

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5253401号
(P5253401)

(45) 発行日 平成25年7月31日 (2013. 7. 31)

(24) 登録日 平成25年4月26日 (2013. 4. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04 C S P

C O 7 D 417/04 (2006. 01)

C O 7 D 417/04

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 O 5

A 6 1 P 5/14 (2006. 01)

A 6 1 P 5/14

請求項の数 20 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-527264 (P2009-527264)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月6日 (2007. 9. 6)
 (65) 公表番号 特表2010-502695 (P2010-502695A)
 (43) 公表日 平成22年1月28日 (2010. 1. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2007/053594
 (87) 国際公開番号 W02008/029371
 (87) 国際公開日 平成20年3月13日 (2008. 3. 13)
 審査請求日 平成22年8月12日 (2010. 8. 12)
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2006/053147
 (32) 優先日 平成18年9月7日 (2006. 9. 7)
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)

(73) 特許権者 500226786
 アクテリオン ファーマシューティカルズ
 リミテッド
 Actelion Pharmaceuticals Ltd
 スイス連邦共和国 シーエッチー 4 1 2 3
 アルシュビル ゲベルビーストラッセ
 1 6
 Gewerbestrass 16, CH
 -4123 Allschwil, Swi
 tzerland
 (74) 代理人 100090398
 弁理士 大淵 美千栄
 (74) 代理人 100090387
 弁理士 布施 行夫

最終頁に続く

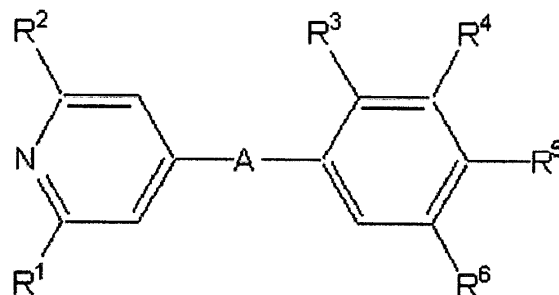
(54) 【発明の名称】 免疫調節薬としてのピリジン-4-イル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、およびこのような化合物の塩：

【化 1】

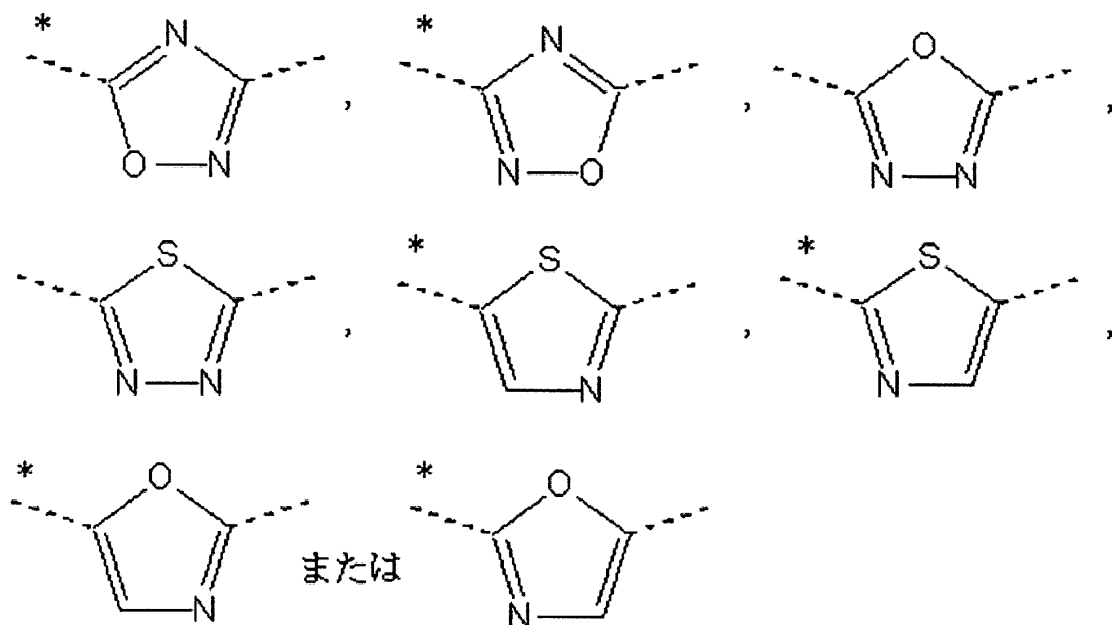


式 (I)

式中

A は

【化 2】



10

(アスタリスクは式 (I) のピリジン基に結合される結合を表す。) を表し；

R^1 は C_{1-4} アルキルまたはクロロを表し；

20

R^2 は、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し；

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンを表し；

R^4 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシを表し；

R^5 は、2, 3-ジヒドロキシプロピル、ジ- (ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルキル、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{53}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$ 、 $-CONHR^{51}$ 、1- (3-カルボキシーアゼチジニル) -2-アセチル、1- (2-カルボキシーピロリジニル) -2-アセチル、1- (3-カルボキシーピロリジニル) -2-アセチル、1- (3-カルボキシーアゼチジニル) -3-プロピオニル、1- (2-カルボキシーピロリジニル) -3-プロピオニル、1- (3-カルボキシーピロリジニル) -3-プロピオニル、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ- (ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルコキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$ 、2- [(アゼチジン-3-カルボン酸) -1-イル] -エトキシ、2- [(アゼチジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル) -1-イル] -エトキシ、2- [(ピロリジン-3-カルボン酸) -1-イル] -エトキシ、2- [(ピロリジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル) -1-イル] -エトキシ、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、3- [(アゼチジン-3-カルボン酸) -1-イル] -2-ヒドロキシプロポキシ、3- [(アゼチジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル) -1-イル] -2-ヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3- [(ピロリジン-3-カルボン酸) -1-イル] -プロポキシ、2-ヒドロキシ-3- [(ピロリジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル) -1-イル] -プロポキシ、2-ヒドロキシ-3- [(ピロリジン-2-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル) -1-イル] -プロポキシ、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{53}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ を表し；

30

40

50

R^{51} は、水素、 C_{1-3} アルキル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、カルボキシメチル、1-(C_{1-5} -アルキルカルボキシ)メチル、2-カルボキシエチルまたは2-(C_{1-5} -アルキルカルボキシ)エチルを表し；

R^{52} は、水素、メチルまたはエチルを表し；

R^{53} は、 C_{1-3} -アルキル、メチルアミノ、エチルアミノまたはジメチルアミノを表し；

R^{54} は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、アミノエチル、2-メチルアミノ-エチルまたは2-ジメチルアミノ-エチルを表し；

k は、1、2または3の整数を表し；

m は、1または2の整数を表し；

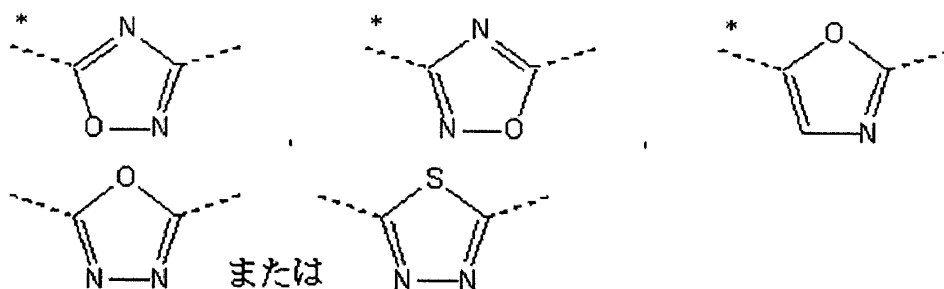
n は、0、1または2を表し；そして

R_6 は、水素、 C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを表す。

【請求項2】

Aが、

【化4】

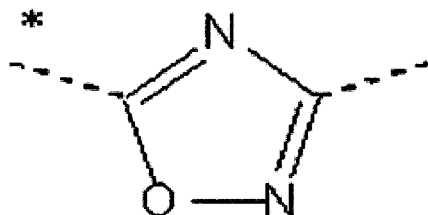


(アスタリスクは式(I)のピリジン基に結合される結合を表す。)を表す、請求項1に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項3】

Aが、

【化5】



(アスタリスクは式(I)のピリジン基に結合される結合を表す。)を表す、請求項1に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項4】

R^1 が C_{1-4} アルキルを表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項5】

R^1 がメチルまたはエチルを表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項6】

R^1 がメチルを表す、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項7】

R^2 が C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルコキシまたはシクロペンチルを表す、請求項1～

10

20

30

40

50

6 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項 8】

R^2 が C_{2-5} アルキルを表す、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項 9】

R^2 がエチル、 n -プロピル、イソプロピル、イソブチルまたは 3-ペンチルを表す、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項 10】

R^3 、 R^4 および R^6 が水素以外の基を表す、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

10

【請求項 11】

R^3 が水素を表す、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項 12】

R^3 が水素を表し、 R^4 が C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシを表し、 R^6 が C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを表す、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項 13】

R^3 が水素を表し、 R^4 が C_{1-3} アルキルまたはメトキシを表し、 R^6 がメチル、エチルまたはクロロを表す、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

20

【請求項 14】

R^5 が、2, 3-ジヒドロキシプロピル、ジ- (ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルキル、 $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{53}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$ 、 $-CONHR^{51}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ- (ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルコキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2R^{53}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ を表す、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

30

【請求項 15】

R^5 が、2, 3-ジヒドロキシプロピル、 $-CH_2-(CH_2)_k-NR^{51}R^{52}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$ 、 $-CONHR^{51}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ- (ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル) - C_{1-4} アルコキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ または $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ を表す、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

40

【請求項 16】

R^5 が、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ、2, 3-ジヒドロキシプロポキシまたは $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ を表す、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびこのような化合物の塩。

【請求項 17】

50

以下からなる群より選択される請求項1に記載の化合物：

N- (3- {4- [5- (2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - 2-ヒドロキシ-プロピル) - 2-ヒドロキシ-アセタミド、

3- {4- [5- (2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

N- (3- {4- [5- (2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - 2-ヒドロキシ-プロピル) - 2-ヒドロキシ-アセタミド、

3- {4- [5- (2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

3- {4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキシ-3- {4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - プロピル) - アセタミド、

3- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノール、

(R) - 3- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

(S) - 3- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

2- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシメチル} - プロパン-1, 3-ジオール、

2- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - エタノール、

3- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - プロパン-1-オール、

N- (3- {2-エチル-4- [5- (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - 2-ヒドロキシ-プロピル) - 2-ヒドロキシ-アセタミド、

3- {4- [5- (2, 6-ジイソブチル-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

3- {4- [5- (2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、

N- (3- {4- [5- (2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチル-フェノキシ} - 2-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、
 3- {4- [5- (2-エトキシ-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2, 4]
 オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェノキシ} - プロパン-1, 2-
 ジオール、

3- {4- [5- (2-イソプロポキシ-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2,
 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェノキシ} - プロパン-1,
 2-ジオール、

2-ヒドロキシ-N- (2-ヒドロキシ-3- {4- [5- (2-イソプロポキシ-6-
 メチルピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-
 ジメチルフェノキシ} - プロピル) - アセタミド、

4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2, 4] オキサジ
 アゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェノール、

(R) - 3- {4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2,
 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェノキシ} - プロパン-1,
 2-ジオール、

(R) - 3- {2-クロロ-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル)
) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチルフェノキシ} - プロパ
 ン-1, 2-ジオール、

(S) - 3- {4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2,
 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェノキシ} - プロパン-1
 , 2-ジオール、

(S) - 3- {2-クロロ-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル)
) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチルフェノキシ} - プロパ
 ン-1, 2-ジオール、

(S) - 3- {2-クロロ-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル)
) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メトキシフェノキシ} - プロ
 パン-1, 2-ジオール、

N- (3- {4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2,
 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2, 6-ジメチルフェノキシ} - 2-ヒドロキシ
 プロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- ((R) - 3- {2-エチル-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-
 イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチルフェノキシ} -
 2-ヒドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- ((S) - 3- {2-エチル-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-
 イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチルフェノキシ} -
 2-ヒドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- (3- {4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル) - [1, 2,
 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチル-6-プロピルフェノキシ} - 2-ヒ
 ドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- ((S) - 3- {4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル) - [1,
 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2-メチル-6-プロピルフェノキシ}
 - 2-ヒドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- ((R) - 3- {2-クロロ-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-
 イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチルフェノキシ} -
 2-ヒドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- ((S) - 3- {2-クロロ-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-
 イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メチルフェノキシ} -
 2-ヒドロキシプロピル) - 2-ヒドロキシアセタミド、

N- ((R) - 3- {2-クロロ-4- [5- (2-エチル-6-メチルピリジン-4-
 イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 6-メトキシフェノキシ}

10

20

30

40

50

50

N-((S)-3-{2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-2-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

N-((R)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-2-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

N-((S)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-2-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

2-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-エタノール、

10

((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

N-(3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

20

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

30

3-{2-ブロモ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

1-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プロパン-2-オール、

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

N-(3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

40

N-(3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノール、

((S)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

50

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-3-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-2-メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

(R)-3-{2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-5-イル)-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

(S)-3-{2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-5-イル)-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

2-ヒドロキシ-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,3,4}オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,3,4}オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド、

N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,3,4}オキサジアゾール-2-イル)-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,3,4}オキサジアゾール-2-イル)-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,3,4}オキサジアゾール-2-イル)-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,3,4}チアジアゾール-2-イル)-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド、

2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノール、

(R)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

(S)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

(R)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-1,2,4}オキサジアゾール-3-イル)-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール、

10

20

30

40

50

(S) - 3 - (4 - {5 - [2 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル} - 2 - メチル - 6 - プロピル - フェノキシ) - プロパン - 1, 2 - ジオール、

N - [(R) - 3 - (2 - エチル - 4 - {5 - [2 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - メチル - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

N - [(S) - 3 - (2 - エチル - 4 - {5 - [2 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル} - 6 - メチル - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

N - [(R) - 3 - (4 - {5 - [2 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル} - 2 - メチル - 6 - プロピル - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

N - [(S) - 3 - (4 - {5 - [2 - (1 - エチル - プロピル) - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル} - 2 - メチル - 6 - プロピル - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

3 - {4 - [5 - (2, 6 - ジエチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ} - プロパン - 1, 2 - ジオール、

3 - {4 - [5 - (2, 6 - ジエチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ} - プロパン - 1, 2 - ジオール、

N - ((S) - 3 - {4 - [5 - (2, 6 - ジエチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

N - (3 - {4 - [5 - (2 - エトキシ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

(R) - 3 - {2 - エチル - 4 - [5 - (2 - イソブチル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - メチル - フェノキシ} - プロパン - 1, 2 - ジオール、

(S) - 3 - {2 - エチル - 4 - [5 - (2 - イソブチル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - メチル - フェノキシ} - プロパン - 1, 2 - ジオール、

N - ((R) - 3 - {2 - エチル - 4 - [5 - (2 - イソブチル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - メチル - フェノキシ} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

N - ((S) - 3 - {2 - エチル - 4 - [5 - (2 - イソブチル - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 6 - メチル - フェノキシ} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

(R) - 3 - {4 - [5 - (2 - シクロペンチル - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ} - プロパン - 1, 2 - ジオール、

(S) - 3 - {4 - [5 - (2 - シクロペンチル - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ} - プロパン - 1, 2 - ジオール、

N - ((R) - 3 - {4 - [5 - (2 - シクロペンチル - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

N - ((S) - 3 - {4 - [5 - (2 - シクロペンチル - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル] - 2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ} - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - アセタミド、

10

20

30

40

50

ル) - [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル] - 2-エチル-6-メチル-フェノキシ} - 2-ヒドロキシ-プロピル) - 2-ヒドロキシ-アセタミドおよび

(S) - 3 - {2-エチル-4 - [5 - (2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル) - オキサゾール-2-イル] - 6-メチル-フェノキシ} - プロパン-1, 2-ジオール、並びにこれらの化合物の塩。

【請求項18】

有効成分として、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはこのような化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、循環リンパ球の数を減少させるために用いる、医薬組成物。

【請求項19】

有効成分として、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはこのような化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、移植された臓器に対する拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、乾癬性関節炎、甲状腺炎、ブドウ膜網膜炎を含む自己免疫症候群；アトピー性疾患；喘息；I型糖尿病；リウマチ熱、感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患；固形癌および腫瘍転移からなる群より選択される疾患もしくは障害の予防用または治療用の、医薬組成物。

【請求項20】

移植された臓器に対する拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、橋本甲状腺炎から選択される自己免疫症候群；アトピー性疾患からなる群より選択される疾患もしくは障害の予防用または治療用の、請求項19に記載された医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)のS1P1/EDG1受容体アゴニストおよび医薬組成物の製造における活性成分としてのこれらの使用に関する。また、本発明は、化合物の製造のための方法、式(I)の化合物を含む医薬組成物、並びに血管機能を改善する化合物としての、および免疫調節薬としての、単独またはその他の活性化合物もしくは療法と組み合わせたこれらの使用を含む関連した側面に関する。本発明のさらなる側面は、式(I)の化合物を製造するための中間体となる式(II)の新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒト免疫系は、感染または疾患を生じさせる外来微生物および物質から体を守るようにデザインされている。複雑な調節機構が、免疫応答が侵入する物質または生物体を標的とし、宿主を標的としないことを保証する。場合によっては、これらの制御メカニズムが制御されず、自己免疫応答を発症し得る。炎症反応が制御されない結果として、重篤な器官、細胞、組織または関節の損傷が生じる。また、現在の治療では、通常、全免疫系が抑制されて、体が感染に応答する能力が大きく損なわれてしまう。この種の典型的な薬物には、アザチオプリン、クロランブシル、シクロホスファミド、シクロスポリンまたはメトトレキサートを含む。炎症を減少させて、免疫応答を抑制する副腎皮質ステロイドは、長期治療に使用されると、副作用の原因となることがある。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、疼痛および炎症を減少させることができるが、しかし、これらは、かなりの副作用を示す。代替りの治療には、サイトカインシグナリングを活性化し、または遮断する薬剤を含む。

免疫調節特性をもち、免疫応答を損なうことなく、そして副作用が減少された、経口で有効な化合物は、制御されない炎症性疾患の現在の治療を大幅に向上させるであろう。

臓器移植の分野では、器官拒絶反応を防止するために宿主免疫応答を抑制しなければならない。臓器移植レシピエントは、彼らが免疫抑制剤を服用するときでも、いくらか拒絶反応を受けることがある。拒絶反応は、移植後の最初の数週に最も頻繁に生じるが、拒絶反

10

20

30

40

50

応の発症は、移植の何月もまたは何年後でさえも生じ得る。副作用を最小にすると共に、拒絶反応から最大限保護するために、3つまたは4つまでの薬物療法の組み合わせが一般に使用されている。移植臓器の拒絶反応を治療するために使用される現在の標準薬は、T型またはB型白血球の活性化における別々の細胞内経路を妨げる。このような薬物の例には、サイトカイン放出またはシグナリングを妨げるシクロスポリン、ダクリズマブ、バシリキシマブ、エベロリムスもしくはFK506；ヌクレオチド合成を阻害するアザチオプリンもしくはレフルノミド；または白血球分化の阻害剤である15-デオキシスベルグアリンがある。

広範な免疫抑制療法による有益な効果は、これらの効果に関連するが；しかし、これらの薬物により生じる全身的免疫抑制は、感染および悪性腫瘍に対する免疫系の防御を減弱させる。さらにまた、標準的な免疫抑制剤は、高投薬量で使用されることが多く、器官損傷を引き起こし、または促進し得る。

【発明の開示】

【0003】

本発明は、Gタンパク質結合受容体S1P1/EDG1のアゴニストであり、かつ循環および浸潤するTおよびBリンパ球の数を減少させることによりこれらの成熟、記憶または増殖に影響を及ぼさずに達成される強力かつ持続性の免疫抑制効果を有する式(I)の新規化合物を提供する。S1P1/EDG1アゴニズムの結果としての循環T/Bリンパ球の減少により、おそらくS1P1/EDG1活性化と関連した内皮細胞層機能の改善が観察されることと合わせて、このような化合物が、抑制されていない炎症性疾患を治療するために、および血管機能性を改善するために有用となる。

本発明の化合物は、単独で、またはT細胞活性化を阻害する標準薬と組み合わせて、標準的な免疫抑制療法と比較したときに感染の性向が減少した新たな免疫抑制療法を提供するために利用することができる。さらにまた、本発明の化合物は、投薬量を減少した従来の免疫抑制性療法と組み合わせて、一方では有効な免疫抑制活性を、一方では高用量の標準的な免疫抑制剤に付随した末端器官損傷の減少を提供するために使用することができる。S1P1/EDG1活性化と関連した内皮細胞層機能の改善の観察は、血管機能を改善するための化合物のさらなる利点をもたらす。

ヒトS1P1/EDG1受容体のためのヌクレオチド配列およびアミノ酸配列は、当技術分野において公知であり、たとえばHla, T., and Maciag, T. J. Biol Chem. 265 (1990), 9308-9313; 1991年10月17日に公開された国際公開公報第91/15583号; 1999年9月16日に公開された国際公開公報第99/46277号に発表されている。式(I)の化合物の能力および有効性は、EC₅₀値を決定するためのGTPγSアッセイ法を使用して、および経口投与後のラットにおける循環リンパ球を測定することによって、それぞれ評価される(実施例を参照されたい)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開公報第91/15583号

【特許文献2】国際公開公報第99/46277号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Hla, T., and Maciag, T. J. Biol Chem. 265 (1990) 上記及び下記において使用される一般的用語は、本開示の範囲内において、特に示さない限り、好ましくは以下の意味を有する。化合物、塩、医薬組成物、疾病等について複数形が使用される場合は、単数の化合物、塩等をも意味することが意図されている。式(I)の化合物に対する上記又は下記のいずれの言及も、適切かつ好都合のように、式(I)の化合物の塩、特に薬学的に許容される塩をも指すものと理解されるべきである。C1-5アルキルという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、1から5の炭素原子をもつ飽和した、分枝または直鎖状基を意味する。C1-5アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブ

10

20

30

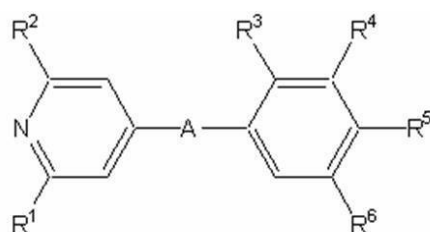
40

50

チル、イソ-ブチルおよびn-ペンチル、3-ペンチルおよびイソ-ペンチルである。C1-4アルキルという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、1から4の炭素原子をもつ飽和した、分枝または好ましくは直鎖状基を意味する。C1-4アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチルおよびイソ-ブチルである。C1-3アルキルという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、1から3の炭素原子をもつ飽和した、分枝または好ましくは直鎖状基を意味し、メチル、エチル、n-プロピルおよびイソ-プロピル基を含む；好ましくはメチルおよびエチルである。C2-5アルキルという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、2から5の炭素原子をもつ飽和した、分枝または好ましくは直鎖状基を意味する。C2-5アルキル基の例は、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、n-ペンチル、3-ペンチルおよびイソ-ペンチルである。C2-4アルキルという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、2から4の炭素原子をもつ飽和した、分枝または好ましくは直鎖状基を意味する。C2-4アルキル基の例は、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチルおよびイソ-ブチルである。C1-4アルコキシという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、RがC1-4アルキルであるR-O基を意味する。C1-4アルコキシ基の例は、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシおよびイソ-ブトキシである。C2-5アルコキシという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、RがC2-5アルキルであるR-O基を意味する。C2-5アルコキシ基の例は、エトキシ、プロポキシ、イソ-プロポキシ、イソ-ブトキシおよびイソ-ペントキシである。C1-3アルコキシという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、RがC1-3アルキルであるR-O基を意味する。C1-3アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソ-プロポキシである。C3-6シクロアルキルという用語は、単独で、またはその他の基と組み合わせて、3から6の炭素原子をもつ飽和炭素環を意味する。C3-6シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルである；好ましくはシクロペンチルである。ハロゲンという用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード、好ましくはフルオロまたはクロロを、最も好ましくはクロロを意味する。塩は、好ましくは式(I)の化合物の薬学的に許容される塩である。薬学的に許容される塩という用語は、無毒性の無機もしくは有機酸および/または塩基付加塩を意味する、文献：例えば"Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217。式(I)の化合物は、1または2以上の不斉炭素原子などの、1または2以上のキラルまたは不斉中心を含んでいてもよい。二重結合または環の置換基は、特に明記しない限り、cis- (=Z-)またはtrans (=E-)形態で存在してもよい。従って、式(I)の化合物は、立体異性体の混合物として、または好ましくは純粋な立体異性体として存在してもよい。立体異性体の混合物は当業者に知られた方法で分離してもよい。i) 第一の態様において、発明は、式(I)のピリジン化合物に関する：

