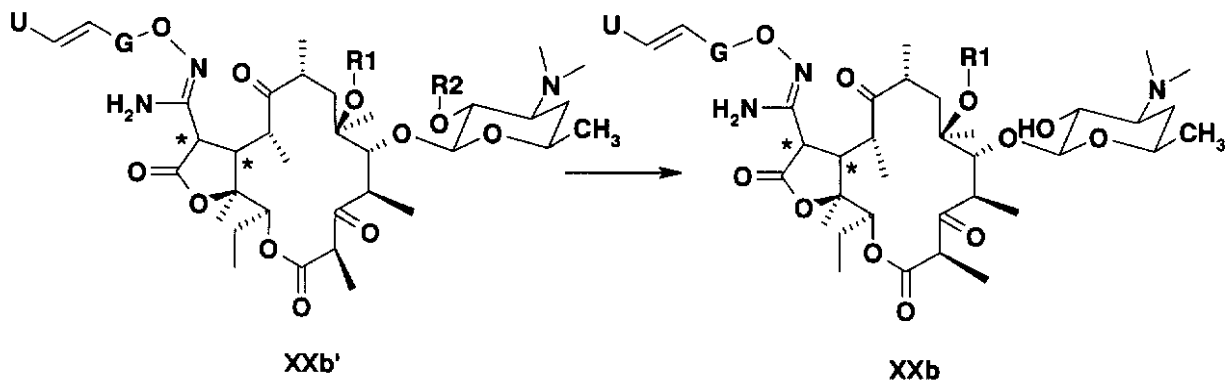
【化 3 3】



又は

ii) 3-ヒドロキシル誘導体XIXbを下記式XXb'の3-ケトンに変換する反応；

【化 3 4】

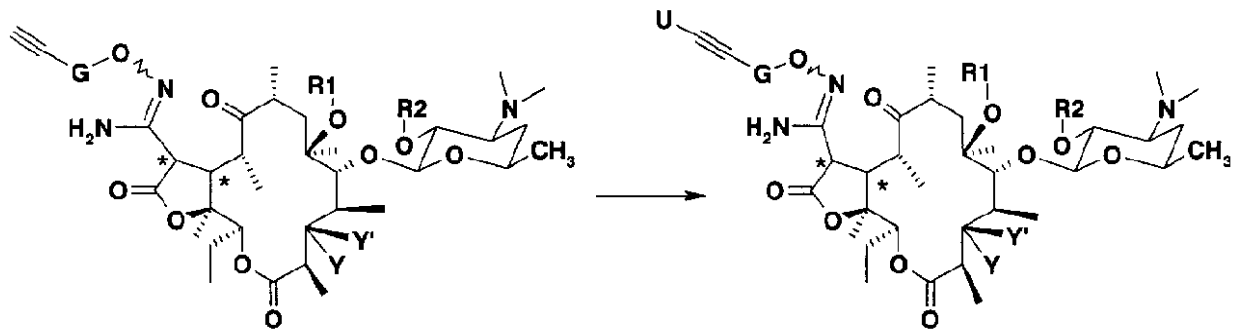


iii) 式XXb'のヒドロキシル保護基を脱保護して式XXbの対応ケトライドを得る反応の1以上に供する工程；

e) 菌頭カップリング反応条件下、適切なパラジウム触媒の存在下で下記式XXIa又はXXIbの化合物を適切なハロ-アリアル試薬で処理して式XXIIa又はXXIIbの対応化合物を得る工

程；

【化 3 5】



XXIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、R2、R2'がTESであり、
XXIbでは、Y'がH、YがOH、R2'がTESである