【0006】

【化1】



式(I)

【0007】

式中

Aは^{*}-CONH-CH₂-、^{*}-CO-CH=CH-、^{*}-CO-CH₂CH₂-、

【0008】

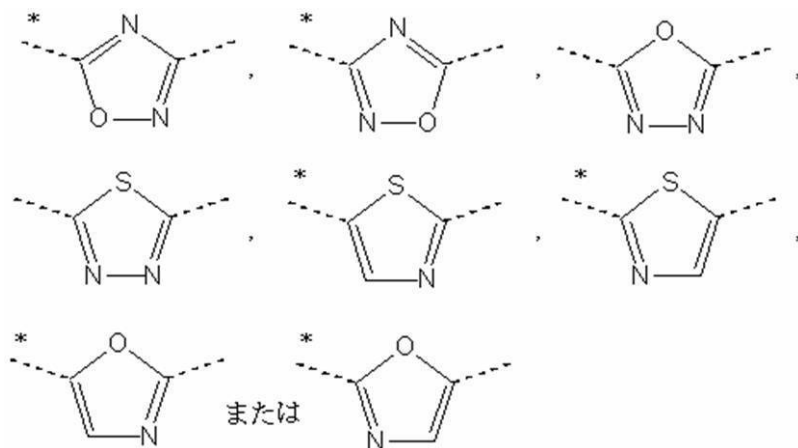
10

20

30

40

【化 2】



10

【0009】

(アスタリスクは式 (I) のピリジン基に結合される結合を表す。) を表し；

R^1 は C_{1-4} アルキルまたはクロロを表し；

R^2 は、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{3-6} シクロアルキルを表し；

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンを表し；

R^4 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシを表し；

20

R^5 は、2,3-ジヒドロキシプロピル、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルキル、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{CONHR}^{51}$ 、1-(3-カルボキシ-アゼチジニル)-2-アセチル、1-(2-カルボキシ-ピロリジニル)-2-アセチル、1-(3-カルボキシ-ピロリジニル)-2-アセチル、1-(3-カルボキシ-アゼチジニル)-3-プロピオニル、1-(2-カルボキシ-ピロリジニル)-3-プロピオニル、1-(3-カルボキシ-ピロリジニル)-3-プロピオニル、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルコキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、2-[(アゼチジン-3-カルボン酸)-1-イル]-エトキシ、2-[(アゼチジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル)-1-イル]-エトキシ、2-[(ピロリジン-3-カルボン酸)-1-イル]-エトキシ、2-[(ピロリジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル)-1-イル]-エトキシ、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、3-[(アゼチジン-3-カルボン酸)-1-イル]-2-ヒドロキシプロポキシ、3-[(アゼチジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル)-1-イル]-2-ヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-[(ピロリジン-3-カルボン酸)-1-イル]-プロポキシ、2-ヒドロキシ-3-[(ピロリジン-3-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル)-1-イル]-プロポキシ、2-ヒドロキシ-3-[(ピロリジン-2-カルボン酸)-1-イル]-プロポキシ、2-ヒドロキシ-3-[(ピロリジン-2-カルボン酸 C_{1-5} -アルキルエステル)-1-イル]-プロポキシ、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表し；

30

R^{51} は、水素、 C_{1-3} アルキル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、カルボキシメチル、1-(C_{1-5} -アルキルカルボキシ)メチル、2-カルボキシエチルまたは2-(C_{1-5} -アルキルカルボキシ)エチルを表し；

40

R^{52} は、水素、メチルまたはエチルを表し；

R^{53} は、 C_{1-3} -アルキル、メチルアミノ、エチルアミノまたはジメチルアミノを表し；

R^{54} は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、アミノエチル、2-メチルアミノ-エチルまたは2-ジメチルアミノ-エチルを表し；

k は、1、2または3の整数を表し；

m は、1または2の整数を表し；

n は、0、1または2を表し；そして

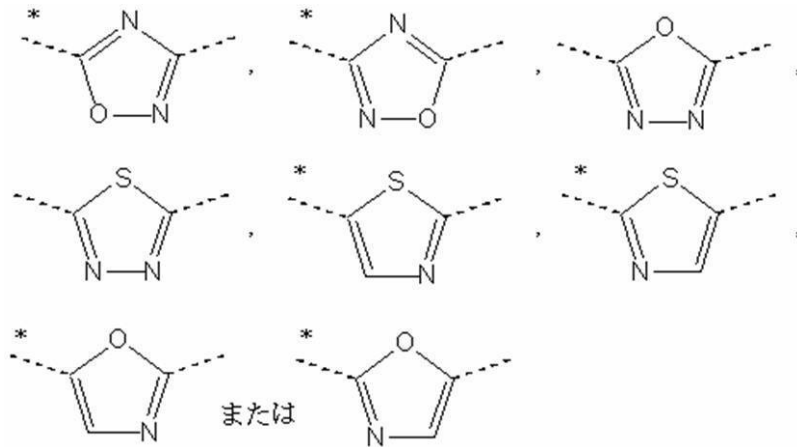
50

R⁶は、水素、C₁₋₄アルキルまたはハロゲンを表す。

ii) 本発明のもう一つの態様は、Aが、

【0010】

【化3】



10

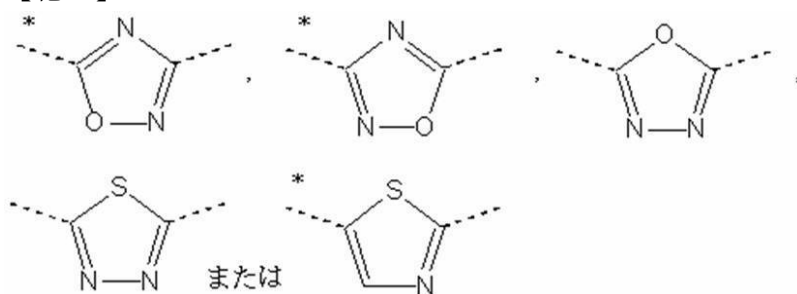
【0011】

(アスタリスクは式(I)のピリジン基に結合される結合を表す。)を表す、態様i)に記載のピリジン誘導体に関する。

iii) 本発明のもう一つの態様は、Aが、

【0012】

【化4】



20

30

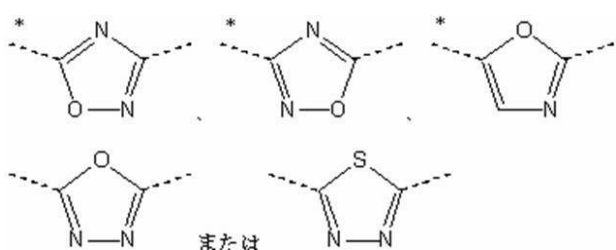
【0013】

(アスタリスクは式(I)のピリジン基に結合される結合を表す。)を表す、態様i)に記載のピリジン誘導体に関する。

iv) 本発明のもう一つの態様は、Aが、

【0014】

【化5】



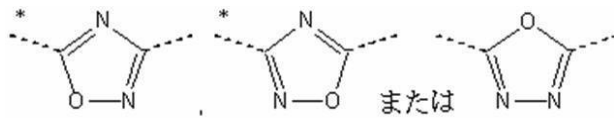
40

【0015】

(特にAが

【0016】

【化 6】



【 0 0 1 7】

を表す)

(アスタリスクは式 (I) のピリジン基に結合される結合を表す。) を表す、態様 i) に記載のピリジン誘導体に関する。

10

v) 本発明のもう一つの態様は、Aが、

【 0 0 1 8】

【化 7】



【 0 0 1 9】

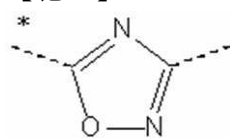
(アスタリスクは式 (I) のピリジン基に結合される結合を表す。) を表す、態様 i) に記載のピリジン誘導体に関する。

20

vi) 本発明のもう一つの態様は、Aが、

【 0 0 2 0】

【化 8】



【 0 0 2 1】

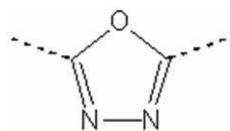
(アスタリスクは式 (I) のピリジン基に結合される結合を表す。) を表す、態様 i) に記載のピリジン誘導体に関する。

30

vii) 本発明のもう一つの態様は、Aが、

【 0 0 2 2】

【化 9】



【 0 0 2 3】

を表す、態様 i) に記載のピリジン誘導体に関する。

viii) 本発明のもう一つの態様は、 R^1 が C_{1-4} アルキルを表す、態様 i) からvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

ix) 本発明のもう一つの態様は、 R^1 がメチルまたはエチルを表す、態様 i) からvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

x) 本発明のもう一つの態様は、 R^1 がメチルを表す、態様 i) からvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xi) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 が C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルコキシまたはシクロペンチルを表す、態様 i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

40

50

xii) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 が C_{1-5} アルキルを表す、態様i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xiii) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 が C_{2-5} アルキル（特に C_{2-4} アルキル）を表す、態様i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xiv) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 がエチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチルまたは3-ペンチル（特にエチル、n-プロピル、イソプロピルまたはイソブチル）を表す、態様i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xv) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 がn-プロピルまたはイソブチルを表す、態様i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xvi) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 が C_{1-4} アルコキシを表す、態様i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xvii) 本発明のもう一つの態様は、 R^2 が C_{3-6} シクロアルキルを表す、態様i) からx)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xviii) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 、 R^4 および R^6 の少なくとも一つが水素以外の基を表す、態様i) からxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xix) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 がメチルまたはメトキシ（特にメトキシ）を表し、 R^4 および R^6 が水素を表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xx) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxi) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 が C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシを表し、 R^6 が C_{1-4} アルキルまたはハロゲンを表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxii) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 が C_{1-3} アルキルまたはメトキシを表し、 R^6 がメチル、エチルまたはクロロを表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxiii) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 がメチル、エチル、n-プロピルまたはメトキシ（特に、メチル、エチルまたはメトキシ）を表し、 R^6 がメチル、エチルまたはハロゲン（特にクロロ）を表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxiv) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 および R^6 がメチル基を表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxv) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 がメチル基を表し、 R^6 がエチル基を表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxvi) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 がメトキシ基を表し、 R^6 がクロロを表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxvii) 本発明のもう一つの態様は、 R^3 が水素を表し、 R^4 がメチル基を表し、 R^6 がクロロを表す、態様i) からxviii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxviii) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、親分子のフェニル環に直接結合した酸素原子を少なくとも1つ含む、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxix) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、2,3-ジヒドロキシプロピル、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルキル、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{CONHR}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルコキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表す、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

10

20

30

40

50

xxx) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、2,3-ジヒドロキシプロピル、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{CONH}\text{R}^{51}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルコキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ または $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表す（特に、 R^5 が、2,3-ジヒドロキシプロピル、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルコキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシ-3-メトキシ-プロポキシ、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ または $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表す）、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

10

xxxi) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルコキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ または $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表す、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxxii) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシまたは $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表す（特に、 R^5 が、2,3-ジヒドロキシプロポキシまたは $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表し、 R^{54} がヒドロキシメチルを表す）、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

20

xxxiii) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表し、上記式中、 R^{54} がヒドロキシメチルを表す、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

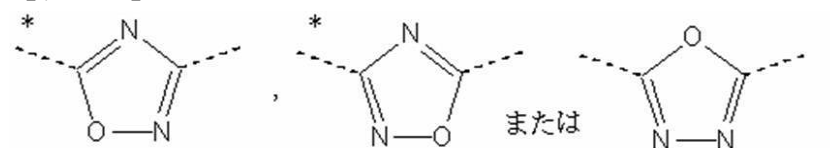
xxxiv) 本発明のもう一つの態様は、 R^5 が、2,3-ジヒドロキシプロポキシを表す、態様i) からxxvii)のいずれかに記載のピリジン誘導体に関する。

xxxv) 本発明のもう一つの態様は、

Aが

【0024】

【化10】



30

【0025】

（アスタリスクは式（I）のピリジン基に結合される結合を表す。）を表し；

R^1 が、メチル、エチルまたはクロロ（特にメチルまたはエチル）を表し；

R^2 が、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、3-ペンチル、シクロペンチルまたはイソプロポキシ（特にn-プロピルまたはイソブチル）を表し；

R^3 が、水素、メチルまたはメトキシ（特に水素またはメトキシ）を表し；

40

R^4 が、水素、メチル、エチル、n-プロピルまたはメトキシ（特に、水素、メチル、エチルまたはメトキシ）を表し；

R^5 が、3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロポキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシまたは $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ を表し；

R^{54} が、ヒドロキシメチル、メチルアミノメチルまたは2-メチルアミノ-エチルを表し；

R^6 が、水素、メチル、エチルまたはクロロを表し；

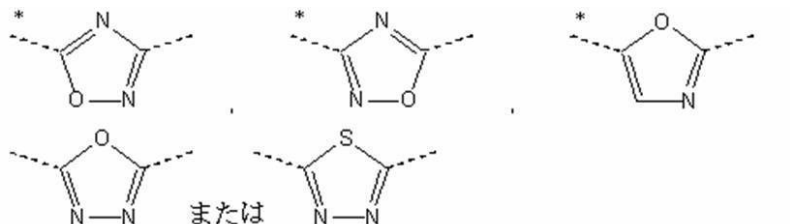
本態様において、1または2以上の置換基または基の意味は、態様v) からvii)、ix)、x)、xiv)、xv)、xviii)、xx)、xxiv)からxxvii)、およびxxxii)からxxxiv)のいずれかにおける当該置換基または基に対して与えられた意味によって置き換えられてもよい、態様i) に記載のピリジン誘導体に関する。

50

xxxvi) 本発明のもう一つの態様は、
Aが

【0026】

【化11】



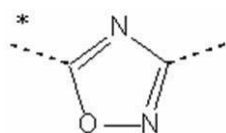
10

【0027】

を表し（特にAが

【0028】

【化12】



20

【0029】

を表し）（アスタリスクは式（I）のピリジン基に結合される結合を表す。）；

R^1 が、 C_{1-4} アルキルまたはクロロを表し；

R^2 が、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{3-6} アルキル（特に C_{1-5} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ）を表し；

R^3 が、水素を表し；

R^4 が、 C_{1-4} アルキルを表し；

R^5 が、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{2-5} アルコキシ、ジ-(ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル)- C_{1-4} アルコキシ、2,3-ジヒドロキシプロポキシ、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ または $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ を表し；

30

R^{51} が、水素または C_{1-3} アルキルを表し；

R^{52} が、水素またはメチルを表し；

R^{54} が、ヒドロキシメチルまたはヒドロキシエチルを表し；

mが、1の整数を表し；

R^6 が、 C_{1-4} アルキルを表し；

本態様において、1または2以上の置換基または基の意味は、態様v)からxvii)、xxiv)、xxv)およびxxxii)からxxxiv)のいずれかにおける当該置換基または基に対して与えられた意味によって置き換えられてもよい、態様i)に記載のピリジン誘導体に関する。

xxxvii) 式（I）のピリジン化合物の例は：

N-(3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド； 40

3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール；

N-(3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド；

3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール；

3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール；

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1, 50

- 2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
 3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノール;
 (R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 2-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシメチル}-プロパン-1,3-ジオール;
 2-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-エタノール;
 3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1-オール;
 N-(3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 ;
 3-{4-[5-(2,6-ジイソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 N-(3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 3-{4-[5-(2-エトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 3-{4-[5-(2-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
 4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノール;
 (R)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (S)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 N-(3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 ;
 N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 ;

10

20

30

40

50

N-(3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-
 -メチル-6-プロピル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 N-((S)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イ
 ル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミ
 ド;
 N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド
 ;
 N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド 10
 ;
 N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミ
 ド;
 N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミ
 ド;
 N-(3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-
 -メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 N-((S)-3-{2-エチル-4-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ 20
 ール-5-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド
 ;
 N-((S)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イ
 ル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-
 3-イル]-フェノール;
 2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾ
 ール-3-イル]-フェノール;
 (R)-3-{2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジア
 ザール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール; 30
 (S)-3-{2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジア
 ザール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (R)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキ
 サジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (S)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキ
 サジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (R)-3-{2-クロロ-6-メトキシ-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オ
 キサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 (S)-3-{2-クロロ-6-メトキシ-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オ 40
 キサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
 N-(3-{2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジア
 ザール-3-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 N-((S)-3-{2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサ
 ジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
 N-((R)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オ
 キサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミ
 ド;
 N-((S)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オ
 キサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミ
 ド; 50

N-((R)-3-{2-クロロ-6-メトキシ-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2,6-ジメチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((R)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-エチル-6-メチル-4-[5-(2-メチル-6-プロピル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

10

2-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-エタノール;

(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-(3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

20

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

3-{2-ブロモ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

30

1-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プロパン-2-オール;

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

N-(3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-(3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

40

2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノール;

(S)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,

50

- 2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
- N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- (R)-3-{2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール; 10
- (S)-3-{2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- 2-ヒドロキシ-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
- 2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
- N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド; 20
- N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- 2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノール; 30
- (R)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;
- (S)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;
- (R)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;
- (S)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;
- N-[(R)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド; 40
- N-[(S)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-[(R)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-[(S)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド; 50

3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((S)-3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-(3-{4-[5-(2-エトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((R)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド; 及び

(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-オキサゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール

から選択される。

xxxviii) 式 (I) のピリジン化合物の別の態様例は:

N-((R)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((R)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(R)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

50

50

50

- ル-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-エタノール;
- (S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- 2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド; 10
- N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- (R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- (S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- (R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール; 20
- (S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- (R)-3-{2-ブロモ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- (S)-3-{2-ブロモ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;
- (R)-1-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プロパン-2-オール; 30
- (S)-1-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プロパン-2-オール;
- 2-ヒドロキシ-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
- 2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;
- N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド; 40
- N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;
- 2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3- 50

イル]-6-メトキシ-フェノール;

(S)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

2-ヒドロキシ-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

N-((R)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-{2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

2-ヒドロキシ-N-((R)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

2-ヒドロキシ-N-((S)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミド;

N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-クロロ-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メトキシ-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノール;

(R)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;

(R)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;

10

20

30

40

50

(S)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-プロパン-1,2-ジオール;

N-[(R)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-[(S)-3-(2-エチル-4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-6-メチル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-[(R)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド;

10

N-[(S)-3-(4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ)-2-ヒドロキシ-プロピル]-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(S)-3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

(R)-3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

20

(S)-3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((S)-3-{4-[5-(2,6-ジエチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((R)-3-{4-[5-(2-エトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{4-[5-(2-エトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

30

(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

(R)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

40

(S)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール;

N-((R)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド;

N-((S)-3-{4-[5-(2-シクロペンチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-エチル-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド; 及び

(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-オキサゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール

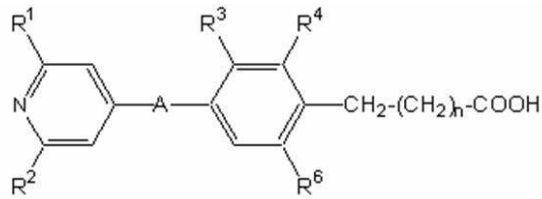
50

から選択される。

xxxix) 本発明のさらなる側面は、式 (II) の化合物に関する：

【0030】

【化13】



式 (II)

10

【0031】

式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶及びnは、請求項1に定義された意味を有する。

式 (I) の化合物およびこれらの薬学的に許容される塩は、医薬として、たとえば経腸または非経口投与のための医薬組成物の形態で 사용할ことができる。

医薬組成物の製造は、いずれの当業者によく知られた様式で（たとえばMark Gibson, Editor, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Scienceを参照されたい）、記述された式 (I) の化合物またはこれらの薬学的に許容される塩を、任意に、ガレノスの投与形態中に、適切な無毒の不活性な薬学的に許容される固体または液体の担体材料および必要に応じて、通常の薬学的アジュバントと共に、その他の治療的に有益な物質と組み合わせることによって遂行することができる。

20

式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、活性化された免疫系と関連する疾患もしくは障害の予防および／または治療のために有用である。

かかる疾患または障害は、移植された臓器、組織または細胞に対する拒絶反応；移植によってもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチを含む自己免疫性症候群；全身性エリテマトーデス；抗リン脂質抗体症候群；橋本甲状腺炎；リンパ球性甲状腺炎；多発性硬化症；重症筋無力症；I型糖尿病；ブドウ膜炎；上強膜炎；強膜炎；川崎病、ブドウ膜網膜炎；後部ブドウ膜炎；ベーチェット病関連ブドウ膜炎；ブドウ膜髄膜炎症候群；アレルギー性脳脊髄炎；慢性アレルギー性血管症；リウマチ熱、感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患；炎症性および過増殖性皮膚疾患；乾癬；乾癬性関節炎；アトピー性皮膚炎；ミオパシー；筋炎；骨髄炎；接触皮膚炎；湿疹性皮膚炎；脂漏性皮膚炎；扁平苔癬；天疱瘡；水疱性類天疱瘡；表皮水疱症；蕁麻疹；血管性浮腫；脈管炎；紅斑；皮膚好酸球増加；アクネ（瘡）；強皮症；円形脱毛症；角結膜炎；春季カタル性結膜炎；角膜炎；ヘルペス性角膜炎；角膜上皮性ジストロフィー；角膜白斑；眼部天疱瘡；モーレン潰瘍；潰瘍性角膜炎；強膜炎；グレーブス眼症；フォクト・小柳・原田症候群；類肉腫症；花粉アレルギー；可逆性閉塞性気道疾患；気管支喘息；アレルギー喘息；内因性喘息；外因性喘息；塵埃喘息；慢性または難治性喘息；遅発性喘息および気道過敏症；細気管支炎；気管支炎；子宮内膜症；睾丸炎；胃潰瘍；虚血性腸疾患；炎症性腸疾患；壊死性腸炎；熱傷関連腸病変；セリアック病；直腸炎；好酸球性胃腸炎；肥満細胞症；クローン病；潰瘍性大腸炎；虚血性疾患および血栓症により惹起された血管損傷；アテローム性動脈硬化症；脂肪心；心筋炎；心筋梗塞；大動脈症候群；ウイルス性疾患による悪液質；血管血栓症；偏頭痛；鼻炎；湿疹；間質性腎炎；IgA誘発腎障害；グッドパスチャー症候群；溶血性尿毒症症候群；糖尿病性腎障害；糸球体硬化；糸球体腎炎；尿細管間質性腎炎；間質性膀胱炎；多発筋炎；ギラン・バレー症候群；メニエール病；多発神経炎；多発性神経炎；脊髄炎；単神経炎；神経根障害；甲状腺機能亢進症；パセドウ病；甲状腺中毒症；真性赤血球系無形成症；再生不良性貧血；低形成貧血；特発性血小板減少性紫斑病；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性血小板減少症；顆粒球減少；悪性貧血；巨赤芽球性貧血；赤血球形成不全；骨粗しょう症；肺線維症；特発性間質性肺炎；皮膚筋炎；尋常性白斑；尋常性魚鱗癬；光

30

40

50

線過敏症；皮膚T細胞リンパ腫；結節性多発性動脈炎；ハンチントン舞踏病；シデナム舞踏病；心筋症；心筋炎；強皮症；ウェーゲナー肉芽腫；シェーグレン症候群；脂肪過多；好酸球性筋膜炎；歯肉、歯周靱帯、歯槽骨、セメント質の損傷・病変；若はげまたは老年性脱毛；筋ジストロフィー；膿皮症；セザリー症候群；下垂体炎；慢性副腎機能不全；アジソン病；保存時に起る臓器の虚血・再灌流損傷；エンドトキシンショック；偽膜性結腸炎；薬物または放射線による結腸炎；虚血性急性腎不全；慢性腎不全；肺癌；リンパ起源の悪性腫瘍；急性または慢性リンパ球性白血病；リンパ腫；肺気腫；白内障；鉄沈着症；網膜色素変性；老年性黄斑変性；硝子体癍痕化；角膜アルカリ熱傷；紅斑性皮膚炎；水疱性皮膚炎；セメント皮膚炎；歯肉炎；歯周炎；敗血症；瘧疾；抹消動脈疾患；発癌；固形癌腫瘍；癌転移；高山病；自己免疫肝炎；原発性胆汁性肝硬変；硬化性胆道炎；部分肝切除；急性肝壊死；肝硬変；アルコール肝硬変；肝不全；劇症肝不全；遅発性肝不全；「慢性期急性」肝不全からなる群から選ばれるものである。

10

式(I)の化合物により治療および/または予防されるべき、好ましい疾患または障害は、腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、角膜および皮膚等の移植された臓器に対する拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病および潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患、乾癬、乾癬性関節炎、橋本甲状腺炎等の甲状腺炎、ブドウ膜網膜炎を含む自己免疫症候群；鼻炎、結膜炎、皮膚炎等のアトピー性疾患；喘息；I型糖尿病；リウマチ熱、感染後糸球体腎炎を含む感染後自己免疫疾患；固形癌および腫瘍転移からなる群から選ばれるものである。

20

式(I)の化合物により治療および/または予防されるべき、特に好ましい疾患または障害は、腎臓、肝臓、心臓および肺から選択される移植された臓器に対する拒絶反応；幹細胞移植によりもたらされる移植片対宿主病；関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病および橋本甲状腺炎から選択される自己免疫症候群；およびアトピー性皮膚炎からなる群から選ばれるものである。

本発明はまた、式(I)の化合物の薬学的に活性な量を患者に投与することを含む、本明細書において言及した疾患もしくは障害の予防または治療のための方法にも関する。

さらにまた、式(I)の化合物は、1つまたはいくつかの免疫調節薬と組み合わせて、本明細書において言及した疾患および障害の予防および/または治療のために有用である。本発明の好ましい態様によれば、前記薬剤は、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド、NSAID、細胞毒、接着分子阻害剤、サイトカイン、サイトカイン阻害剤、サイトカイン受容体アン

30

タゴニストおよび組換えサイトカイン受容体からなる群より選択される。また、本発明は、任意に1つまたはいくつかの免疫調節薬と組み合わせて使用するための、本明細書において言及した疾患および障害の予防または治療のための医薬組成物の製造のための、式(I)の化合物の使用に関する。

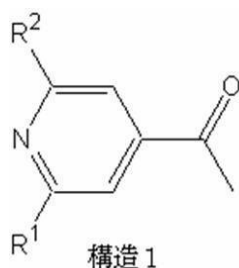
式(I)の化合物は、以下の方法によって、実施例に示された方法によって、または類似の方法によって製造することができる。最適反応条件は、使用する具体的反応物または溶媒によって変更してもよいが、このような条件は、当業者により、ルーチンの最適化手順によって決定することができる。

本発明の式(I)の化合物は、下記に概説した反応の一般的順序に従って製造することができる。式(I)の化合物を生じる合成の可能性のうちの少数のみを記述してある。

40

【0032】

【化14】



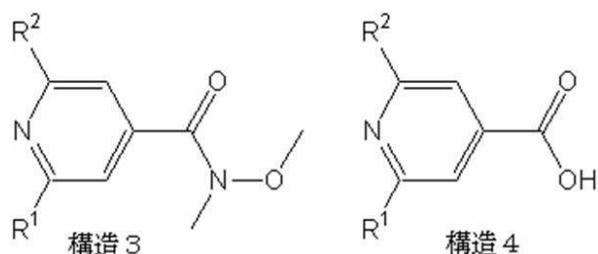
50

【0033】

Aが-CO-CH=CH-を表す場合には、式(I)の化合物は、構造1の化合物を、塩基または酸の存在下で、構造2の化合物と反応させることにより調製してもよい。残基 $R^3 \sim R^6$ に存在する官能基は、一時的に保護を必要としてもよく、または縮合反応に続くさらなる工程においてさらに導入してもよい。Aが-CO-CH₂CH₂-を表す式(I)の化合物は、Aが-CO-CH=CH-を表す式(I)の化合物を、EtOH、MeOH、THFなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で、Pd/C、Pt/C、PtO₂などの触媒の存在下で、水素と反応させることによって調製してもよい。

【0034】

【化15】



【0035】

構造1の化合物は、構造3の化合物をメチルグリニャール試薬と反応させることにより、または構造4の化合物を、エーテル、THF等の溶媒中で、-20と50℃の間の温度で、2当量のメチルリチウムで処理することにより調製してもよい。構造3のWeinrebアミド化合物は、EDC、DCCなどのカップリング試薬の存在下において、構造4の化合物を塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミンで処理することによって製造される。(M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, N-Mエトキシ N-mエチル amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung 339 (1997), 517-524; J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amide, Journal fuer Praktische Chemie(Weinheim, Germany) 342 (2000) 340-347; V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkylhydroxylamines in organic chemistry, Current Organic Chemistry 7(2003), 967-993)。

【0036】

【化16】



【0037】

Aが-CO-NH-CH₂-を表す式(I)の化合物は、EDC、DCC、TBTU、PyBOPなどのカップリング試薬を用いて、構造5の化合物を構造4とカップリングすることによって、または構造5の化合物を、構造4の化合物の対応する酸クロリドまたはブロミドとカップリングすることによって、製造してもよい。

5-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール誘導体を表す式(I)の化合物は、キシレン、トルエン、ベンゼン、ピリジン、DMF、THF、ジオキサン、DME、ジクロロメタン、酢酸、トリフルオロ酢酸などの溶媒中で、室温または高温にて、酸(たとえば、TFA、酢酸、HCl、その他)、塩基(たとえば、NaH、NaOAc、Na₂CO₃、K₂CO₃、NEt₃、その他)、テトラアルキルアンモニウム塩または水除去剤(たとえば、塩化オキサリル、カルボン酸無水物、

10

20

30

40

50

POCl₃、PCl₅、P₄O₁₀、モレキュラーシーブ、Burgess試薬、その他)等の添加剤の存在下または非存在下において、構造6の化合物を反応させることによって製造される(文献:たとえば、A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1441-1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyata, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. 47 (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Deprez, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, Synthetic Commun. 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, Inorganic Chemistry 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles 60 (2003), 2287-2292)。

10

【0038】

【化17】



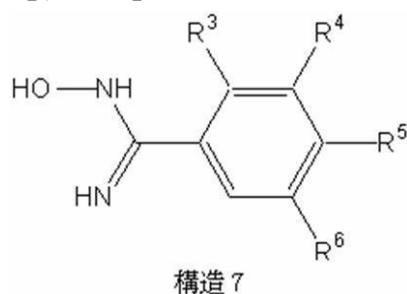
20

【0039】

構造6の化合物は、DMF、THF、DCMなどの溶媒中で、TBTU、DCC、EDC、HBTU、CDIなどの1つまたは複数のカップリング試薬の存在下または非存在下において、およびNEt₃、DIPEA、NaH、K₂CO₃などの塩基の存在下または非存在下において、構造4の化合物を構造7の化合物と反応させることによって製造してもよい(文献:たとえば、A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, J. Org. Chem. 68 (2003) 7316-7321; および前述の文献)。

【0040】

【化18】



30

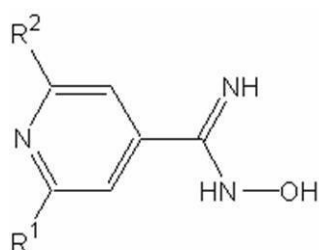
【0041】

3-ピリジン-4-イル-[1,2,4]オキサジアゾール誘導体を表す式(I)の化合物は、構造8の化合物を構造9の化合物と反応させ、続いて対応するヒドロキシアミジンエステル中間体の環化を行うことにより、同様の方法にて製造される。(文献:たとえば、C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278)。

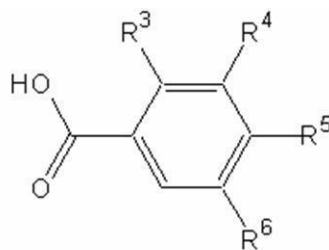
40

【0042】

【化 1 9】



構造 8



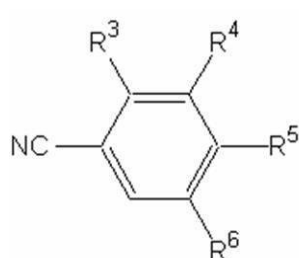
構造 9

【 0 0 4 3】

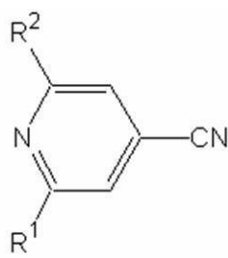
構造7および8の化合物は、MeOH、EtOH、ピリジンなどの溶媒中で、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、tert.ブチルカリウム、 NEt_3 、などの塩基の存在下または非存在下において、それぞれ構造10および11の化合物をヒドロキシルアミンまたはその塩の1つと反応させることによって製造してもよい（文献：たとえば、E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis2003, 899-905, 国際公開公報第 2004/035538号 (Merck & Co., Inc., USA)）。

【 0 0 4 4】

【化 2 0】



構造 1 0



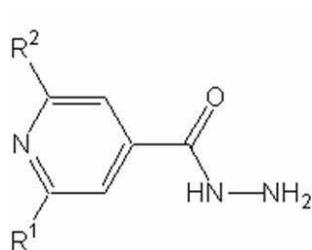
構造 1 1

【 0 0 4 5】

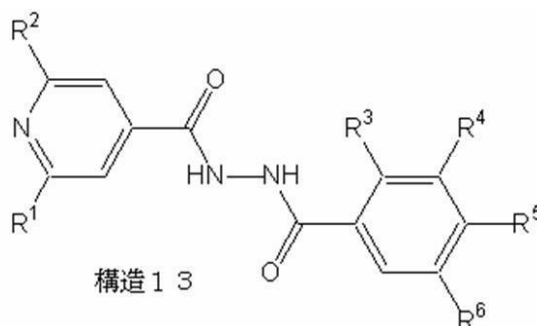
構造2、5、6、7、9および10の残基 $\text{R}^3 \sim \text{R}^6$ に存在する官能基の性質に応じて、これらの官能基には、一時的な保護が必要であってもよい。適切な保護基は、当業者に公知であり、たとえばアルコールを保護するためのベンジルまたはトリアルキルシリル基、ジオールを保護するためのケタールなどを含む。これらの保護基は、標準的な方法論に従って採用してもよい（たとえば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994）。あるいは、所望の残基 $\text{R}^3 \sim \text{R}^6$ 、特に R^5 は、それぞれ構造2、5、7、9または10の化合物の適切な前駆体を用いることにより、構造1、4、8および11のピリジン化合物の、構造2、5、7、9または10のフェニル誘導体とのカップリングに続く後半の工程で導入してもよい。構造2、5、7、9または10のフェニル化合物またはこれらの前駆体は、商業的に入手可能であるか、または当業者に公知の手順に従って製造される。

【 0 0 4 6】

【化 2 1】



構造 1 2



構造 1 3

【 0 0 4 7】

2-ピリジン-4-イル-[1,3,4]オキサジアゾールまたは2-ピリジン-4-イル-[1,3,4]チアジア

10

20

30

40

50

ゾール誘導体を表す式 (I) の化合物は、構造4の化合物を (TBTU、DCC、EDC、HBTU、PyBO P、CDIなどのカップリング試薬を用いて) ヒドラジンと反応させ、構造12の化合物を生成させることにより、同様に製造される。構造12の化合物は、構造9の化合物とカップリングされ、構造13の化合物を与える。構造13の化合物は、逆の反応順序に従うことにより、すなわち、最初に構造9の化合物をヒドラジンとカップリングさせ、続いて対応するヒドラジド中間体を構造4の化合物と反応させることにより製造することもできる。所望の2-ピリジン-4-イル-[1,3,4]オキサジアゾール誘導体を生成させるための構造13の化合物の脱水反応は、トルエン、MeCN、ジオキサン、THF、CHCl₃等の溶媒中で、マイクロ波照射の存在下または非存在下、20と120℃の間の温度で、構造13の化合物を、PPh₃、P₂O₅、Burgess試薬等と組み合わせてPOCl₃、CCl₄またはCBr₄等の試薬で処理することにより行われ

(文献：たとえば、M. A. Garcia, S. Martin-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, J. Med. Chem. 48(2005) 4068-4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278)。同様に、2-ピリジン-4-イル-[1,3,4]チアジアゾール誘導体は、構造13の化合物を、ピリジン、トルエン、THF、MeCN等の溶媒の存在下または非存在下、マイクロ波照射下または非照射下で、任意にP₂S₅と組み合わせて、Lawesson試薬にて高温で環化することにより得られる (文献：たとえば、A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, J. Org. Chem. 66 (2001) 7925-7929)。

10

【0048】

【化22】

20



【0049】

5-ピリジン-4-イル-オキサゾールまたは5-ピリジン-4-イル-チアゾール誘導体を表す式 (I) の化合物は、構造14の化合物を、トルエン、ベンゼン、ジオキサンまたはTHF等の溶媒中、20と120℃の間の温度で、PPh₃およびNEt₃、Burgess試薬、トリフルオロ酢酸無水物等と組み合わせてPOCl₃、PCl₅、I₂で処理するか、または上述のようにピリジン、トルエン、THF、MeCN等の溶媒の存在下または非存在下、マイクロ波照射下または非照射下で、任意にP₂S₅と組み合わせて、Lawesson試薬にて高温で処理することにより製造される (文献：たとえば、N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 14(2004) 1761-1764)。構造14の化合物は、構造15の化合物を構造9の化合物と反応させることにより製造される。構造15のアミノケトン

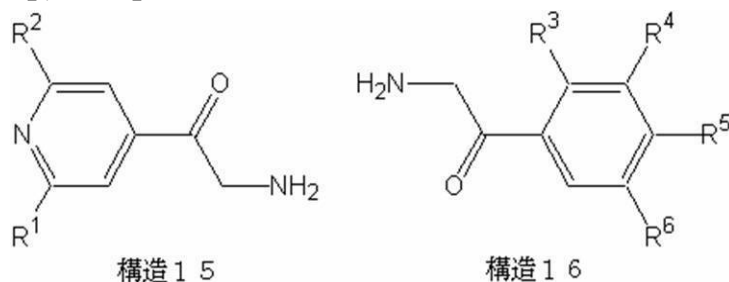
は、構造1の化合物から、文献 (たとえば、J. L. LaMattina, J. Heterocyclic Chem. 20(1983) 533-538; M. Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, Eur. J. Med. Chem. 15 (1980) 263-268) に記載された手順により製造することができる。2-ピリジン-4-イル-オキサゾールまたは2-ピリジン-4-イル-チアゾール誘導体を表す式 (I) の化合物は、構造16の化合物および構造4の化合物から同様の方法で製造される。

30

40

【0050】

【化 2 3】



【0051】

また、ピリジンまたはピリジン環と中央の 5 員芳香族複素環との間の結合は、パラジウムで触媒されたクロスカップリング反応を適用することによっても形成することができる。構造 4 の化合物を構造 11 の化合物に変換する方法、またはその逆を行う方法は、当業者に知られている。

構造 4 の化合物は、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸エステルを、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ の存在下、THF、ジオキサン、DMF、NMP など、またはこれらを組み合わせた溶媒中で、 -78 から 25°C の範囲の温度にて、アルキルグリニャール試薬と反応させることにより製造してもよい (Fuerstner の条件、文献：たとえば、A. Fuerstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause J. Am. Chem. Soc. 124(2002) 13856-13863; A. Fuerstner, A. Leitner Angew. Chem. 114(2002) 632-635)。反応条件は、2-クロロ-6-アルキル-イソニコチン酸エステルまたは 2,6-ジアルキル-イソニコチン酸エステルが主生成物として得られるように選択することができる。2,6-ジクロロ-イソニコチン酸エステル中の 2 つの塩素原子は、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸エステルを、当業者に知られている Suzuki のカップリング条件下で、適宜なアルケニルホウ素誘導体にて処理することにより、段階的にまたは 1 回の工程で、同一または異なっている 2 つの 1-アルケニル基によって置換されてもよい。得られる 2,6-ジアルケニル-イソニコチン酸エステルは、水素化により、対応する 2,6-ジアルキル-イソニコチン酸エステルとなる。加えて、Fuerstner と Suzuki の条件を連続的に採用する手順が想定できる。対応する 2-クロロ-6-アルコキシ-イソニコチン酸エステルまたは 2-アルコキシ-6-アルキル-イソニコチン酸エステルを供給するために、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸エステルまたは 2-クロロ-6-アルキル-イソニコチン酸エステルは、アルコールまたはアルコールトによって高温で処理されてもよい (文献：たとえば、N. Wild, U. Groth Eur. J. Org. Chem. 2003, 4445-4449)。最後に、エステル官能基の開裂により、構造 4 の化合物が得られる。

式 (I) の化合物がエナンチオマーの混合物の形態で得られる場合には常に、エナンチオマーは、当業者に知られた方法、例えばジアステレオマー塩の形成及び分離、または Regis Whelk-O1(R,R) ($10\ \mu\text{m}$) カラム、Daicel ChiralCel OD-H ($5-10\ \mu\text{m}$) カラム、または Daicel ChiralPak IA ($10\ \mu\text{m}$) もしくは AD-H ($5\ \mu\text{m}$) カラム等のキラル固定相上の HPLC、を用いて分離することができる。キラル HPLC の典型的な条件は、 0.8 から $150\ \text{mL/分}$ の流速における、溶出液 A (EtOH, NEt_3 、ジエチルアミン等のアミンの存在下または非存在下) および溶出液 B (ヘキサン) の無勾配混合物である。

【実施例】

【0052】

試験の部

I) 化学

以下の実施例は、本発明を例証するが、これらの範囲を全く限定しない。

すべての温度は、摂氏度で述べてある。化合物は、 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz) または $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz) によって (Varian Oxford; 化学シフトは、使用する溶媒と関連して、ppm で示してある; 多重度: s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項; p = 四重項、hex = 五重項、hept = 六重項、m = 多重項、br = 広域、結合定数は、Hz で示してある); LC-MS によって (HP 1100 Binary Pump および DAD を備えた Finnigan Navigator、カラム: $4.6 \times 50\ \text{mm}$ 、Zorbax SB-AQ、

10

20

30

40

50

5 μm 、120 Å、勾配：5～95%のMeCNの水溶液、1分、0.04%のトリフルオロ酢酸を含む、流速：4.5 mL/分)、 t_R は、分で示してある（* またはLC-MS*を付した保持時間は、基本条件、（すなわち13 mMの水酸化アンモニウムを含む水中のMeCNの勾配で溶出し、他は同一条件である。）にて行ったLCを意味する。）；TLCによって（MerckからのTLC-プレート、Silica gel 60 F₂₅₄）；または融点によって特徴付けてある。化合物は、調製用HPLCによって（カラム：X-terra RP18、50×19 mm、5 μm 、勾配：0.5%のギ酸を含む10～95%のMeCNの水溶液）またはMPLCによって（Labomatic MD-80-100ポンプ、Linear UVIS-201検出器、カラム：350×18 mm、Labogel-RP-18-5s-100、勾配：10%のMeOH水溶液～100%のMeOH）精製される。

略語（本明細書で使用したもの）

10

aq. 水溶液
atm 雰囲気
BSA ウシ血清アルブミン
Burgess試薬 メトキシカルボニルスルファモイルトリエチルアンモニウムヒドロキシド

CC カラムクロマトグラフィー
CDI カルボニルジイミダゾール
DCC ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM ジクロロメタン

DEAD ジエチル-ジアゾジカルボン酸
DIPEA Huening塩基、ジエチルイソプロピルアミン
DME 1,2-ジメトキシエタン
DMF ジメチルホルムアミド
DMSO ジメチルスルホキシド

20

dppf 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EA 酢酸エチル
EDC N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチル-カルボジイミド
エーテル ジエチルエーテル
EtOH エタノール

Fe(acac)₃ 鉄(III)アセチルアセトン - 錯体
h 時間

30

HBTU 0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム
ヘキサフルオロホスフェート

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

HV 高真空状態

Lawesson試薬 2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド

LC-MS 液体クロマトグラフィー-質量分析

MeCN アセトニトリル

40

MeOH メタノール

min 分

MPLC 中圧液体クロマトグラフィー

NaOAc 酢酸ナトリウム

NEt₃ トリエチルアミン

NMO N-メチル-モルホリン-N-オキシド

NMP 1-メチル-2-ピロリドン

OAc 酢酸

org. 有機

Ph フェニル

50

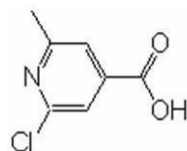
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム-ヘキサフルオロ-ホスファート	
prep.	調製用	
rac	ラセミ	
rt	室温	
sat.	飽和	
S1P	スフィンゴシン1-リン酸	
TBME	tert.-ブチルメチルエーテル	
TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,2,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩	10
tert.	第三級	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
t _R	保持時間	

中間体の製造

イソニコチン酸 1

【0053】

【化24】



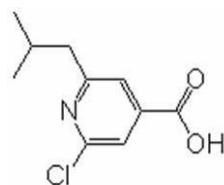
【0054】

2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 は、商業的に入手可能である。

イソニコチン酸2

【0055】

【化25】



【0056】

- a) 2,6-ジクロロイソニコチン酸(5.23 g、27.24 mmol)のトルエン(100 mL)懸濁液を80℃に加熱し、その後、ゆっくりとN,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert. ブチルアセタール (19.94 g、98.0 mmol)で処理する。混合物はわずかに黄色を帯び、そして澄んでくる。加熱と攪拌を3時間継続した後、溶液を室温に冷却し、エーテルで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液で洗浄する。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、溶媒を蒸発させ、ベージュ色の細かい針状に固体化する2,6-イソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(6.97 g)を得る。 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.60 (s, 6 H), 7.73 (s, 1 H)。
- b) 2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(1.74 g、 7.0 mmol)、Fe(acac)₃ (706 mg、 2.0 mmol)およびNMP(1.0 g、 10 mmol)のTHF(250 mL)溶液に、塩化マグネシウムイソブチル(1.15 g、9.8 mmol)のTHF溶液を、-77℃にて、ゆっくりと添加する。茶色の溶液は、懸濁し、黒色になる。攪拌を-72℃で1時間継続した後、室温に温める。混合物を再び-40℃に冷却した後、16時間攪拌する。反応を0.5N HCl(100 mL)水溶液で注意深くクエンチし、エーテルで希釈する。有機相を分離し、水相をエーテルでさらに5回抽出する。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物をシリカ

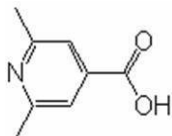
ゲル上のMPLCで精製し、2,6-ジ-イソブチルイソニコチン酸tert.-ブチルエステルを不純物として含む2-クロロ-6-イソブチルイソニコチン酸 tert.-ブチルエステルを、薄黄色の油状物質(1.70 g)として得る； LC-MS： $t_R = 1.12$ min、 $[M+1]^+ = 270.07$ 。

c) 2-クロロ-6-イソブチルイソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(1.70 g、6.3 mmol)の4N HCl、ジオキサン(50 mL)溶液を、60℃で30時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のMPLCで精製し(ヘプタン：EA 勾配)、2-クロロ-6-イソブチルイソニコチン酸 塩酸塩(0.81 g)を、ベージュ色の樹脂として得る； LC-MS： $t_R = 0.89$ min、 $[M+1]^+ = 214.02$ 。