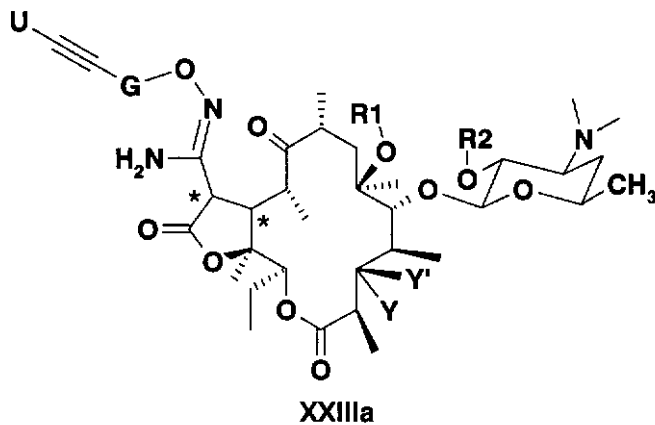
XXIIaでは、Y'がH、YがOクラジノース、
R2、R2'がTESであり、
XXIIbでは、Y'がH、YがOH、R2'が
TESである

(ここで、Gは $-(CH_2)_m-$ 、 $-A-(CH_2)_m-$ であり；Uは $-R_5$ 、 $-X-R_6$ であり、かつ*はキラル中心である)；

及び結果として生じた式XXIIa又はXXIIbの化合物を以下の反応：

i) ヒドロキシル保護基を脱保護して下記式XXIIIaの対応マクロライドを得る反応

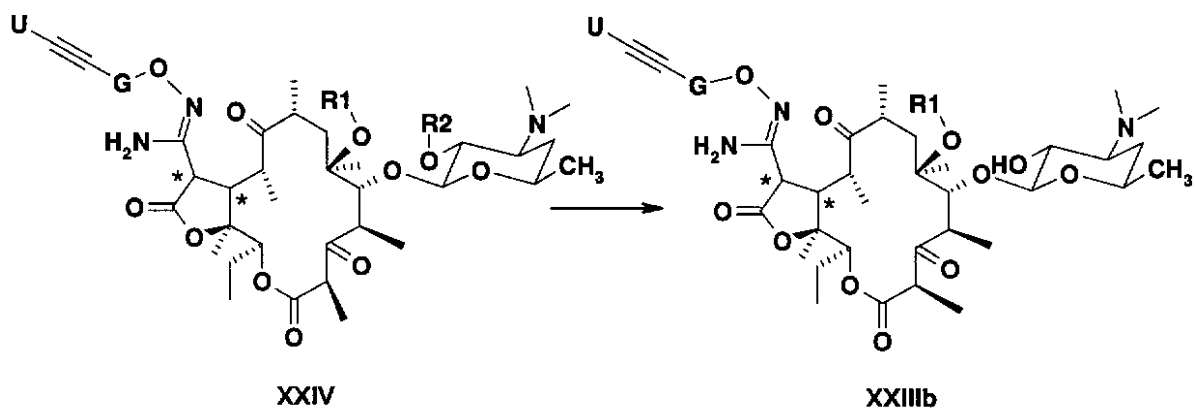
【化 3 6】



又は

ii) 式XXIIbの3-ヒドロキシル誘導体を下記式XXIVの3-ケトン誘導体に変換する反応

【化 3 7】



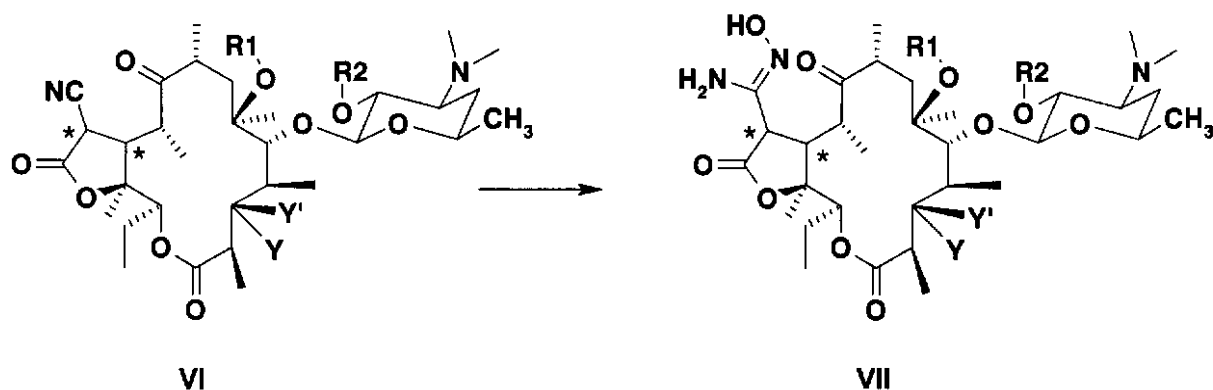
iii) 式XXIVのヒドロキシル保護基を脱保護して式XXIIIbの対応ケトライドを得る反応の1以上に供する工程；