イソニコチン酸 3

【0057】

【化26】



【0058】

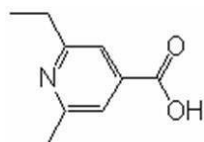
a) 2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 tert.-ブチル エステル(3.35 g、13.5 mmol)、Fe(aca c)₃ (512 mg、 1.45 mmol)およびNMP(1.58 g、 16.0 mmol)のTHF (400 mL)溶液に、ヨウ化マグネシウムメチル(11.67 g、 70.2 mmol)のTHF溶液を、-77℃にて、ゆっくりと添加する。褐色の溶液が緑灰色に変わる。約半量のグリニャール試薬を添加した後、暗褐色の懸濁液を室温に温め、30分攪拌し、その後再び-70℃に冷却する。残りの半量のグリニャール試薬を添加し、混合物が暗緑-褐色に変わり、混合物を室温に温め、16時間攪拌する。混合物を-50℃に冷却し、別量のグリニャール試薬(2.24 g、 13.5 mmol)を添加する。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した後、1N HCl(100 mL)水溶液で注意深く反応をクエンチし、エーテルで希釈する。有機相を分離し、水相をエーテルで抽出する。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物をシリカゲル上のMPLCで精製し、2,6-ジメチルイソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(2.37 g)を、薄黄色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.65$ min、 $[M+1]^+ = 208.29$ 。

b) 2,6-ジメチルイソニコチン酸 tert.-ブチル エステル(2.37 g、11.44 mmol)の5N HCl、イソプロパノール(40 mL)溶液を、80℃で3時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲル上のMPLCで精製し(ヘプタン：EA 勾配)、2,6-ジメチルイソニコチン酸 塩酸塩を、ベージュ色の樹脂として得る；¹H NMR (CD₃OD)： δ 8.16 (s, 2H), 2.84 (s, 6H)。

イソニコチン酸 4

【0059】

【化27】



【0060】

a) 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸(7.0 g、40.9 mmol)のトルエン(100 mL)溶液を80℃に加熱した後、N,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert. ブチルアセタール(21.2 g、104.3 mmol)でゆっくりと処理する。混合物が澄んでくる。加熱と攪拌を20時間継続した後、別量のN,N-ジメチルホルムアミド ジ-tert. ブチルアセタール(8.32 g、40.9 mmol)を添加する。攪拌を80℃で72時間継続する。反応混合物を室温に冷却し、エーテルで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液で洗浄する。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、溶媒を注意深く蒸発させる。生成した結晶物質を集め、冷ヘプタンで注意深く洗浄し、乾燥し、2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 tert.-ブチル エステル(6.29 g)を無色の細かい針状物質として

10

20

30

40

50

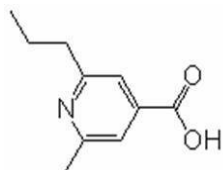
得る； LC-MS： $t_R = 1.01$ min, $[M+1]^+ = 228.11$ ； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

b) 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 tert.-ブチル エステル(2.95 g、13.0 mmol)、Fe(acac)₃(512 mg、1.45 mmol)およびNMP(1.58 g、16.0 mmol)のTHF(400 mL)赤色溶液に、臭化マグネシウムエチル(1.81 g、13.6 mmol)のTHF溶液を、-77℃にてゆっくり添加する。褐色の溶液が緑灰色に変わる。懸濁液を室温に温め、30分攪拌した後、黄色の溶液を再び-70℃に冷却し、別量のグリニャール試薬(1.38 g、10.4 mmol)を添加する。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した後、1N HCl(100 mL)水溶液で注意深く反応をクエンチし、エーテルで希釈する。有機相を分離し、水相をエーテルで抽出する。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物をシリカゲル上のMPLCで精製し、黄色の油状物質として得られる2-エチル-6-メチル-イソニコチン酸 tert.-ブチル エステルを、4N HCl、ジオキサン(50 mL)溶液に溶解する。溶液を50℃で16時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、2-エチル-6-メチルイソニコチン酸 塩酸塩をベージュ色の粉末として得る； LC-MS： $t_R = 0.28$ min, $[M+1]^+ = 166.25$ ； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 8.19 (s, 2H), 3.12 (q; J = 7.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

イソニコチン酸 5

【0061】

【化28】



【0062】

a) 2-クロロ-6-メチルイソニコチン酸(15.5 g、90.3 mmol、1当量)のEtOH(200 mL)溶液および数滴の濃硫酸を、75℃にて24時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をエチルアセテート(200 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(70 mL)および水(2x70 mL)で洗浄する。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させ、2-クロロ-6-メチルイソニコチン酸 エチルエステル(16.3 g)をピンク色の粉末として得る； LC-MS： $t_R = 0.92$ min, $[M+1]^+ = 200.17$ 。

b) 2-クロロ-6-メチルイソニコチン酸 エチルエステル(2.0 g、10.0 mmol)およびtrans-プロペニル ボロン酸(1.30 g、15.13 mmol)のDME(20 mL)溶液に、2M K₂CO₃ 水溶液(3 mL)を添加し、さらにPd(PPh₃)₄(150 mg、0.205 mmol)およびPPh₃ (265 mg、0.99 mmol)を添加する。混合物を100℃で15時間攪拌した後、室温に冷却し、エーテルで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液(2x30 mL)で洗浄する。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、ヘプタン：EA 4：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-プロペニル-6-メチルイソニコチン酸 エチル エステル(2.25 g)を無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.65$ min, $[M+1]^+ = 206.33$ 。

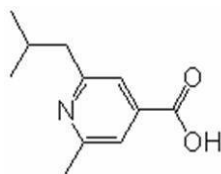
c) 2-プロペニル-6-メチルイソニコチン酸エチルエステル(2.25 g、10.9 mmol)をTHF(100 mL)に溶解し、Pd/C(300 mg、10% Pd)を添加し、混合物を1atmのH₂の下、室温で15時間攪拌する。触媒をろ過除去し、ろ液を蒸発させて、2-プロピル-6-メチルイソニコチン酸エチルエステル(2.30 g)を、無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.65$ min, $[M+1]^+ = 208.12$ 。

d) 2-プロピル-6-メチルイソニコチン酸エチルエステル(2.30 g、11.0 mmol)の、6N HCl水溶液(40 mL)中の溶液を、65℃で24時間攪拌した後、室温に冷却し、エーテル(2x50 mL)で抽出する。水相を蒸発させ、残渣をHVで乾燥し、2-プロピル-6-メチルイソニコチン酸 塩酸塩(2.0 g)を無色の固体として得る、LC-MS： $t_R = 0.44$ min； $[M+1]^+ = 180.09$ ； ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$)： δ 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

イソニコチン酸 6

【0063】

【化29】



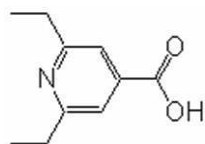
【0064】

- a) 2-クロロ-6-メチルイソニコチン酸エチルエステル(9.92 g、49.7 mmol)、2,4,6-トリ-(2-メチル-プロペニル)-シクロボロキサン ピリジン 錯体(13.0 g、49.7 mmol、F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67(2002) 4968-4971に記載された手順と同様に製造される。)およびPPh₃ (1.39 g、8.60 mmol)のDME(120 mL)溶液に、2M K₂CO₃(40 mL)水溶液を添加する。混合物を脱気し、N₂で還流後、Pd(PPh₃)₄(580 mg、0.793 mmol)を添加する。混合物を100℃で20時間攪拌した後、室温に冷却し、EAで希釈し、飽和NaHCO₃(2x200 mL)水溶液で洗浄する。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、ヘプタン：EA 15：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-メチル-6-(2-メチル-プロペニル)-イソニコチン酸エチルエステル(9.90 g)を黄色の油状物質として得る；LC-MS：t_R= 0.44 min, ¹H NMR (CDCl₃)：δ 1.43 (m, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 4.34-4.46 (m, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H)。
- b) 2-メチル-6-(2-メチル-プロペニル)-イソニコチン酸エチルエステル(9.90 g、45.2 mmol)をTHF(100 mL)およびMeOH(100 mL)に溶解し、Pd/C (800 mg、10% Pd)を添加し、混合物を1atmのH₂の下、室温で5時間攪拌する。触媒をろ過除去し、ろ液を蒸発させる。粗生成物を、ヘプタン：EA 1：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-メチル-6-(2-メチル-プロピル)-イソニコチン酸エチルエステル(9.78 g)を無色の油状物質として得る；LC-MS：t_R = 0.71 min。
- c) 2-メチル-6-(2-メチル-プロピル)-イソニコチン酸エチルエステル(9.78 g、45.1 mmol)の6N HCl(20 mL)水溶液中の溶液を、95℃で20時間攪拌した後、溶媒を蒸発させる。残渣をHVで乾燥し、2-メチル-6-(2-メチル-プロピル)-イソニコチン酸 塩酸塩(9.56 g)を、無色の固体として得る、LC-MS：t_R = 0.52 min。

イソニコチン酸 7

【0065】

【化30】



【0066】

- a) 2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(780 mg、3.14 mmol)および2,4,6-トリビニルシクロトリボロキサン ピリジン 錯体(640 mg、2.66 mmol、F. Kerins, D. F. O'Shea J. Org. Chem. 67(2002) 4968-4971に従って製造される。)のDME(12 mL)溶液に、2M K₂CO₃ (3 mL)水溶液を添加し、さらにPd(PPh₃)₄(30 mg、0.041 mmol)およびPPh₃ (50 mg、0.187 mmol)を添加する。混合物を100℃で15時間攪拌した後、室温に冷却し、エーテルで希釈し、1N NaOH 水溶液(3x30 mL)で洗浄する。水相をもう一度エーテルで抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、ヘプタン：EA 5：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2,6-ジビニル-イソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(703 mg)を、無色の油状物質として得る；LC-MS：t_R= 1.03 min, [M+1]⁺ = 232.01。
- b) 2,6-ジビニル-イソニコチン酸 tert.-ブチルエステル(703 mg、3.04 mmol)のMeOH(15 mL)溶液に、Pd/C (50 mg、10% Pd)を添加し、混合物を1atmのH₂の下、室温で15時間攪拌す

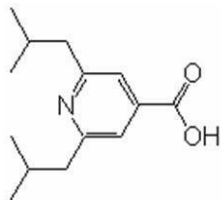
る。触媒をろ過除去し、ろ液を蒸発させる。残った残渣を、ヘプタン：EA 5：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2,6-ジエチル-イソニコチン酸 tert-ブチルエステル(635 mg)を、無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.05$ min, $[M+1]^+ = 236.13$ 。

c) 2,6-ジエチル-イソニコチン酸 tert-ブチル エステル(635 mg、2.70 mmol)の6N HCl (10 mL)水溶液を、95℃で15時間攪拌した後、溶媒を蒸発させる。残渣をHV下乾燥し、2,6-ジエチル-イソニコチン酸 塩酸塩(523 mg)を、無色の固体として得る、LC-MS： $t_R = 0.42$ min, $[M+1]^+ = 180.31$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 7.95 (s, 2H), 3.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H)。

イソニコチン酸 8

【0067】

【化31】



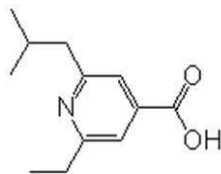
【0068】

2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 tert.-ブチルエステルおよび2,4,6-トリ-(2-メチル-プロペニル)-シクロボロキサン ピリジン 錯体から、イソニコチン酸 7と同様に、2,6-ジイソブチル-イソニコチン酸 塩酸塩を製造する； LC-MS： $t_R = 0.68$ min； $[M+1]^+ = 236.40$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 7.90 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.10 (hept, $J = 6.8$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

イソニコチン酸 9

【0069】

【化32】



【0070】

a) 2,6-ジクロロ-イソニコチン酸 tert.-ブチル エステル(500 mg、2.02 mmol)および2,4,6-トリビニルシクロトリボロキサン ピリジン 錯体(170 mg、0.706 mmol)のDME(12 mL)溶液に、2M K_2CO_3 (3 mL)水溶液を添加し、さらにPd(PPh_3)₄(30 mg、0.041 mmol)および PPh_3 (50 mg、0.187 mmol)を添加する。混合物を45℃で15時間攪拌した後、2,4,6-トリ-(2-メチル-プロペニル)-シクロボロキサン ピリジン 錯体(594 mg、1.83 mmol)を混合物に添加し、攪拌を100℃で15時間継続する。混合物を室温に冷却し、1N NaOH水溶液で希釈し、エーテルで2回抽出する。有機抽出物を1N NaOH水溶液(2x30 mL)および塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。残った残渣を、ヘプタン：EA 5：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2,6-ジ-(2-メチル-プロペニル)-イソニコチン酸 tert.-ブチル エステルを不純物として含む、2-(2-メチル-プロペニル)-6-ビニル-イソニコチン酸 tert-ブチル エステル(780 mg)を、無色の油状物質として得る；LC-MS： $t_R = 1.01$ min, $[M+1]^+ = 260.14$ 。

b) 上記の2-(2-メチル-プロペニル)-6-ビニル-イソニコチン酸 tert-ブチル エステル(44 mg、1.71 mmol)のMeOH (15 mL)溶液に、Pd/C (50 mg、10% Pd)を添加し、混合物を、1atmの H_2 の下、室温で15時間攪拌する。触媒をろ過除去し、ろ液を蒸発させる。残った残渣を、ヘプタン：EA 5：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-エチル-6-イソブチル-イソニコチン酸 tert-ブチル エステル(391 mg)を、無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.15$ min, $[M+1]^+ = 264.11$ 。

10

20

30

40

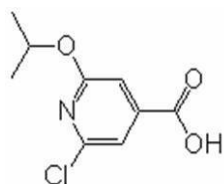
50

c) 2-エチル-6-イソブチル-イソニコチン酸 tert-ブチル エステル(391 mg、1.49 mmol)の6N HCl (15 mL)水溶液中の溶液を、65℃で2日攪拌した後、溶媒を蒸発させる。残渣をH V下乾燥し、2-エチル-6-イソブチル-イソニコチン酸 塩酸塩(334 mg)を、無色の固体として得る、LC-MS: $t_R = 0.58 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 208.04$ 。

イソニコチン酸 10

【0071】

【化33】



10

【0072】

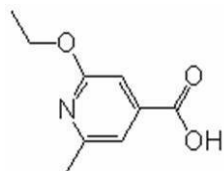
tert.ブチルカリウム(3.72 g、33.1 mmol)のイソプロパノール(20 mL)溶液に、2,6-ジクロロ-イソニコチン酸を添加する。澄んだ無色の溶液を、80℃で24時間攪拌する。混合物を室温に冷却し、1N HCl水溶液で希釈し、エーテル(6x50 mL)で抽出する。有機抽出物を合わせ、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。残渣をMeOH中に懸濁させ、ろ過し、ろ液を蒸発させ、2-クロロ-6-イソプロポキシ-イソニコチン酸(380 mg)を、ベージュ色の固体として得る、LC-MS: $t_R = 0.92 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 215.89$ 。

イソニコチン酸 11

20

【0073】

【化34】



【0074】

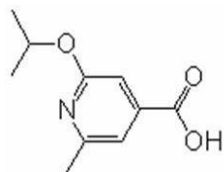
tert.ブチルカリウム(1.99 g、17.7 mmol)のEtOH (25 mL)溶液に、2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸を添加する。反応混合物を、90℃で7日間攪拌する。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、エーテル(3x50 mL)で抽出する。水相を、1N HCl水溶液を添加することにより酸性化した後、エーテル(3x30 mL)で、さらに3回抽出する。有機抽出物を合わせ、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン:EA 1:1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-エトキシ-6-メチル-イソニコチン酸(237 mg)を白色粉末として得る、LC-MS: $t_R = 0.60 \text{ min}$; $[M+1]^+ = 182.24$; ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.27 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

30

イソニコチン酸 12

【0075】

【化35】



40

【0076】

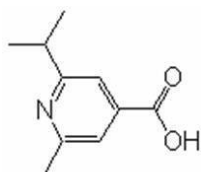
2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸から、イソプロパノールを溶媒として用いて、イソニコチン酸11と同様に、2-イソプロポキシ-6-メチル-イソニコチン酸を製造する; LC-MS: $t_R = 0.70 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 196.04$ 。

イソニコチン酸 13

50

【0077】

【化36】



【0078】

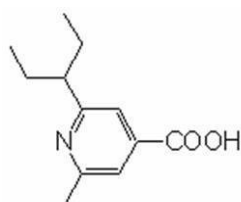
2,4,6-トリイソプロペニル-シクロトリボロキサンを用いて、2-メチル-6-(2-メチル-プロピル)-イソニコチン酸と同様に、表題化合物を製造する； LC-MS： $t_R = 0.23 \text{ min}$ ； $[M+1]^+ = 180.44$ 。

10

イソニコチン酸 14

【0079】

【化37】



20

【0080】

a) 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸(20.0 g、117 mmol) のイソプロパノール(80 mL)溶液に、 H_2SO_4 (5 mL)を滴下する。混合物は温かくなる(40℃)。混合物を室温で24時間、それから90℃で28時間攪拌した後、溶媒を真空除去する。残渣をエーテル(200 mL)に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(3x50 mL)で洗浄し、続いて塩水(3x50 mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 イソプロピルエステル(21.0 g)を、徐々に結晶化する無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.97 \text{ min}$ ， $[M+1]^+ = 214.05$ 。

b) 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸イソプロピルエステル(2.0 g、9.36 mmol)のジオキサン(75 mL)溶液を脱気し、アルゴン下に置いた後、 $Pd(dppf)$ (229 mg、0.281 mmol)を添加する。臭化亜鉛1-エチル-プロピルのTHF (46.8 mL、23.4 mmol)中0.5M溶液を、室温下、混合物に滴下する。混合物を、80℃で16時間攪拌した後、氷冷水(200 mL)を添加することにより、反応をクエンチする。沈殿が生じ、混合物をEA (200 mL)で希釈し、セライトでろ過する。ろ液を別の漏斗に移す。有機相を集め、水相をEA (120 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン：EA 9：1から4：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-イソニコチン酸 イソプロピルエステル(1.6 g)を、黄色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.79 \text{ min}$ ， $[M+1]^+ = 250.14$ ； $^1H \text{ NMR}$ (D_6 -DMSO)： δ 0.70 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 6 H), 1.33 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 6 H), 1.58-1.70 (m, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 2.55-2.63 (m, 1 H), 5.15 (hept, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 7.39 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H)。

30

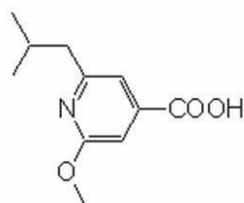
40

c) 2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-イソニコチン酸 イソプロピルエステル(1.54 g、6.18 mmol)の25% HCl(60 mL)水溶液中の溶液を、65℃で16時間攪拌する。溶媒を真空除去し、残渣をジオキサンに溶解し、再び濃縮して、2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-イソニコチン酸 塩酸塩(1.70 g)を、茶色がかった固体として得る； LC-MS： $t_R = 0.62 \text{ min}$ ， $[M+1]^+ = 208.52$ 。

イソニコチン酸 15

【0081】

【化 3 8】

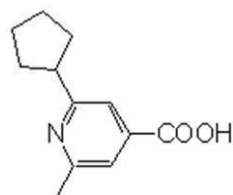


【0082】

- a) 2-クロロ-6-メトキシ-イソニコチン酸(2.00 g、10.7 mmol)のMeOH (100 mL)懸濁液に、 H_2SO_4 (2 mL)を添加する。混合物を65℃で20時間攪拌する。溶液を室温に冷却する。沈殿が生じる。固形物を集め、MeOHで洗浄し、乾燥し、2-クロロ-6-メトキシ-イソニコチン酸 メチルエステル(1.66 g)を、白色の固体として得る； LC-MS： $t_R = 1.29 \text{ min}$ ； $[\text{M}+1]^+ = 202.00$ 。 10
- b) 2-クロロ-6-メトキシ-イソニコチン酸 メチルエステル(1.66 g、8.23 mmol)の乾燥THF (50 mL)溶液に、NMP (1.1 mL、11.5 mmol)を添加する。混合物を-74℃に冷却した後、塩化マグネシウムイソブチル(7 mL、14 .0 mmol)のTHF中、2M溶液を添加する。攪拌を-75℃で1時間継続した後、混合物を0℃に温める。反応を、水の添加により、注意深くクエンチする。混合物をEAで希釈し、水、続いて塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗製2-イソブチル-6-メトキシ-イソニコチン酸 メチルエステル(1.20 g)を、油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.37 \text{ min}$ ； $[\text{M}+1]^+ = 224.12$ 。 20
- c) 2-イソブチル-6-メトキシ-イソニコチン酸 メチルエステル(1.20 g、5.38 mmol)の、25% HCl (60 mL)水溶液中の溶液を、65℃で16時間攪拌する。溶媒を真空除去し、残渣をHV下で乾燥し、2-イソブチル-6-メトキシ-イソニコチン酸 塩酸塩(1.20 g)を個体として得る； LC-MS*： $t_R = 0.48 \text{ min}$ ， $[\text{M}+1]^+ = 210.1$ 。
- イソニコチン酸 16

【0083】

【化 3 9】

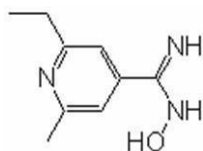


【0084】

- a) アルゴン下、Pd(dppf) (200 mg、0.245 mmol)を、2-クロロ-イソニコチン酸エチルエステル(4.80 g、24.0 mmol)のジオキサン(60 mL)溶液に添加する。塩化亜鉛シクロペンチル(50 mL、24.0 mmol、THF中の～2M 溶液)の溶液を滴下する。混合物を75℃で2時間攪拌した後、室温に冷却し、水で注意深く希釈し、EAで2回抽出する。合わせた有機抽出物を、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン：EA 9：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-シクロペンチル-6-メチル-イソニコチン酸エチルエステル(3.96 g)を油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.72 \text{ min}$ ， $[\text{M}+1]^+ = 234.11$ 。 40
- b) 2-シクロペンチル-6-メチル-イソニコチン酸エチルエステル(3.96 g、17.0 mmol)の、25% HCl (50 mL)水溶液中の溶液を、75℃で16時間攪拌する。溶媒を真空除去し、残った残渣をHV下で乾燥し、2-シクロペンチル-6-メチル-イソニコチン酸 塩酸塩(4.12 mg)を、白色の固体として得る； LC-MS： $t_R = 0.54 \text{ min}$ ， $[\text{M}+1]^+ = 206.08$ 。
- 2-エチル-N-ヒドロキシ-6-メチル-イソニコチンアミジン

【0085】

【化 4 0】



【0086】

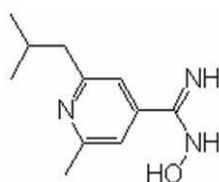
イソニコチン酸 4 から、3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチルエステルの製造の工程e) からg) と同様に、表題化合物を製造する；LC-MS： $t_R = 0.23 \text{ min}$ ； $[M+1]^+ = 180.07$ ； $^1\text{H NMR}$ (d_6 -dmsO)： δ 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3 H), 2.70 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 5.89 (s, 2 H), 7.31 (s, 2 H), 9.88 (s, 1 H)。

10

N-ヒドロキシ-2-イソブチル-6-メチル-イソニコチンアミジン

【0087】

【化 4 1】



20

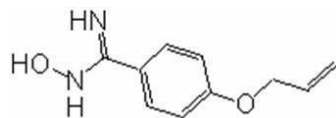
【0088】

イソニコチン酸 6 から、3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチル エステルの製造の工程e) からg) と同様に、表題化合物を製造する；LC-MS： $t_R = 0.52 \text{ min}$ ； $[M+1]^+ = 208.12$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： δ 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 2.06-2.17 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.68 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.91 (s br, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 8.97 (s br, 1 H)。

4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン

【0089】

【化 4 2】



30

【0090】

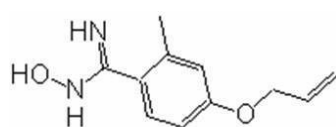
商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-ベンズニトリルをアリル化し、続いてニトリルをヒドロキシアミジンに変換することにより、表題化合物を、4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジンと同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.59 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 193.58$ 。

40

4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアミジン

【0091】

【化 4 3】



【0092】

商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-2-メチル-ベンズアルデヒド から、4-アリルオキシ-3-

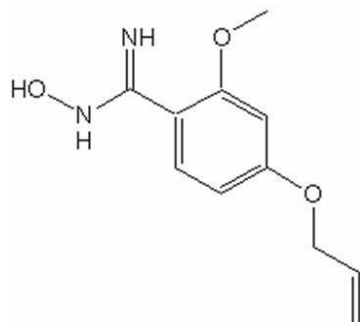
50

エチル-N-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンと同様に、表題化合物を製造する； LC-MS： $t_R = 0.62$ min, $[M+1]^+ = 207.10$ ； ^{13}C NMR (CDCl_3)： δ 20.72, 68.91, 104.72, 112.75, 116.45, 118.32, 118.53, 132.25, 134.19, 144.09, 161.71。

4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアミジン

【0093】

【化44】



10

【0094】

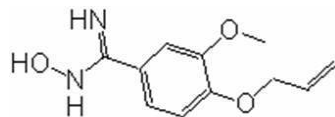
商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒドから、文献 (3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された参考文献) の手順に従って表題化合物を製造する； LC-MS： $t_R = 0.64$ min； $[M+1]^+ = 223.24$ ； ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$)： δ 9.33 (s br, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 2.3, 8.2$ Hz, 1H), 6.10-5.94 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.40 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H)。

20

4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンズアミジン

【0095】

【化45】



30

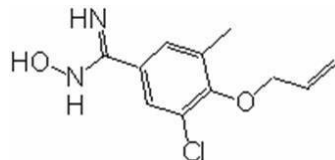
【0096】

商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-3-メトキシ-ベンズニトリルをアリル化し、続いてニトリルをヒドロキシアミジンに変換することにより、表題化合物を、4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジンと同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.59$ min, $[M+1]^+ = 223.18$ 。

4-アリルオキシ-3-クロロ-N-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジン

【0097】

【化46】



40

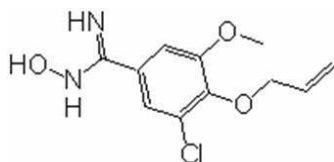
【0098】

商業的に入手可能な3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアルデヒドから、表題化合物を、4-アリルオキシ-3-エチル-N-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンと同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.69$ min, $[M+1]^+ = 241.10$ 。

4-アリルオキシ-3-クロロ-N-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアミジン

【0099】

【化 4 7】



【0100】

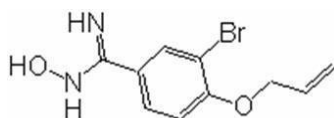
商業的に入手可能な3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズニトリルをアリル化し、続いてニトリルをヒドロキシアミジンに変換することにより、表題化合物を、4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジンと同様に製造する；LC-MS： $t_R = 0.69$ min, $[M+1]^+ = 257.26$, 1H NMR ($CDCl_3$)： δ 3.92 (s, 3 H), 4.65 (dt, $J = 6.0, 1.3$ Hz, 2 H), 5.26-5.30 (m, 1 H), 5.36-5.42 (m, 1 H), 6.04-6.15 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H)。

10

4-アリルオキシ-3-ブromo-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン

【0101】

【化 4 8】



20

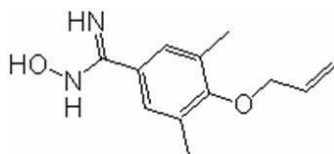
【0102】

商業的に入手可能な3-ブromo-4-ヒドロキシ-ベンズニトリルをアリル化し、続いてニトリルをヒドロキシアミジンに変換することにより、表題化合物を、4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジンと同様に製造する；LC-MS： $t_R = 0.68$ min, $[M+1]^+ = 270.96$ 。

4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジン

【0103】

【化 4 9】



30

【0104】

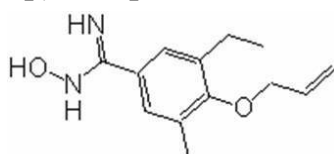
商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズニトリルを、室温、イソプロパノール中NaOHの存在下、臭化アリルでアリル化することにより、表題化合物を製造する。次に、ニトリルを、文献(例えばE. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis2003, 899-905)の手順に従って、ヒドロキシアミジンに変換する； 1H NMR (CD_3OD)： δ 7.27 (s, 2 H), 6.10 (m, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 5.26 (m, 1 H), 4.31 (dt, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 2 H), 2.29 (s, 6 H)。

40

4-アリルオキシ-3-エチル-N-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジン

【0105】

【化 5 0】



【0106】

50

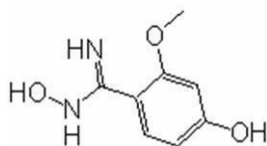
文献 (3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンを見よ。) の手順に従って2-エチル-6-メチル-フェノールから製造される、3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアルデヒドをアリル化することにより、表題化合物を製造する。次に、アルデヒドは、文献の手順 (3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンを見よ。) に従って、対応するヒドロキシアミジンに変換される； LC-MS: $t_R = 0.72$ min; $[M+1]^+ = 235.09$; $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.31 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 5.43 (dd, $J = 17.0$, 1.5 Hz, 1 H), 5.27 (dd, $J = 10.3$, 1.2 Hz, 1 H), 4.81 (s br, 3H), 4.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H), 2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 4 H)。

4,N-ジヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアミジン

10

【0107】

【化51】



【0108】

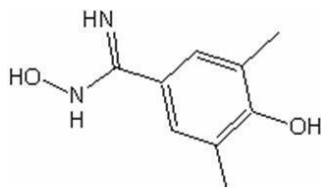
商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアルデヒドから、表題化合物を、3-クロロ-4,N-ジヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアミジンと同様に製造する； LC-MS: $t_R = 0.42$ min; $[M+1]^+ = 183.04$ 。

20

4,N-ジヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジン

【0109】

【化52】



30

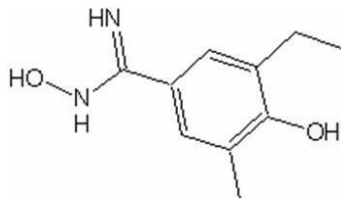
【0110】

商業的に入手可能な4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズニトリルから、文献の手順(例えばE. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis2003, 899-905)にしたがって、表題化合物を製造する； $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.20 (s, 2H), 2.20 (s, 6H)。

3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジン

【0111】

【化53】



40

【0112】

商業的に入手可能な2-エチル-6-メチル-フェノール から、文献の手順(G. Trapani, A. L. atrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905)に従って、表題化合物を製造する； LC-MS: $t_R = 0.55$ min; $^1\text{H NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO})$: δ 9.25 (s br, 1H), 7.21 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.55 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (

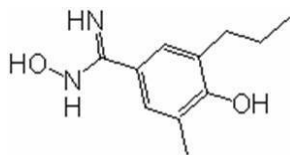
50

t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

4,N-ジヒドロキシ-3-メチル-5-プロピル-ベンズアミジン

【0113】

【化54】



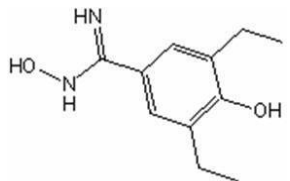
【0114】

商業的に入手可能な2-メチル-6-プロピル-フェノールから、文献の手順(例えばB. Roth et al. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129; および3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された文献)と同様に、表題化合物を製造する; LC-MS: $t_R = 0.54$ min; $[M+1]^+ = 209.43$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.48-1.59 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H)。

3,5-ジエチル-4,N-ジヒドロキシ-ベンズアミジン

【0115】

【化55】



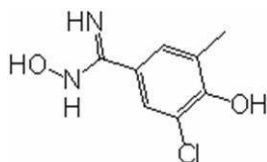
【0116】

商業的に入手可能な2,6-ジエチルアニリン から、文献の手順 (G. G. Ecke, J. P. Napolitano, A. H. Filbey, A. J. Kolka, J. Org. Chem. 22(1957) 639-642; および3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された文献)に従って、表題化合物を製造する; LC-MS: $t_R = 0.60$ min; $[M+1]^+ = 209.46$ 。

3-クロロ-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジン

【0117】

【化56】



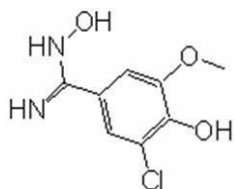
【0118】

商業的に入手可能な2-クロロ-6-メチル-フェノールから、文献の手順(例えばB. Roth et al. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129; および3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された文献)と同様に、表題化合物を製造する; 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアルデヒド: LC-MS: $t_R = 0.49$ min; $[M+1]^+ = 201.00$; 1H NMR δ 2.24 (s, 2 H), 2.35 (s, 4 H), 5.98 (s br, 1 H), 7.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 9.80 (s, 1 H); 3-クロロ-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジン: 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 2.21 (s, 3 H), 5.72 (s br, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 9.29 (s br, 1 H), 9.48 (s br, 1 H)。

3-クロロ-4,N-ジヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアミジン

【0119】

【化 5 7】



【0 1 2 0】

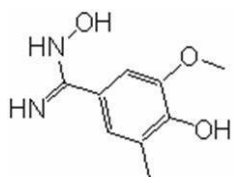
商業的に入手可能な3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアルデヒドから、3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された文献と同様に、表題化合物を製造する；LC-MS： $t_R = 0.49$ min； $[M+1]^+ = 216.96$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 3.84 (s, 3 H), 5.79 (s, 2 H), 7.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 9.58 (s br, 1 H)。

10

4,N-ジヒドロキシ-3-メトキシ-5-メチル-ベンズアミジン

【0 1 2 1】

【化 5 8】



20

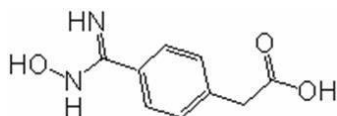
【0 1 2 2】

商業的に入手可能な2-メトキシ-6-メチル-フェノールから、文献の手順(例えばB. Roth et al. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129； および3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された文献)と同様に、表題化合物を製造する； LC-MS： $t_R = 0.50$ min； $[M+1]^+ = 197.23$ 。

[4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-フェニル]-酢酸

【0 1 2 3】

【化 5 9】



30

【0 1 2 4】

a) メチル(4-シアノフェニル)アセテート(4.00 g、27.8 mmol)のMeOH (20 mL)溶液に、ヒドロキシアミン 塩酸塩(3.17 g、45.7 mmol)および NaHCO_3 (3.84 g、45.7 mmol)を添加する。懸濁液を60℃で18時間攪拌した後、ろ過し、ろ液を濃縮する。残渣をDCMに溶解し、水、続いて塩水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、乾燥して、メチル[4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-フェニル]-アセテート(3.67 g)を、無色の油状物質として得る；LC-MS： $t_R = 0.50$ min， $[M+1]^+ = 209.05$ 。

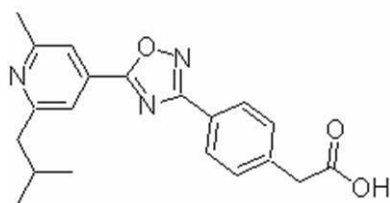
40

b) メチル[4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-フェニル]-アセテート(3.67 g、17.6 mmol)の25% HCl (15 mL)水溶液中の溶液を65℃で4時間攪拌する。溶媒を真空除去し、残渣を高真空下で乾燥し、[4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-フェニル]-酢酸(3.80 g、おそらく塩酸塩として)を黄色の固体として得る； LC-MS： $t_R = 0.34$ min， $[M+1]^+ = 195.05$ 。

{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-酢酸

【0 1 2 5】

【化 6 0】



【0126】

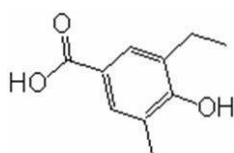
イソニコチン酸 6および[4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-フェニル]-酢酸から、実施例10と同様に、表題化合物を製造する；LC-MS： $t_R = 0.81 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 351.12$ 。

10

3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸

【0127】

【化 6 1】



20

【0128】

a) H_2SO_4 (150 mL) の氷冷水溶液 (250 mL) に、2-エチル-6-メチルアニリン (15.0 g、111 mmol) を添加する。溶液を氷 (150 g) で処理した後、 NaNO_2 (10.7 g、155 mmol) 水溶液 (150 mL) および氷 (50 g) を滴下する。混合物を 0°C で1時間攪拌する。50% H_2SO_4 (200 mL) 水溶液を添加し、攪拌を室温で18時間継続する。混合物をDCMで抽出し、有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させる。粗生成物を、ヘプタン：EA 9：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-エチル-6-メチル-フェノール (8.6 g) を、暗赤色の油状物質として得る；LC-MS： $t_R = 0.89 \text{ min}$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： δ 7.03-6.95 (m, 2H), 6.80 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.64 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H)。

30

b) 2-エチル-6-メチル-フェノール (8.40 g、61.7 mmol) およびヘキサメチレンテトラミン (12.97 g、92.5 mmol) の酢酸 (60 mL) 溶液および水 (14 mL) を、 115°C に加熱する。水を 17°C で溜去し、Dean-Stark 装置で集める。次に水分散機を還流コンデンサー替え、混合物を3時間還流する。混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EAで抽出する。有機抽出物を、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、蒸発させる。残った固体をEAに溶解し、ヘプタンで処理して、結晶化を始める。固形物を集め、乾燥し、3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアルデヒド (3.13 g) を、無色の結晶粉末として得る、 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： δ 9.83 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 5.30 (s br, 1H), 2.69 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H)。

c) 3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアルデヒド (78.8 g、0.48 mol) のDMSO (585 mL) 溶液に、 NaH_2PO_4 二水和物 (17.3 g、0.144 mol) の水溶液 (160 mL) を、13分かけて添加する。混合物を室温で攪拌し、混合物を氷浴で冷やししながら、 NaClO_2 (65.17 g、0.577 mol) の水溶液 (160 mL) を添加する。混合物を1時間攪拌した後、温度を氷浴で25と 40°C の間に保ちながら、 NaClO_2 (43.44 g、0.480 mol) 水溶液 (100 mL) の2回目の添加を行う。黄色の懸濁液を室温で24時間攪拌した後、32% HCl 水溶液でpH 2-3に酸性化する。混合物をTBME (250 mL) で抽出し、有機抽出物を水で洗浄し、洗浄液をTBMEで抽出する。合わせた有機抽出物の溶媒を蒸発させ、粗製3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸 (80.3 g) を、黄色の固体として得る。

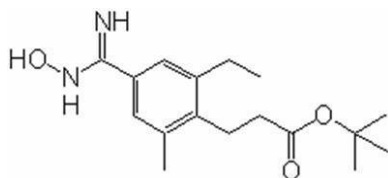
40

3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチル エステル

50

【0129】

【化62】



【0130】

- a) 3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸(80.3 g、0.446 mol)のDMF (500 mL)溶液に、 KHCO_3 (53.5 g、0.535 mol)、続いて臭化ベンジル(114.3 g、0.668 mol)を添加する。混合物を50℃で18時間攪拌した後、室温に冷却し、水(250 mL)で希釈し、TBME (2x250 mL)で抽出する。有機抽出物を水で洗浄し、そして濃縮する。粗生成物を、ヘプタン：EA 19：1から9：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸ベンジルエステル(108.5 g)を、ベージュ色の固体として得る； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.68 (q, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 7.33-7.45 (m, 3 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H)。
- b) 3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸ベンジルエステル(97.5 g、0.361 mol)およびピリジン(57.1 g、0.721 mol)のDCM (1000 mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 無水物(122.1 g、0.433 mol)のDCM (100 mL)溶液を、0℃で滴下する。添加完了後、混合物を室温で2時間攪拌し、その後、2N HCl (500 mL)水溶液続いて水(500 mL)で洗浄する。有機抽出物を濃縮し、乾燥し、3-エチル-5-メチル-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-安息香酸(140.5 g)を、オレンジ色の油状物質として得る； ^1H NMR δ 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.35-7.50 (m, 5 H), 7.87 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H)。
- c) 3-エチル-5-メチル-4-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-安息香酸(10.0 g、25 mmol)、アクリル酸tert.-ブチル(6.37 g、50 mmol)、 NEt_3 (5.03 g、50 mmol)およびDPP P (0.82 g、2 mmol)のDMF (100 mL)溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.45 g、2 mmol)を、窒素雰囲気下で添加する。混合物を115℃で3時間攪拌した後、室温に冷却し、セライトパッド上でろ過する。パッドをTBME (250 mL)で洗浄し、水(500 mL)をろ液に添加する。相を分離し、有機相を水(2x500 mL)で2回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、乾燥するまで蒸発させる。粗生成物にEtOH (100 mL)を添加する。濃厚な懸濁液が生成する。固形物を集め、氷冷EtOH (10 mL)で洗浄し、4-(2-tert-ブトキシカルボニル-ビニル)-3-エチル-5-メチル-安息香酸ベンジルエステル(3.8 g)を、薄灰色の固体として得る。
- d) 4-(2-tert-ブトキシカルボニル-ビニル)-3-エチル-5-メチル-安息香酸 ベンジルエステル(10.0 g、26 mmol)のTHF (100 mL)溶液に、Pd/C (0.5 g、20% Pd)を、窒素下、添加する。混合物を、室温で48時間、1barの H_2 下で攪拌する。触媒を、セライトパッド上でろ過除去し、ろ液を、乾燥するまで蒸発させ、4-(2-tert-ブトキシカルボニル-エチル)-3-エチル-5-メチル-安息香酸(7.64 g)を、白色の固体として得る； ^1H NMR δ 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 2.36-2.41 (m, 2 H), 2.74 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.99-3.05 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H)。
- e) 4-(2-tert-ブトキシカルボニル-エチル)-3-エチル-5-メチル-安息香酸(36.0 g、123 mmol)のイソプロパノール(400 mL)溶液に、HOBt (18.3 g、135 mmol)、続いてEDC HCl (27.1 g、142 mmol)を添加する。混合物を室温で1時間攪拌した後、アンモニア水溶液(25% 溶液を69 mL)を添加する。攪拌を1時間継続した後、混合物をDCM (500 mL)で希釈し、半飽和 NaHCO_3 水溶液(3x400 mL)、続いて水(400 mL)で洗浄する。有機抽出物を、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物をTBME 8250 mL)で粉砕(trituate)する。固形物を集め、さらなるTBME (50 mL)で洗浄し、高真空下で乾燥し、3-(4-カルバモイル-2-エチル-6-メチル-フェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(31.91 g)を、白色固体とし

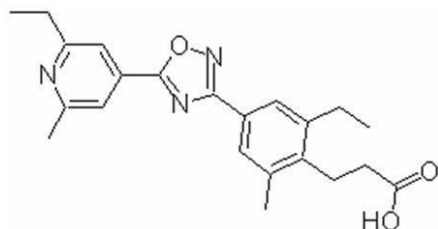
て得る。

f) 3-(4-カルバモイル-2-エチル-6-メチル-フェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(30.0 g、103 mmol)およびNEt₃ (31.3 g、309 mmol)のDCM(300 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(23.8 g、113 mmol)をゆっくりと添加する。発熱反応を冷却により、5°C未満に保つ。添加完了後、混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を水(2x300 mL)で2回洗浄し、有機抽出物を乾燥するまで蒸発させ、3-(4-シアノ-2-エチル-6-メチル-フェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(28.4 g)を、薄黄色の油状物質として得る； ¹H NMR δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 2.32-2.37 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.70 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.95-3.02 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H)。

g) 3-(4-シアノ-2-エチル-6-メチル-フェニル)-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(37.0 g、135 mmol)、ヒドロキシアミン 塩酸塩(14.1 g、203 mmol)およびNEt₃(27.4 g、271 mmol)のMeOH (400 mL)溶液を、7時間加熱還流した後、室温に冷却する。溶媒を蒸発させ、残渣をイソプロピルアセテート(500 mL)中に溶解し、水(500 mL)で2回洗浄する。有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発乾燥し、3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(40.8 g)を、薄黄色の固体として得る； ¹H NMR δ 1.26 (t, J= 7.5 Hz, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 2.33-2.41 (m, 5 H), 2.66-2.74 (m, 2 H), 2.93-3.01 (m, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 7.28 (s, 2 H)。3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【0131】

【化63】



【0132】

a) イソニコチン酸 4(100 mg、0.496 mmol)およびDIPEA (193 mg、1.49 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、PyBOP (273 mg、0.525 mmol)を0°Cにて添加する。混合物を0°Cで15分攪拌した後、3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチルエステル(152 mg、0.496 mmol)を添加する。混合物を室温で1時間攪拌した後、水およびNaHCO₃水溶液で洗浄する。混合物をエーテルで2回抽出する。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製ヒドロキシアミジンエステル中間体(420 mg)を得る； LC-MS： t_R = 0.90 min, [M+1]⁺ = 454.47。この物質をジオキサンに溶解し、80°Cで5時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗製3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸 tert-ブチルエステルを得る； LC-MS： t_R = 1.07 min, [M+1]⁺ = 436.25。

b) 上記3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸 tert-ブチルエステルの、6N HCl (10 mL)水溶液中の溶液を、65°Cで18時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をMeCNに懸濁させる。固形物を集め、さらなるMeCNで洗浄し、高真空下で乾燥し、3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸(135 mg)を、白色粉末として得る； LC-MS： t_R = 0.86 min, [M+1]⁺ = 380.13。

3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸

【0133】

10

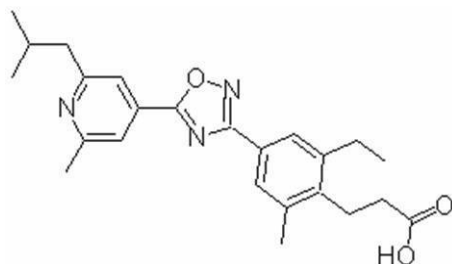
20

30

40

50

【化 6 4】



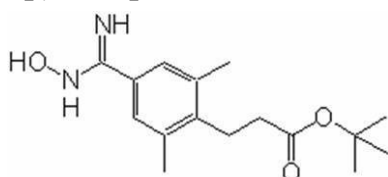
【0134】

イソニコチン酸 6および3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチルエステルから、3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸と同様に、表題化合物を製造する； LC-MS： $t_R = 0.93 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 408.22$ 。

3-[4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-2,6-ジメチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチル エステル

【0135】

【化 6 5】



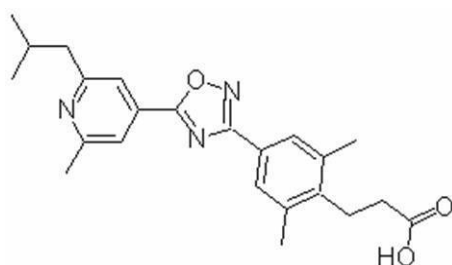
【0136】

表題化合物を、3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズニトリルから、3-[2-エチル-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)-6-メチル-フェニル]-プロピオン酸 tert-ブチルエステルの製造工程b)、c)、d)およびg)に従って製造する； LC-MS： $t_R = 0.75 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 293.09$ 。

3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェニル}-プロピオン酸

【0137】

【化 6 6】



【0138】

表題化合物を、3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェニル}-プロピオン酸およびイソニコチン酸 6から、3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.89 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 394.11$ ； $^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO)： δ 0.94 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6 H), 2.11-2.22 (m, 1 H), 2.40 (s, 6 H), 2.76 (s, 3 H), 2.87-2.97 (m, 4 H), 3.65-3.74 (m, 2 H), 7.75 (s, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

4-アリルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸ヒドラジド

【0139】

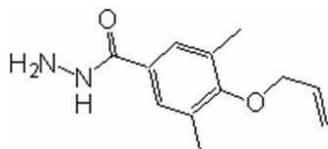
10

20

30

40

【化 6 7】



【0140】

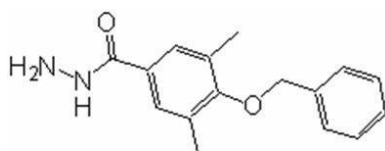
表題化合物を、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸ヒドラジドと同様に製造する；

LC-MS: $t_R = 0.71$ min, $[M+1]^+ = 221.20$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 2.22 (s, 6 H), 4.28-4.33 (m, 2 H), 4.39 (s br, 2 H), 5.20-5.27 (m, 1 H), 5.37-5.46 (m, 1 H), 6.00-6.14 (m, 1 H), 7.49 (s, 2 H), 9.55 (s, 1 H)。