f) 前記いずれかの工程で得られた化合物を水素化して対応する飽和化合物を得る、任意的な工程。

【請求項 29】

式VIIの化合物の調製方法が、適切な溶媒中、下記式VIの化合物をヒドロキシルアミンで処理する工程

【化 38】



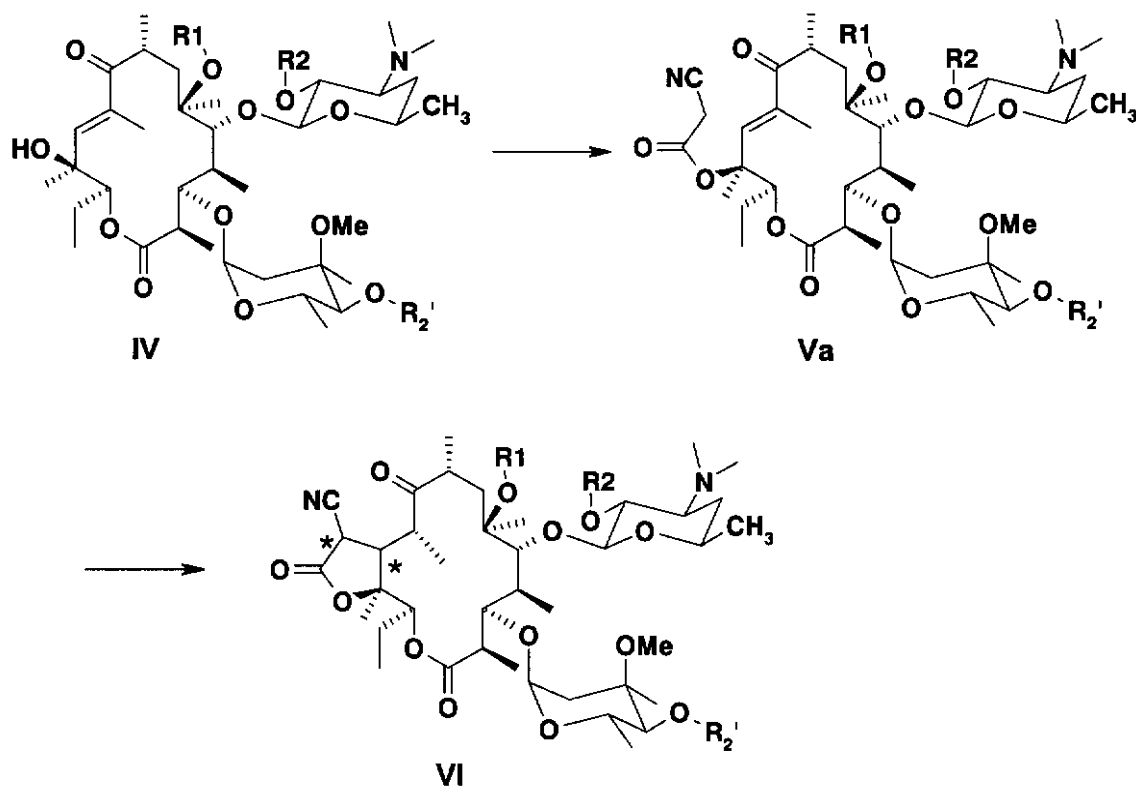
(式中、 R_1 、 R_2 、 Y 、 Y' は、請求項1の定義どおり)
を含む、請求項28の方法。

【請求項 30】

式VIの化合物の調製方法が、以下の工程：

- a) 塩基の存在下で下記式IVの化合物をシアノ酢酸で処理して式Vaの化合物を得る工程；
b) 式Vaの化合物を塩基で処理して下記式VIの化合物を得る工程

【化 39】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_2' は、請求項1の定義どおり)
を含む、請求項29の方法。