4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸ヒドラジド

【0141】

【化 6 8】



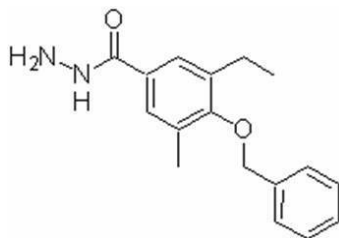
【0142】

4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸(10.9 g、42.5 mmol)の $CHCl_3$ (140 mL)溶液に、チオニルクロリド(33.1 g、278 mmol)を添加し、混合物を2時間加熱還流する。混合物を蒸発させ、残渣をTHF (300 mL)に溶解し、冷却した($-78^\circ C$)1M ヒドラジンのTHF (175 mL)溶液に添加する。15時間の間に、混合物をゆっくりと室温に温め、エーテル(150 mL)希釈し、1M HCl (5 x 50 mL)水溶液で洗浄する。合わせた有機抽出物を、33% KOH水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、水/MeOHで溶出する逆相シリカゲル上のMPLCにて精製し、表題化合物(2.97 g)を、白色の固体として得る； LC-MS: $t_R = 0.81$ min; $[M+1]^+ = 271.41$ 。

4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸ヒドラジド

【0143】

【化 6 9】



【0144】

a) 3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-ベンズアルデヒド(34.9 g、0.213 mol。2-エチル-6-メチル-フェノールから、3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンについて引用された文献に従って製造する。)のMeCN (350 mL)溶液に、 K_2CO_3 (58.7 g、0.425 mol)および臭化ベンジル(36.4 g、0.213 mol)を添加する。混合物を、 $60^\circ C$ で2時間攪拌した後、室温に冷却し、水で希釈し、EAで2回抽出する。有機抽出物を水で洗浄し、濃縮し、粗製4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-ベンズアルデヒド(45 g)を、オレンジ色の油状物質として得る。 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.77 (q, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 7.31-7.52 (m, 5 H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 9.94 (s, 1 H)。

b) 4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-ベンズアルデヒド(132 g、0.519 mol)と2-メチル-2-ブテン(364 g、5.19 mol)のtert.-ブタノール(1500 mL)中混合物に、NaH₂PO₄二水和物(249 g、2.08 mol)の水溶液(1500 mL)を添加する。この混合物に、NaClO₂ (187.8 g、2.08 mol)を、分割して添加する。反応混合物の温度を30℃未満に保ち、ガスの発生を観察する。添加が完了し次第、オレンジ色の2相混合物を、3時間よく攪拌し、TBME (1500 mL)で希釈する。有機相を分離し、20% NaHS水溶液(1500 mL)と水(500 mL)で洗浄する。次に、有機相を0.5 N NaOH (1000 mL)水溶液で3回抽出し、水相を25 % HCl (500 mL)水溶液で酸性化し、TBME (1000 mL)で2回抽出する。これらの有機抽出物を合わせ、乾燥するまで蒸発させ、4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸を得る； ¹H NMR (D₆-DMSO) : δ 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 7.34-7.53 (m, 5 H), 7.68 (s, 2 H), 12.70 (s, 1 H)。

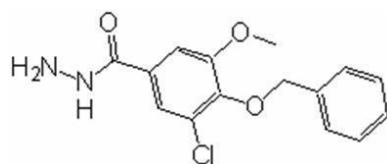
10

c) 4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸を、4-アリルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸 ヒドラジドの製造の工程c)に従って、4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸 ヒドラジドに変換する； LC-MS: t_R = 0.82 min, [M+1]⁺ = 285.44。

4-ベンジルオキシ-3-クロロ-5-メトキシ-安息香酸 ヒドラジド

【0145】

【化70】



20

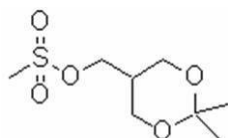
【0146】

表題化合物を、3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンズアルデヒドから、4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸 ヒドラジドと同様に製造する； LC-MS: t_R = 0.82 min, [M+1]⁺ = 307.01。

メタンスルホン酸 2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサシ-5-イルメチル エステル

【0147】

【化71】



30

【0148】

表題化合物を、B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, J. Med. Chem. 45 (2002) 5694-5709に記載された手順に従って製造する。

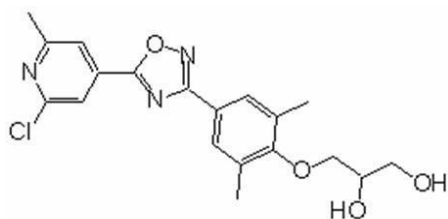
40

実施例の製造

実施例 1

【0149】

【化 7 2】



【0150】

a) 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸(227 mg、1.33 mmol)、PyBOP (700 mg、1.34 mmol)、DIPEA (860 mg、6.64 mmol)および4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジン(410 mg、1.86 mmol)のDCM (7 mL)溶液を、室温で1時間攪拌する。混合物をエーテルで希釈し、1N HCl (2x25 mL)水溶液、1N KHSO₄水溶液(2x25 mL)および塩水(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン中のEAの勾配で溶出するシリカゲル上のMPLCにて精製し、2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 (4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジン)エステル(142 mg)を、無色の樹脂として得る； LC-MS： t_R = 1.04 min, $[M+1]^+$ = 374.10。

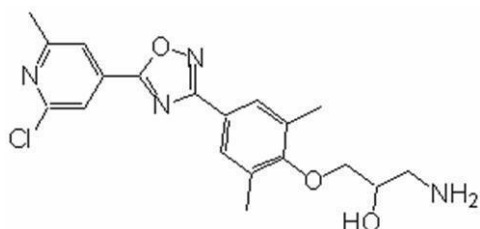
b) 2-クロロ-6-メチル-イソニコチン酸 (4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジン)エステル(142 mg、0.38 mmol)のジオキサン(6 mL)溶液を、90℃で16時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、4-[3-(4-アリルオキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2-クロロ-6-メチル-ピリジン(137 mg)を、ベージュ色の固体として得る； LC-MS： t_R = 1.22 min, $[M+1]^+$ = 356.35。

c) 4-[3-(4-アリルオキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2-クロロ-6-メチル-ピリジン(137 mg、0.385 mmol)のアセトン(6 mL)および水(1 mL)の溶液に、NMO (385 mg、2.80 mmol)、続いてOsO₄(48 mg、0.189 mmol、tert.-ブタノール中2.5%)を添加する。混合物を室温で16時間攪拌した後、1N KHSO₄水溶液で希釈し、エーテル(3x50 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物(146 mg)のサンプル(10 mg)を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、ヘプタン：EA 1：3で精製し、(RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール(5 mg)を、無色の樹脂として得る； LC-MS： t_R = 0.95 min, $[M+1]^+$ = 390.10。

実施例 2

【0151】

【化 7 3】



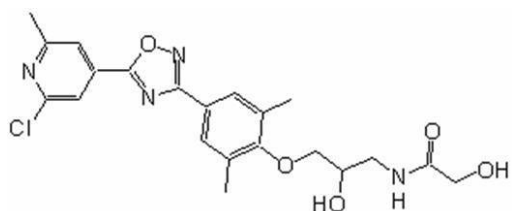
【0152】

(RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール(134 mg、0.345 mmol)のTHF (5 mL)溶液に、DIPEA (89 mg、0.69 mmol)、続いて塩化メタンスルホニル(43 mg、0.379 mmol)を、0℃にて添加する。混合物を室温で2時間攪拌した後、MeOH (1.2 mL)中の7M NH₃を添加する。混合物を65℃で16時間攪拌した後、溶媒を真空除去し、粗製(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを、ベージュ色の樹脂として得る； LC-MS： t_R = 0.80 min, $[M+1]^+$ = 388.96。

実施例 3

【0153】

【化74】



10

【0154】

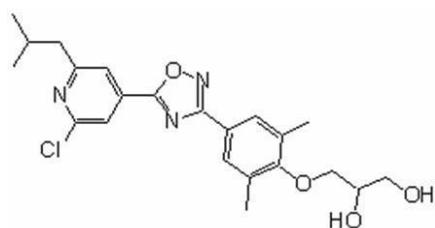
(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オール(134 mg、0.345 mmol)のDCM (10 mL)溶液に、グリコール酸(54 mg、0.707 mmol)およびDIPEA (132 mg、1.02 mmol)を添加する。混合物を0℃に冷却し、TBTU (134 mg、0.416 mmol)を添加する。混合物を0℃で1時間、次に室温で16時間攪拌した後、EA (250 mL)で希釈し、1N NaOH水溶液(3x25 mL)、1N KHSO₄水溶液(25 mL)および塩水(25 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、調製用HPLCで精製し、N-((RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミド(23 mg)を、無色の樹脂として得る； LC-MS: $t_R = 0.91$ min, $[M+1]^+ = 447.44$ 。

20

実施例 4

【0155】

【化75】



30

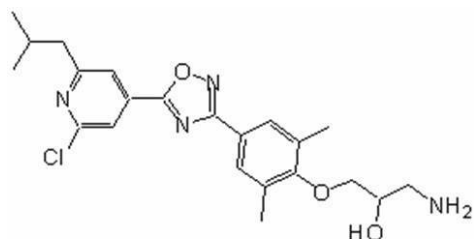
【0156】

実施例 1 と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS: $t_R = 1.06$ min, $[M+1]^+ = 432.15$ 。

実施例 5

【0157】

【化76】



40

【0158】

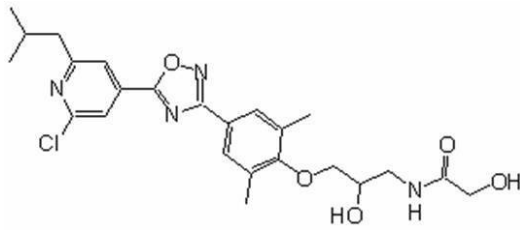
実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS: $t_R = 0.91$ min, $[M+1]^+ = 431.38$ 。

実施例 6

50

【0159】

【化77】



【0160】

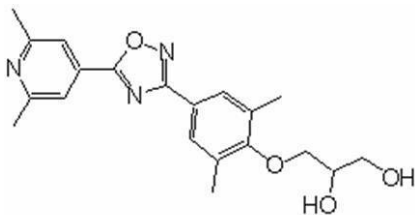
10

実施例3と同様に、N-((RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 1.01$ min, $[M+1]^+ = 489.26$ 。

実施例7

【0161】

【化78】



20

【0162】

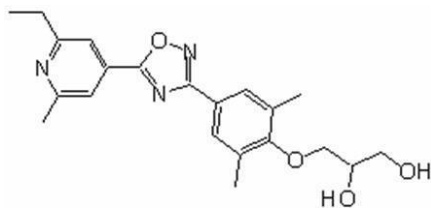
実施例1と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS： $t_R = 1.01$ min, $[M+1]^+ = 489.26$ 。

実施例8

【0163】

【化79】

30



【0164】

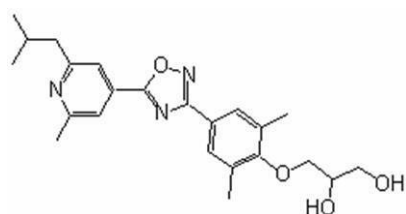
実施例1と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.73$ min； $[M+1]^+ = 383.45$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： δ 7.87 (s, 1 H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1 H), (7.73 (s, 1H), 4.12-4.21 (m, 1 H), 3.81-3.98 (m, 4 H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.78 (s br, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.41 (s, 6 H), 2.15 (s br, 1H), 1.42-1.36 (m, 3H)。

40

実施例9

【0165】

【化 8 0】



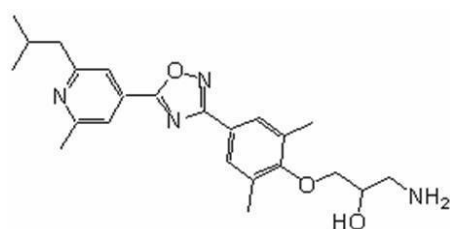
【 0 1 6 6 】

実施例 1 と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS: $t_R = 0.81$ min; $[M+1]^+ = 412.15$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 4.00-4.08 (m, 1 H), 3.92-3.99 (m, 1 H), 3.83-3.91 (m, 1 H), 3.67-3.80 (m, 2 H), 2.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.40 (s, 6 H), 2.14 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H)。

実施例 1 0

【 0 1 6 7 】

【化 8 1】



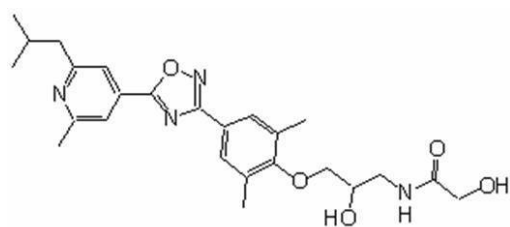
【 0 1 6 8 】

実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS: $t_R = 0.72$ min, $[M+1]^+ = 411.20$ 。

実施例 1 1

【 0 1 6 9 】

【化 8 2】



【 0 1 7 0 】

実施例 3 と同様に、2-ヒドロキシ-N-((RS)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミドを製造する； LC-MS: $t_R = 0.79$ min, $[M+1]^+ = 469.32$ 。

実施例 1 2

【 0 1 7 1 】

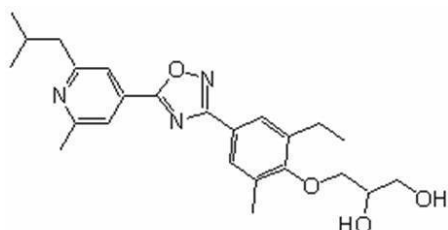
10

20

30

40

【化 8 3】



【 0 1 7 2】

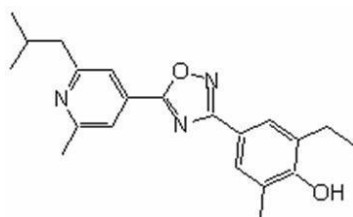
実施例 1 と同様に、(RS)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.84$ min； $[M+1]^+ = 426.16$ ； ^{13}C NMR(CDCl_3)： δ 14.8, 16.4, 22.4, 22.9, 24.6, 29.2, 47.5, 63.7, 71.0, 73.8, 118.1, 118.2, 122.4, 126.6, 128.3, 131.4, 131.7, 137.7, 157.4, 159.4, 162.7, 168.9, 174.3。

10

実施例 1 3

【 0 1 7 3】

【化 8 4】



20

【 0 1 7 4】

2-イソブチル-6-メチル-イソニコチン酸 塩酸塩(2.18 g、9.53 mmol)およびDIPEA (3.69 g、28.6 mmol)のDCM (10 mL)溶液に、TBTU (3.67 g、11.44 mmol)を添加する。混合物を5分攪拌した後、3,5-ジエチル-4,N-ジヒドロキシ-ベンズアミジン(1.85 g、9.53 mmol)を添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物をDCMで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗製2-イソブチル-6-メチル-イソニコチン酸 (3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジン)エステル(LC-MS： $t_R = 0.79$ min, $[M+1]^+ = 370.06$)をジオキサン(50 mL)に溶解し、4時間で100℃に過熱する。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、ヘプタン：EA 9：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノール(1.97 g)を、無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.93$ min； $[M+1]^+ = 352.16$ ； ^1H NMR(CDCl_3)： δ 7.85 (s, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 5.05 (s br, 1H), 2.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (hept, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

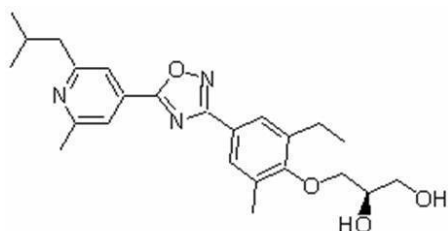
30

実施例 1 4

40

【 0 1 7 5】

【化 8 5】



【 0 1 7 6】

50

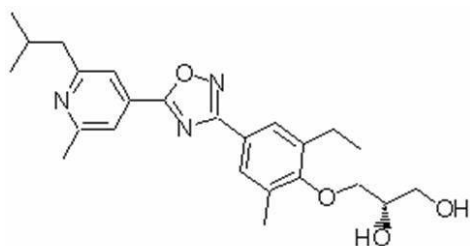
2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノール(200 mg、0.569 mmol)のイソプロパノール(10 mL)および3N NaOH (3 mL)水溶液中の溶液に、(R)-3-クロロ-1,2-プロパンジオール(252 mg、2.28 mmol)を添加する。混合物を60℃で24時間攪拌した後、別量の(R)-3-クロロ-1,2-プロパンジオール(252 mg、2.28 mmol)を添加する。攪拌を60℃で6日間継続する。混合物をEAで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、EAで精製し、3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-(R)-プロパン-1,2-ジオール(40 mg)を、薄黄色の油状物質として得る； LC-MS: $t_R = 0.84$ min; $[M+1]^+ = 426.16$; 1H NMR(CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H)。

10

実施例 1 5

【0177】

【化86】



20

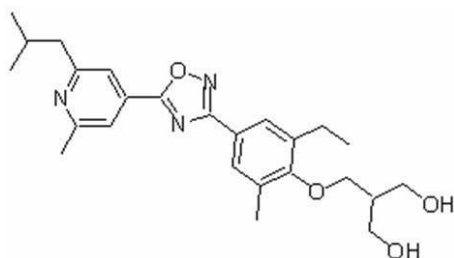
【0178】

(S)-3-クロロ-1,2-プロパンジオールをアルキル化剤として用いて、実施例 1 4と同様に、3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-(S)-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS: $t_R = 0.84$ min, $[M+1]^+ = 426.13$ 。

実施例 1 6

【0179】

【化87】



30

【0180】

2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノール(200 mg、0.569 mmol)のイソプロパノール(10 mL)および3N NaOH (3 mL)水溶液中の溶液に、メタンスルホン酸 2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-5-イルメチルエステル(290 mg、1.71 mmol)を添加する。混合物を60℃で24時間攪拌する。混合物をEAで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させる。粗生成物を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、ヘプタン:EA 3:1で精製し、得られる4-{3-[4-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサン-5-イルメトキシ)-3-エチル-5-メチル-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル}-2-イソブチル-6-メチル-ピリジンを、THF (5 mL)、水(0.5 mL)およびTFA (0.25 mL)中に溶解する。溶液を室温で1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させる。残った残渣を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、10%のMeOHを含むDCMで分離し、2-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチ

40

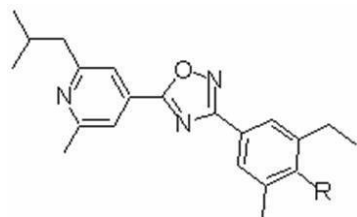
50

ル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシメチル}-プロパン-1,3-ジオール(20 mg)を、無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.86$ min, $[M+1]^+ = 440.12$ 。

実施例 17 - 19

【0181】

【化88】



10

【0182】

以下の実施例は、実施例 14 と同様に、2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノールを、適宜なアルキル化剤でアルキル化することにより製造される。

【0183】

【表1】

実施例	R	LC-MS	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
17		0.91	396.18
18		0.94	410.14
19		0.78	423.26

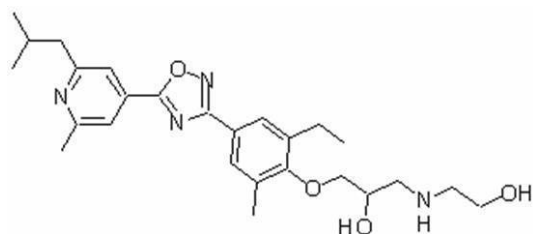
20

【0184】

実施例 20

【0185】

【化89】



30

【0186】

a) 実施例 14 と同様に、2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノールを、エピクロロヒドリンでアルキル化し、(RS)-4-[3-(3-エチル-5-メチル-4-オキシラニルメトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル]-6-メチル-フェノキシメチル}-プロパン-1,3-ジオール(20 mg)を、無色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.00$ min, $[M+1]^+ = 408.18$ 。

40

b) 上記のエポキシド(60 mg、0.147 mmol)およびエタノールアミン(36 mg、0.589 mmol)のEtOH (5 mL)溶液を、60°Cで20時間攪拌する。混合物をEAで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機抽出物を蒸発させ、残渣を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、10% of MeOHを含むDCMで分離し、(RS)-1-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-3-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-プロパン-2-オール(61 mg)を、黄色の固体として得る； LC-M

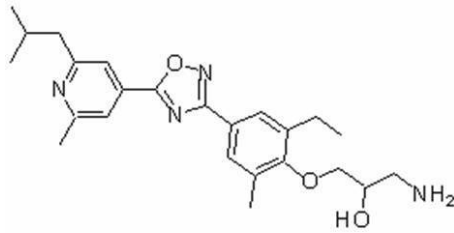
50

S: $t_R = 0.72 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 469.64$ 。

実施例 2 1

【0187】

【化90】



10

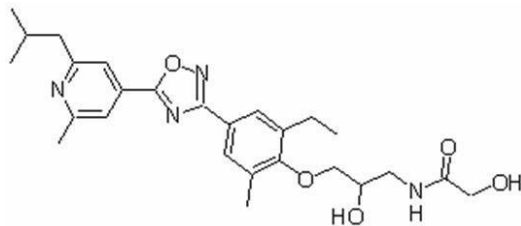
【0188】

実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS: $t_R = 0.74 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 425.21$ 。

実施例 2 2

【0189】

【化91】



20

【0190】

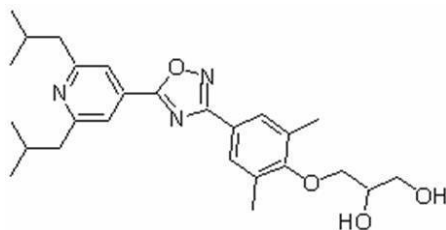
実施例 2 1 から、実施例 3 と同様に、N-((RS)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミドを製造する； LC-MS: $t_R = 0.81 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 483.21$ 。

30

実施例 2 3

【0191】

【化92】



40

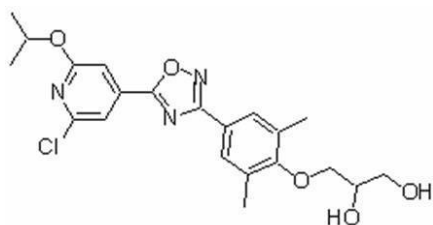
【0192】

実施例 1 と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2,6-ジイソブチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS: $t_R = 0.93 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 454.21$ 。

実施例 2 4

【0193】

【化 9 3】



【 0 1 9 4 】

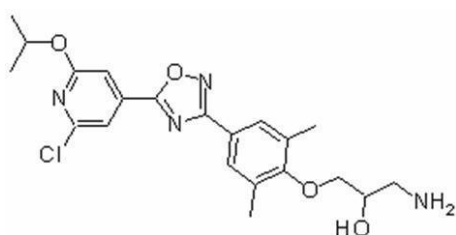
実施例 1 と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS： $t_R = 1.12$ min, $[M+1]^+ = 434.46$ 。

10

実施例 2 5

【 0 1 9 5 】

【化 9 4】



20

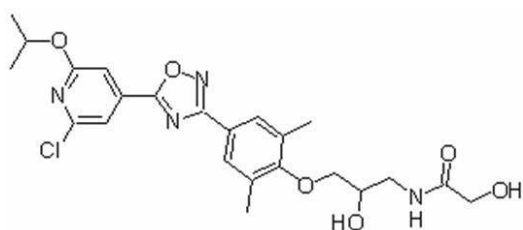
【 0 1 9 6 】

実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.94$ min, $[M+1]^+ = 433.36$ 。

実施例 2 6

【 0 1 9 7 】

【化 9 5】



30

【 0 1 9 8 】

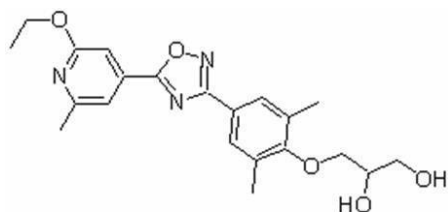
実施例 3 と同様に、N-((RS)-3-{4-[5-(2-クロロ-6-イソプロポキシ-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-2-ヒドロキシ-プロピル)-2-ヒドロキシ-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 1.04$ min； $[M+1]^+ = 491.18$ ； 1H NMR (CD_3OD)： δ 7.76 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.33 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

40

実施例 2 7

【 0 1 9 9 】

【化 9 6】



【 0 2 0 0】

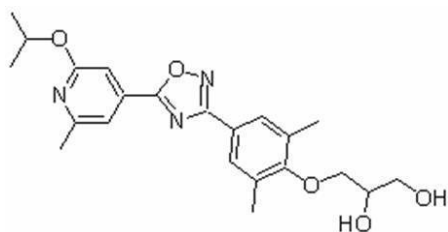
実施例 1 と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-エトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する；
LC-MS： $t_R = 1.03$ min, $[M+1]^+ = 400.48$, 1H NMR ($CDCl_3$)： 7.85 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.65 (s br, 2H), 4.43 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

10

実施例 2 8

【 0 2 0 1】

【化 9 7】



20

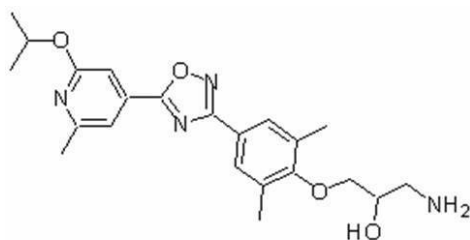
【 0 2 0 2】

実施例 1 と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオール を製造する； LC-MS： $t_R = 1.05$ min, $[M+1]^+ = 414.04$ 。

実施例 2 9

【 0 2 0 3】

【化 9 8】



30

【 0 2 0 4】

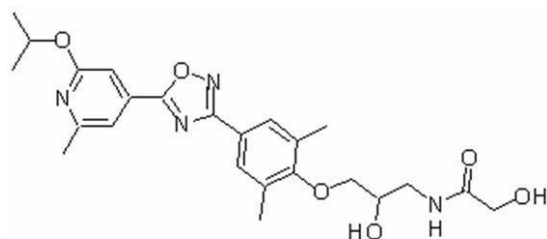
実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.87$ min, $[M+1]^+ = 413.10$ 。

40

実施例 3 0

【 0 2 0 5】

【化 9 9】



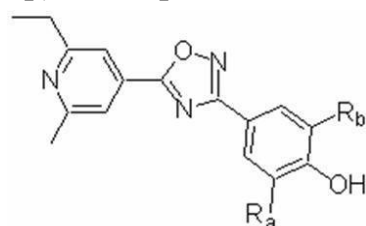
【 0 2 0 6 】

実施例 3 と同様に、2-ヒドロキシ-N-((RS)-2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 1.00$ min； $[M+1]^+ = 471.21$ ； 1H NMR(CD_3OD)： δ 7.80 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.37 (hept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 13.6, 7.0$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

実施例 3 1 - 3 6

【 0 2 0 7 】

【化 1 0 0】



【 0 2 0 8 】

以下の実施例は、イソニコチン酸 4 および適宜なN-ヒドロキシベンズアミジンから、実施例 1 0 と同様に製造される。

【 0 2 0 9 】

【表 2】

実施例	R_a	R_b	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
31	CH_3	CH_3	0.83	310.11
32	CH_3	CH_2CH_3	0.86	324.44
33	CH_3	$CH_2CH_2CH_3$	0.90	338.10
34	CH_3	Cl	0.63*	329.83
35	Cl	OCH_3	0.82	346.02
36	CH_3	OCH_3	0.82	326.08

【 0 2 1 0 】

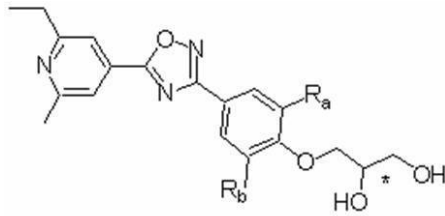
実施例 3 4

1H NMR ($CDCl_3$)： δ 1.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.94 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 6.20 (s br, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H)。

実施例 3 7 - 4 4

【 0 2 1 1 】

【化 1 0 1】



【 0 2 1 2】

以下の実施例は、(R)-または(S)-3-クロロ-1,2-プロパンジオールを用いて、実施例 1 4

10

と同様に製造される。

【 0 2 1 3】

【表 3】

実施例	R _a	R _b	*キラリティー	LC-MS	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
37	CH ₃	CH ₃	R	0.86*	384.24
38	CH ₃	CH ₂ CH ₃	R	0.90*	398.22
39	CH ₃	Cl	R	0.77	404.05
40	Cl	OCH ₃	R	0.75	420.09
41	CH ₃	CH ₃	S	0.87*	384.23
42	CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	0.90*	398.22
43	CH ₃	Cl	S	0.77	404.05
44	Cl	OCH ₃	S	0.76	420.06

20

【 0 2 1 4】

実施例 4 4

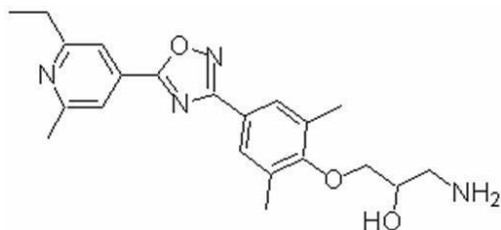
30

¹H NMR (D₆-DMSO) : δ 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.88 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.42-3.56 (m, 2 H), 3.78-3.85 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.99-4.10 (m, 2 H), 4.60 (t br, J = 5.5 Hz), 4.85 (d br, J = 4.0 Hz), 7.65 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H)。

実施例 4 5

【 0 2 1 5】

【化 1 0 2】



40

【 0 2 1 6】

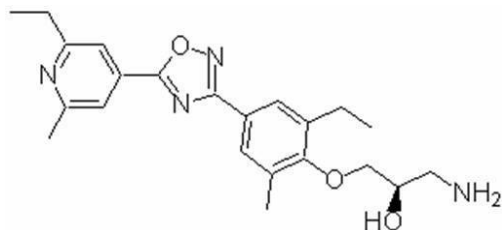
イソニコチン酸 4および4-アリルオキシ-N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジンから、実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する ; LC-MS : t_R = 0.65 min。

50

実施例 46

【0217】

【化103】



【0218】

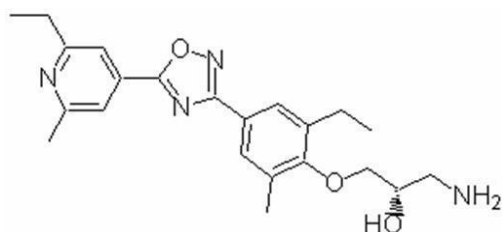
a) 2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノール(150 mg、0.464 mmol)のTHF (10 mL)溶液に、 PPh_3 (146 mg、0.557 mmol)および(S)-グリシドール(52 mg、0.696 mmol)を添加する。混合物を 0°C に冷却した後、DEAD (303 mg、0.696 mmol。トルエン中の40%溶液を320 μL)を添加する。混合物を室温に温め、1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、ヘプタン：EA 1：1で精製し、(R)-2-エチル-4-[3-(3-エチル-5-メチル-4-オキシラニルメトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-ピリジン(201 mg)を、白色の固体として得る；LC-MS*： $t_R = 1.10^* \text{ min}$ ； $[\text{M}+1]^+ = 380.42$ 。

b) (R)-2-エチル-4-[3-(3-エチル-5-メチル-4-オキシラニルメトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-ピリジン(201 mg、0.531 mmol)の、7N NH_3 、MeOH (20 mL)溶液中の溶液を、 65°C で24時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をHV下で乾燥し、(R)-1-アミノ-3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-2-オール(183 mg)を、薄黄色の油状物質として得る；LC-MS： $t_R = 0.69 \text{ min}$ ； $[\text{M}+1]^+ = 397.18$ 。

実施例 47

【0219】

【化104】



【0220】

a) 2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノール(89 mg、0.276 mmol)の3N NaOH水溶液(1 mL)およびイソプロパノール(4 mL)中の溶液に、(R)-エピクロロヒドリン(142 mg、1.53 mmol)を添加する。混合物を室温で24時間攪拌した後、別量の(R)-エピクロロヒドリン(142 mg、1.53 mmol)を添加する。攪拌をさらに24時間、室温で継続する。混合物をEA (50 mL)で希釈し、1M NaOH水溶液(10 mL)および塩水(10 mL)で洗浄する。有機相を MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、粗製(S)-2-エチル-4-[3-(3-エチル-5-メチル-4-オキシラニルメトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-ピリジンを得る；LC-MS*： $t_R = 1.11^* \text{ min}$ ； $[\text{M}+1]^+ = 380.24$ 。

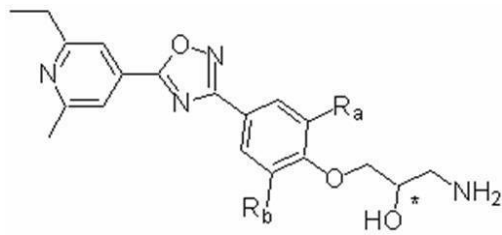
b) (S)-2-エチル-4-[3-(3-エチル-5-メチル-4-オキシラニルメトキシ-フェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-ピリジンを、実施例46、工程b)に記載されているように、MeOH中のアンモニアで処理し、(R)-1-アミノ-3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロ

パン-2-オールを得る。

実施例 48 - 54

【0221】

【化105】



10

【0222】

以下の実施例は、実施例46または47と同様に製造される。

【0223】

【表4】

実施例	R _a	R _b	*キラリティー	LC-MS	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
48	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Rac	0.71	411.07
49	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	S	1.17*	411.14
50	CH ₃	Cl	R		
51	CH ₃	Cl	S		
52	Cl	OCH ₃	R	0.68	418.95
53	Cl	OCH ₃	S	0.67	418.99
54	CH ₃	OCH ₃	rac	0.66	399.10

20

【0224】

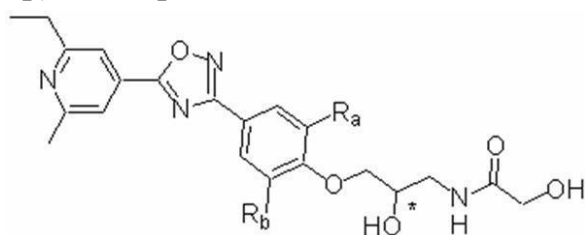
実施例 52

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.91-3.01 (m, 4 H), 3.94-4.00 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 4.05-4.18 (m, 1 H), 4.24-4.31 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.89 (s, 1 H)。

実施例 55 - 64

【0225】

【化106】



40

【0226】

以下の実施例は、対応するアミンをグリコール酸で処理することにより、実施例3と同様に製造される。

【0227】

【表 5】

実施例	R _a	R _b	*キラリティー	LC-MS	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
55	CH ₃	CH ₃	Rac	0.80*	441.18
56	CH ₃	CH ₂ CH ₃	R	0.74	455.23
57	CH ₃	CH ₂ CH ₃	S	0.84*	455.21
58	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Rac	0.78	469.20
59	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	S	0.85*	469.18
60	CH ₃	Cl	R	0.74	461.13
61	CH ₃	Cl	S	0.74	461.13
62	Cl	OCH ₃	R	0.74	477.17
63	Cl	OCH ₃	S	0.74	477.19
64	CH ₃	OCH ₃	Rac	0.71	457.18

【0228】

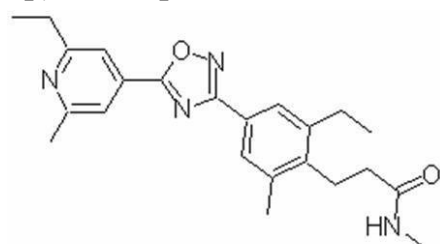
実施例 57

¹H NMR (D₆-DMSO) : δ 1.19-1.32 (m, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.73 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 3.39-3.48 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 2 H), 3.84 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.93-4.00 (m, 1 H), 5.31 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 5.55 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.70 (t br, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.80 (s, 3 H)。

実施例 65

【0229】

【化107】



【0230】

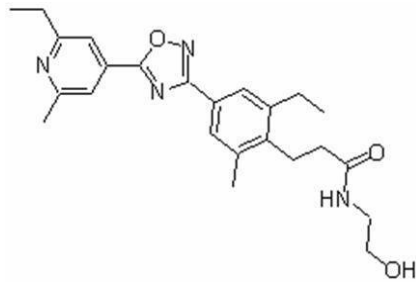
3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸(26 mg、69 μmol)およびDIPEA (27 mg、207 μmol)のDMF (3 mL)溶液に、PyBOP (40 mg、76 μmol)を0℃で添加する。混合物を15分、0℃で攪拌した後、メチルアミン(2.4 mg、76 μmol、THF中2M溶液を38 μL)を添加する。攪拌を1時間、0℃で継続する。反応を水(2 mL)でクエンチし、混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈する。混合物をエーテルで2回抽出する。合わせた有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、調製用TLCプレート上のクロマトグラフィーにより、ヘプタン：EA 1：4で精製し、3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-N-メチル-プロピオンアミド(21 mg)を、白色の固体として得る；LC-MS： t_R = 0.90 min； [M+1]⁺ = 393.45； ¹H NMR δ 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.40 (t, J = 7.8 Hz, 3 H), 2.34-2.41 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 2.95

(q, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 3.07-3.13 (m, 2 H), 5.41 (s br, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H)。

実施例 6 6

【0231】

【化108】



10

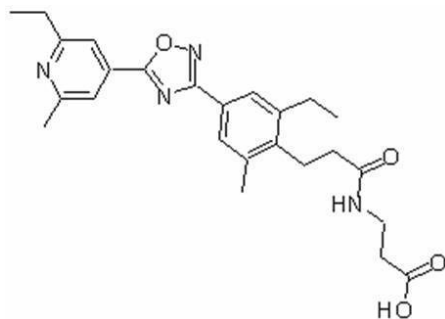
【0232】

エタノールアミンを用いて、実施例 6 5 と同様に、3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-プロピオンアミドを製造する； LC-MS: $t_R = 0.83$ min; $[M+1]^+ = 423.36$ 。

実施例 6 7

【0233】

【化109】



20

30

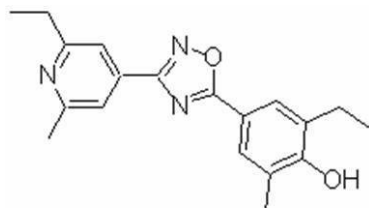
【0234】

実施例 6 5 と同様に、3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオン酸を、3-アミノ-プロピオン酸 tert-ブチルエステルとカップリングし、ジオキサン中4N HClで、室温にてtert-ブチルエステルを開裂することにより、3-(3-{2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェニル}-プロピオニルアミノ)-プロピオン酸を得る； LC-MS: $t_R = 0.80$ min; $[M+1]^+ = 451.20$ 。

実施例 6 8

【0235】

【化110】



40

【0236】

2-エチル-N-ヒドロキシ-6-メチル-isonicotinアミジンを、3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸とカップリングし、環化することにより、実施例 1 0 と同様に、2-エチ

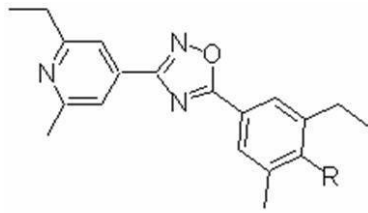
50

ル-4-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.83 \text{ min}$ ； $[M+1]^+ = 324.15$ 。

実施例 69-74

【0237】

【化111】



10

【0238】

以下の実施例は、2-エチル-4-[3-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノールから、前記実施例と同様に製造する。

【0239】

【表6】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
69	14		0.75	398.17
70	14		0.75	398.18
71	47		0.66	397.19
72	47		0.66	397.18
73	3		0.73	455.24
74	3		0.73	455.25

20

30

【0240】

実施例 74

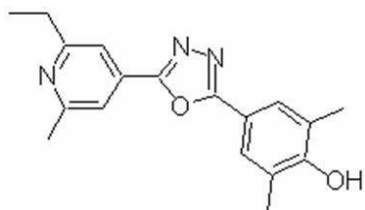
$^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO)： δ 1.24 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 2.37 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.76 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H), 2.84 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 3.39-3.48 (m, 1 H), 3.73-3.82 (m, 2 H), 3.84 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2 H), 3.93-4.01 (m, 1 H), 5.32 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H), 5.54 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1 H), 7.66-7.73 (m, 3 H), 7.92 (s, 2 H)。

40

実施例 75

【0241】

【化 1 1 2】



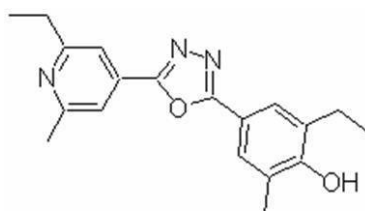
【 0 2 4 2】

イソニコチン酸4(150 mg、0.744 mmol)、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸 ヒドラジド(200 mg、0.740 mmol)およびDIPEA (302 mg、2.34 mmol)のDCM (15 mL)溶液に、Py BOP (420 mg、0.807 mmol)を、0°Cで少しづつ添加する。混合物を0°Cで3時間攪拌した後、ピリジン(295 mg、3.73 mmol)、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物(214 mg、1.17 mmol)を添加する。混合物を室温で15時間攪拌した後、別量のピリジン(295 mg、3.73 mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(214 mg、1.17 mmol)を添加する。2時間攪拌した後、さらに別量のピリジン(295 mg、3.73 mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(214 mg、1.17 mmol)を添加し、攪拌を2時間継続する。ジメチルアミノプロピルアミン(0.25 mL)を添加し、混合物を30分攪拌した後、エーテル(100 mL)で希釈し、1M NaH₂PO₄水溶液(2x30 mL)および飽和Na₂CO₃水溶液で洗浄する。洗浄液をEA (2x75 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥し、ろ過し、蒸発させ、粗製4-[5-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2-エチル-6-メチル-ピリジンを得る；LC-MS： t_R = 1.12 min； [M+1]⁺ = 400.22。この物質のギ酸(0.125 mL)、MeOH (5 mL)およびTHF (10 mL)溶液に、Pd/C (50 mg、10% Pd)を添加し、混合物を、室温で、1barのH₂の下、15時間攪拌する。触媒をろ過により除去し、ろ液の溶媒を蒸発させる。残渣をEA (100 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、EAで溶出するシリカゲル上のCCにて精製し、4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノール(209 mg)を、ベージュ色の泡状物質として得る； LC-MS： t_R = 0.74 min； [M+1]⁺ = 310.11。

実施例 7 6

【 0 2 4 3】

【化 1 1 3】



【 0 2 4 4】

イソニコチン酸4および4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸 ヒドラジドから、実施例 7 5 と同様に、2-エチル-4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノールを製造する； LC-MS： t_R = 0.74 min； [M+1]⁺ = 324.27； ¹H NMR (D₆-DMSO)： δ 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 9.15 (s, 1 H)。

実施例 7 7 - 8 4

【 0 2 4 5】

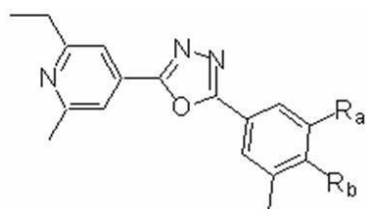
10

20

30

40

【化 1 1 4】



【 0 2 4 6】

実施例 75 および 76 から、以下の実施例を、前記実施例と同様に製造する。

10

【 0 2 4 7】

【表 7】

実施例	以下の実施例と同様に	R _a	R _b	LC-MS	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
77	14	CH ₃		0.76	384.23
78	14	CH ₃		0.76	384.24
79	47	CH ₃		0.60	
80	3	CH ₃		0.69*	441.22
81	47	CH ₂ CH ₃			
82	3	CH ₂ CH ₃		0.75*	455.23
83	47	CH ₂ CH ₃			
84	3	CH ₂ CH ₃		0.75*	455.17

20

30

【 0 2 4 8】

実施例 79

¹H NMR δ 1.39 (t, J = 7.8 Hz, 3 H), 2.41 (s, 6 H), 2.67 (s, 3 H), 2.93 (q, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.96-3.02 (m, 1 H), 3.06-3.13 (m, 1 H), 3.88-3.91 (m, 2 H), 4.04-4.09 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.83 (s, 2 H)。

40

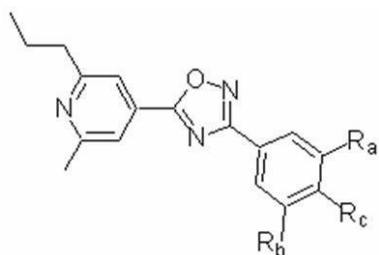
実施例 84

¹H NMR (D₆-DMSO) : δ 1.19-1.32 (m, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.75 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.92-4.01 (m, 1 H), 7.70 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.88 (s, 2 H)。

実施例 85 - 105

【 0 2 4 9】

【化 1 1 5】



【 0 2 5 0】

イソニコチン酸5から、以下の実施例を、前記実施例と同様に製造する。

【 0 2 5 1】

【表 8】

実施例	以下の実施例と同様に	R _a	R _b	R _c	LC-MS	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
85	10	CH ₃	CH ₃	OH	0.86	323.95
86	10	CH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	0.90	338.27
87	10	Cl	OCH ₃	OH	0.60*	360.37
88	14	CH ₃	CH ₃		0.91*	398.23
89	14	CH ₃	CH ₃		0.92*	398.27
90	14	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0.95*	412.23
91	14	CH ₃	CH ₂ CH ₃		0.95*	412.22
92	14	Cl	OCH ₃		0.79	434.08
93	14	Cl	OCH ₃		0.79	434.08
94	47	CH ₃	CH ₃		0.69	397.13
95	3	CH ₃	CH ₃		0.83	455.21
96	47	CH ₃	CH ₃		0.68	397.13
97	3	CH ₃	CH ₃		0.82*	455.27

【 0 2 5 2】

実施例 8 7

¹H NMR (D₆-DMSO) : δ 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.68-1.81 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.78-2.86 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.52 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H)。

実施例 89

^1H NMR δ 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.59 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.72-3.78 (m, 1 H), 3.79-3.90 (m, 2 H), 4.65 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.77 (s, 3 H)。

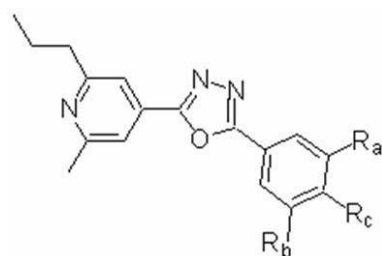
実施例 103

^1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.70-1.79 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.80-2.86 (m, 2 H), 3.17-3.27 (m, 1 H), 3.44-3.53 (m, 1 H), 3.83 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.88-3.95 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.99-4.05 (m, 1 H), 5.19 (d br, J = 3.3 Hz, 1 H), 5.55 (t br, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.61-7.67 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H)。

実施例 106 - 115

【0253】

【化116】



【0254】

イソニコチン酸5から、以下の実施例を、前記実施例と同様に製造する。

【0255】

【表9】

実施例	以下の実施例と同様に	R_a	R_b	R_c	LC-MS	
					t_R [min]	$[M+H]^+$
106	75	CH_3	CH_3	OH	0.77	324.14
107	75	CH_3	CH_2CH_3	OH	0.83*	338.26
108	14	CH_3	CH_3		0.80*	398.21
109	14	CH_3	CH_3		0.80*	398.22
110	47	CH_3	CH_3		0.63	397.13
111	3	CH_3	CH_3		0.73*	455.25
112	47	CH_3	CH_2CH_3			
113	3	CH_3	CH_2CH_3		0.79*	469.21
114	47	CH_3	CH_2CH_3			
115	3	CH_3	CH_2CH_3		0.79*	469.19

【0256】

実施例 109

^1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.75 (h, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.36 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.73-3.79 (m, 1 H), 3.80-3.86 (m, 1 H), 3.86-3.92 (m, 1 H), 4.66 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.86 (s, 2 H).

実施例 1 1 3

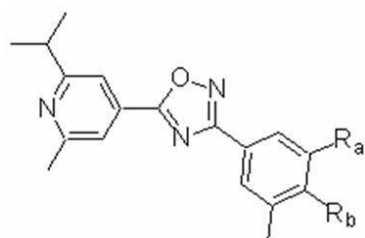
^1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.26 (t, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.71-1.81 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.10-3.19 (m, 2 H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 3.72-3.82 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.93-4.01 (m, 1 H), 7.70 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.88 (s, 2 H)。

10

実施例 1 1 6 - 1 2 3

【0 2 5 7】

【化 1 1 7】



20

【0 2 5 8】

イソニコチン酸13から、以下の実施例を、前記実施例と同様に製造する。

【0 2 5 9】

【表 1 0】

実施例	以下の実施例と同様に	R_a	R_b	LC-MS	
				t_R [min]	$[M+H]^+$
116	10	CH_2CH_3	OH	0.92	338.10
117	10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	OH	1.13*	352.40
118	17	CH_2CH_3		0.90	382.10
119	14	CH_2CH_3		0.81	412.11
120	47	CH_2CH_3		0.71	411.05
121	3	CH_2CH_3		0.79	469.21
122	46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		0.74	425.27
123	3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		0.82	483.24

30

40

【0 2 6 0】

実施例 1 2 3

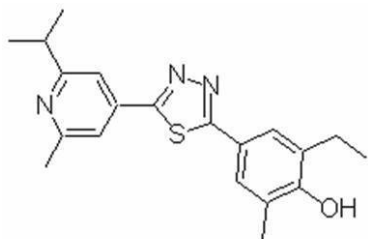
^1H NMR δ 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.67-1.79 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.65-2.72 (m, 5 H), 2.99-3.04 (m, 1 H), 3.18 (hept, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.45-3.57 (m, 2 H), 3.76-3.83 (m, 1 H), 3.83-3.93 (m, 2 H), 4.18-4.24 (m, 3 H), 7.08 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.74 (s, 2 H), 7.87 (s, 2 H)。

50

実施例 1 2 4

【0 2 6 1】

【化 1 1 8】



10

【0 2 6 2】

a) イソニコチン酸13(900 mg、4.73 mmol)、4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-安息香酸 ヒドラジド(2848 mg、5.00 mmol)およびDIPEA (1.73 g、13.4 mmol)のDCM (50 mL)溶液に、PyBOP (3257 mg、6.26 mmol)を、0℃にて添加する。混合物を0℃で30分攪拌後、EAで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機抽出物を、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮し、粗製ジ-アシルヒドラジドを得る； LC-MS： t_R = 0.74 min, [M+1]⁺ = 446.09。この物質およびLawesson試薬(1.86 g、4.59 mmol)をTHF (15 mL)に溶解し、混合物を、110℃で5分、マイクロ波中で加熱する。混合物をEAで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン：EA 9：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、4-[5-(4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-フェニル)-[1,3,4]チ

20

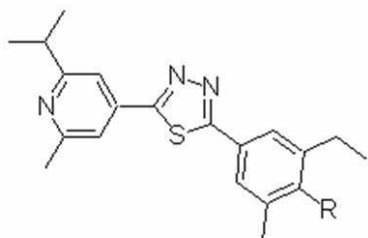
アジアゾール-2-イル]-2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン(837 mg)を、黄色の油状物質として得る； LC-MS： t_R = 1.00 min, [M+1]⁺ = 444.23。
b) 4-[5-(4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン(837 mg、1.88 mmol)のEA (30 mL)溶液に、33%HB r、酢酸溶液(1 mL)を添加する。混合物を室温で3時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液で2回洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン：EA 4：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、2-エチル-4-[5-(2-イソプロピル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-6-メチル-フェノール(540 mg)を、薄黄色の油状物質として得る； LC-MS： t_R = 0.92* min, [M+1]⁺ = 354.14。

実施例 1 2 5 - 1 3 0

30

【0 2 6 3】

【化 1 1 9】



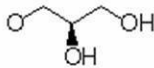
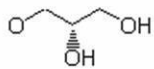
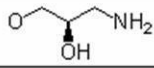
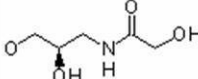
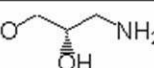
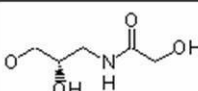
【0 2 6 4】

40

実施例 1 2 4 から、以下の実施例を、前記実施例と同様に製造する。

【0 2 6 5】

【表 1 1】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
125	14		0.88*	428.04
126	14		0.88*	428.09
127	46		0.96*	426.84
128	3		0.81*	485.10
129	46		0.99*	426.92
130	3		0.81*	485.17

10

【0 2 6 6】

20

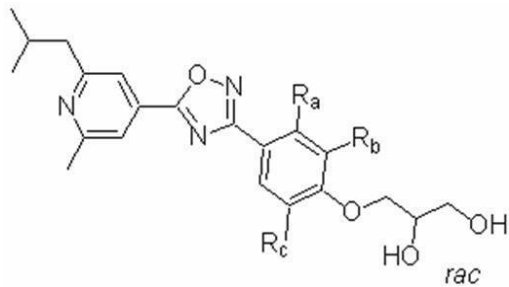
実施例 1 2 6

^1H NMR δ 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H), 2.13 (s br, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.22 (s br, 1 H), 3.81-3.99 (m, 4 H), 4.14-4.22 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H)。

実施例 1 3 1 - 1 3 6

【0 2 6 7】

【化 1 2 0】



30

【0 2 6 8】

イソニコチン酸から、以下の実施例を、実施例 1 と同様に製造する。

【0 2 6 9】

【表 1 2】

実施例	R _a	R _b	R _c	LC-MS	
				t _R [min]	[M+H] ⁺
131	H	H	H	0.74	384.40
132	CH ₃	H	H	0.77	398.47
133	H	OCH ₃	H	0.85	414.20
134	H	CH ₃	Cl	0.84	432.05
135	H	OCH ₃	Cl	0.83	448.28
136	H	H	Br	0.82	462.20

10

【0 2 7 0】

実施例 1 3 6

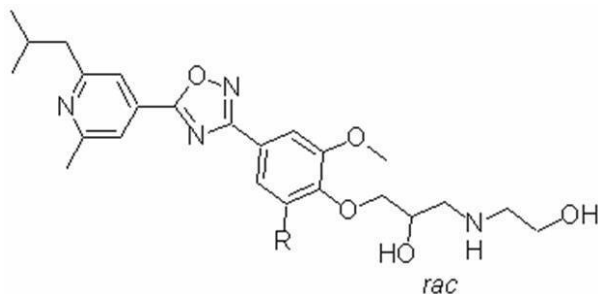
¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 2.14-2.25 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.86-3.98 (m, 3 H), 4.18-4.30 (m, 4 H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.12 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)。

20

実施例 1 3 7 および 1 3 8

【0 2 7 1】

【化 1 2 1】



30

【0 2 7 2】

前記実施例から、以下の実施例を、実施例 2 0 と同様に製造する。

【0 2 7 3】

【表 1 3】

実施例	以下の実施例から	R	LC-MS	
			t _R [min]	[M+H] ⁺
137	133	H	0.77	457.2
138	135	Cl	0.73	491.06

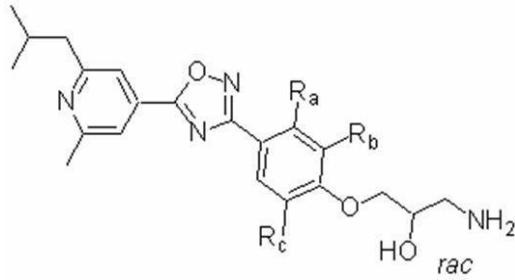
40

【0 2 7 4】

実施例 1 3 9 - 1 4 2

【0 2 7 5】

【化 1 2 2】



【 0 2 7 6】

10

前記実施例から、以下の実施例を、実施例 2 と同様に製造する。

【 0 2 7 7】

【表 1 4】

実施例	以下の実施例から	R _a	R _b	R _c	LC-MS	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
139	132	CH ₃	H	H	0.70	397.18
140	133	H	OCH ₃	H	0.76	413.09
141	134	H	CH ₃	Cl	0.73	431.67
142	135	H	OCH ₃	Cl	0.73	447.06

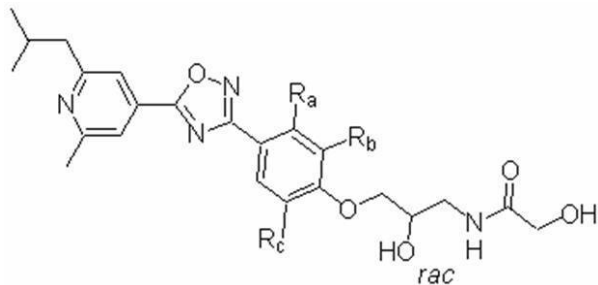
20

【 0 2 7 8】

実施例 1 4 3 - 1 4 6

【 0 2 7 9】

【化 1 2 3】



30

【 0 2 8 0】

前記実施例から、以下の実施例を、実施例 3 と同様に製造する。

【 0 2 8 1】

【表 1 5】

実施例	以下の実施例から	R _a	R _b	R _c	LC-MS	
					t _R [min]	[M+H] ⁺
143	139	CH ₃	H	H	0.76	455.22
144	140	H	OCH ₃	H	0.82	471.50
145	141	H	CH ₃	Cl	0.80	489.18
146	142	H	OCH ₃	Cl	0.79	505.27

40

【 0 2 8 2】

実施例 1 4 4

¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.79 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.50-3.59 (m, 1 H), 3.69-3.82 (m, 3 H), 3.99 (s, 3 H),

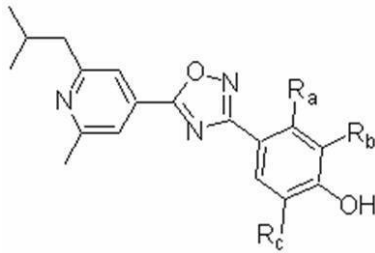
50

4.05-4.27 (m, 5 H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.11 (t, $J = 5.5$ Hz), 7.68 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz), 8.21 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H).

実施例 1 4 7 - 1 5 0

【0 2 8 3】

【化 1 2 4】



10

【0 2 8 4】

イソニコチン酸6および適宜な4,N-ジヒドロキシベンズアミジンから、以下の実施例を、実施例 1 0 と同様に製造する。

【0 2 8 5】

【表 1 6】

実施例	R_a	R_b	R_c	LC-MS	
				t_R [min]	$[M+H]^+$
147	OCH ₃	H	H	0.78	340.10
148	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	0.96	366.13
149	H	CH ₃	OCH ₃	0.89	354.10
150	H	Cl	OCH ₃	0.90	374.05

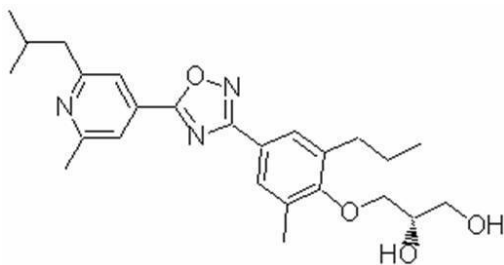
20

【0 2 8 6】

実施例 1 5 1

【0 2 8 7】

【化 1 2 5】



30

【0 2 8 8】

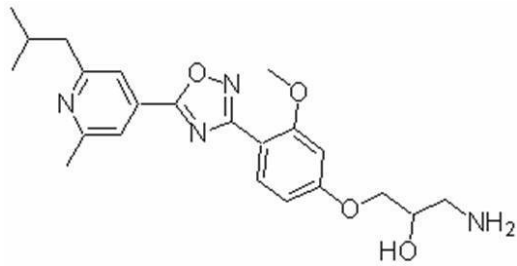
実施例 1 4 8 から、実施例 1 5 と同様に、(S)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.87$ min, $[M+1]^+ = 440.19$ 。

40

実施例 1 5 2

【0 2 8 9】

【化 1 2 6】



【0 2 9 0】

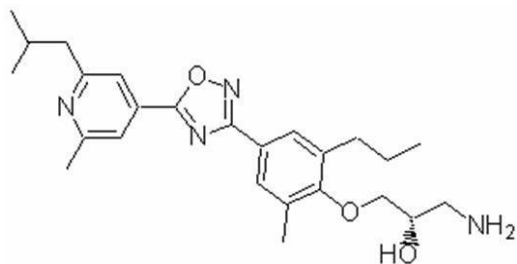
実施例 1 4 7 から、実施例 4 7 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メトキシ-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.65$ min, $[M+1]^+ = 413.12$ 。

10

実施例 1 5 3

【0 2 9 1】

【化 1 2 7】



20

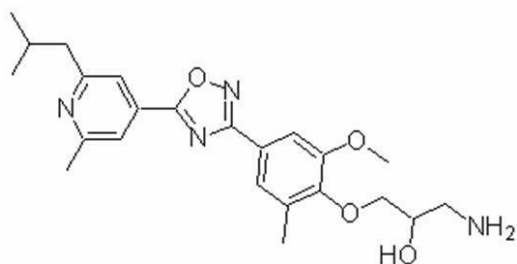
【0 2 9 2】

実施例 1 4 8 から、実施例 4 7 と同様に、(S)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.76$ min, $[M+1]^+ = 439.28$ 。

実施例 1 5 4

【0 2 9 3】

【化 1 2 8】



30

【0 2 9 4】

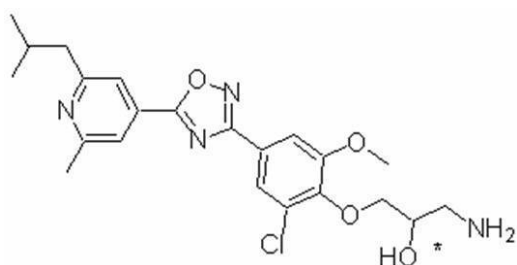
実施例 1 4 9 から、実施例 4 6 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.71$ min, $[M+1]^+ = 427.08$ 。

40

実施例 1 5 5 および 1 5 6

【0 2 9 5】

【化 1 2 9】



50

【0296】

実施例150から、実施例46と同様に、以下の実施例を製造する。

【0297】

【表17】

実施例	* キラリティー	LC-MS	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
155	R	0.72	447.13
156	S	0.72	447.13

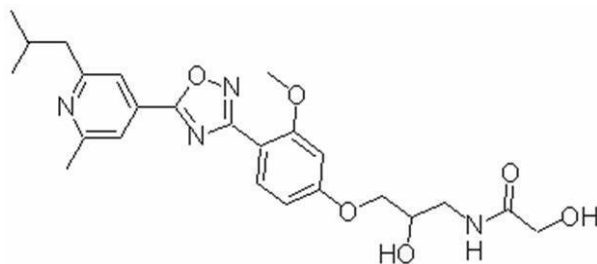
10

【0298】

実施例157

【0299】

【化130】



20

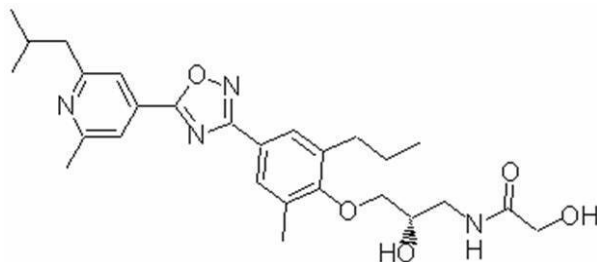
【0300】

実施例152から、実施例3と同様に、(RS)-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 0.71$ min, $[M+1]^+ = 471.21$ 。

実施例158

【0301】

【化131】



30

【0302】

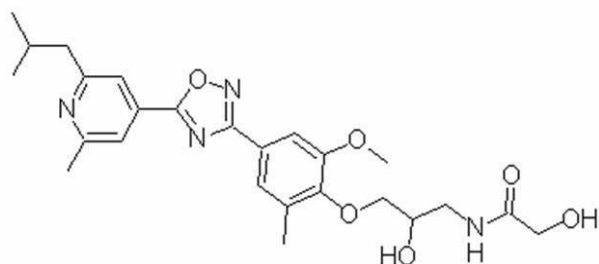
実施例152から、実施例3と同様に、(S)-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メチル-6-プロピル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 0.94$ min, $[M+1]^+ = 497.14$ 。

40

実施例159

【0303】

【化 1 3 2】



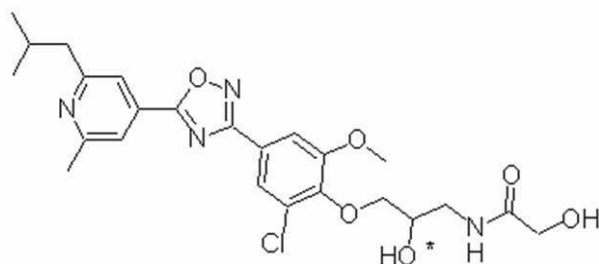
【 0 3 0 4】

実施例 1 5 4 から、実施例 3 と同様に、(RS)-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2-メトキシ-6-メチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 0.77$ min, $[M+1]^+ = 485.21$ 。

実施例 1 6 0 および 1 6 1

【 0 3 0 5】

【化 1 3 3】



【 0 3 0 6】

前記実施例から、実施例 3 と同様に、以下の実施例を製造する。

【 0 3 0 7】

【表 1 8】

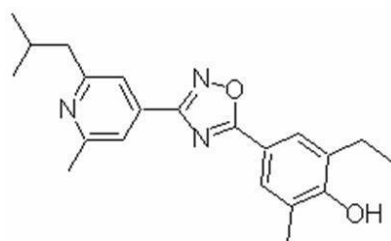
実施例	以下の実施例から	* キラリティー	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
160	155	R	0.80	505.18
161	156	S	0.79	505.20

【 0 3 0 8】

実施例 1 6 2

【 0 3 0 9】

【化 1 3 4】



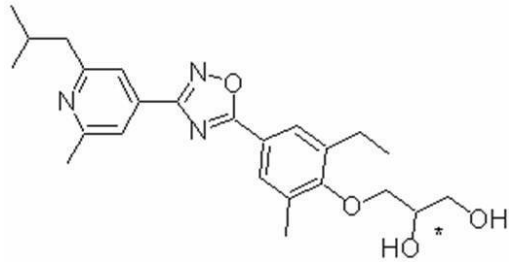
【 0 3 1 0】

2-エチル-4-[3-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-6-メチル-フェノールは、N-ヒドロキシ-2-イソブチル-6-メチル-イソニコチンアミジンおよび3-エチル-4-ヒドロキシ-5-メチル-安息香酸から製造される； LC-MS： $t_R = 0.90$ min, $[M+1]^+ = 352.17$ 。

実施例 163 および 164

【0311】

【化135】



10

【0312】

実施例 162 から、実施例 14 と同様に、以下の実施例を製造する。

【0313】

【表19】

実施例	* キラリティー	LC-MS	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
163	R	0.81	426.16
164	S	0.81	426.16

20

【0314】

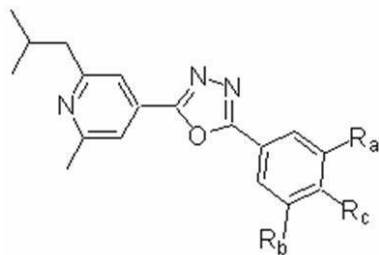
実施例 164

1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.10 (s br, 1 H), 2.14-2.25 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.72-2.84 (m, 5 H), 3.81-3.99 (m, 4 H), 4.16-4.22 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H)。

実施例 165 - 184

【0315】

【化136】



30

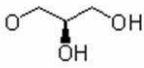
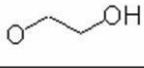
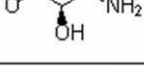
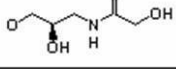
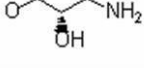
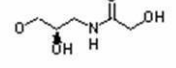
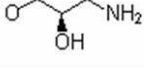
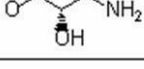
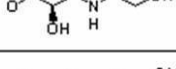
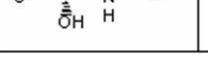
【0316】

イソニコチン酸6および対応する4-ベンジルオキシ安息香酸 ヒドラジドから、前記実施例と同様に、以下の実施例を製造する。

40

【0317】

【表 20】

実施例	以下の実施例 と同様に製造	R_a	R_b	R_c	LC-MS	
					t_R [min]	$[M+H]^+$
165	75	CH_3	CH_3	OH	0.81	338.13
166	75	CH_3	CH_2CH_3	OH	0.95*	352.07
167	75	Cl	OCH_3	OH	0.81	374.05
168	14	CH_3	CH_3		0.84*	412.22
169	14	CH_3	CH_3		0.84*	412.23
170	17	CH_3	CH_2CH_3		0.96*	396.18
171	47	CH_3	CH_2CH_3			
172	3	CH_3	CH_2CH_3		0.79*	469.19
173	47	CH_3	CH_2CH_3			
174	3	CH_3	CH_2CH_3		0.80*	469.20
175	47	CH_3	CH_2CH_3		0.91*	425.12
176	47	CH_3	CH_2CH_3		0.90*	425.12
177	20	CH_3	CH_2CH_3		0.85	469.22
178	20	CH_3	CH_2CH_3		0.85	469.25

【0318】

実施例 167

1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 2.07-2.19 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.70 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 10.49 (s, 1 H)。

実施例 170

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 1.34 (t, J = 7.8 Hz, 3 H), 2.16-2.25 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.77 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.81 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.98-4.06 (m, 4 H), 7.64 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)。

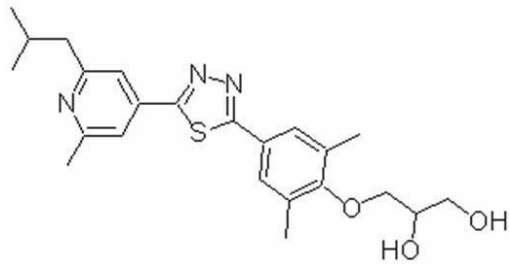
実施例 180

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 6 H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.15-2.24 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.77 (q, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.34 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 3.76-3.95 (m, 3 H), 4.19-4.26 (m, 3 H), 7.00 (t, J = 5.5 Hz), 7.64 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H)。

実施例 185

【0319】

【化137】



10

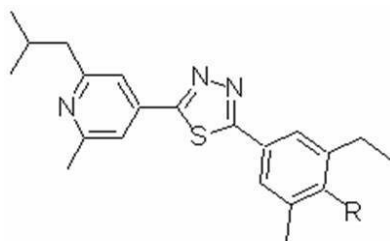
【0320】

実施例 124 に記載されているように、チアジアゾールの環化工程において、Lawesson試薬を用いて、イソニコチン酸6および4-アリルオキシ-3,5-ジメチル-安息香酸 ヒドラジドから、実施例1と同様に、(RS)-3-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを製造する； LC-MS： $t_R = 0.73 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 428.47$ 。

実施例 186 - 192

【0321】

【化138】



20

【0322】

イソニコチン酸6および4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル安息香酸 ヒドラジドから、前記実施例と同様に、以下の実施例を製造する。

【0323】

【表21】

実施例	以下の実施例 と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
186	124	OH	0.91*	368.14
187	14		0.90	442.08
188	14		0.90*	442.90
189	46		1.06*	441.13
190	46		0.67	441.23
191	3		0.83*	499.12
192	3		0.83*	499.12

30

40

【0324】

実施例 192

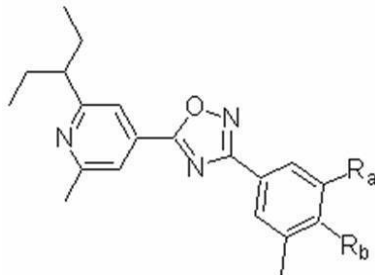
50

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.12-2.22 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.65 (s, 2 H), 2.71-2.79 (m, 4 H), 3.43-3.58 (m, 3 H), 3.76-3.93 (m, 3 H), 4.19-4.25 (m, 3 H), 7.08 (t br, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H)。

実施例 193-206

【0325】

【化139】



【0326】

イソニコチン酸14および3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル-ベンズアミジンから、前記実施例と同様に、以下の実施例を製造する。

【0327】

【表22】

実施例	以下の実施例と同様に	R_a	R_b	LC-MS	
				t_R [min]	$[M+H]^+$
193	10	CH_2CH_3	OH	0.96	366.16
194	10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	OH	1.24*	380.15
195	14	CH_2CH_3		0.87	440.04
196	14	CH_2CH_3		0.87	440.24
197	14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1.10	454.10
198	14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1.10	454.10
199	46	CH_2CH_3		1.42*	439.36
200	46	CH_2CH_3		1.34*	439.38
201	46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1.12*	453.13
202	46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1.40	453.11
203	3	CH_2CH_3		0.84	497.26
204	3	CH_2CH_3		0.84	497.26
205	3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1.01	511.11
206	3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		1.01	511.11

10

20

30

40

50

【0328】

実施例194

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.69-1.84 (m, 6 H), 2.37 (s, 3 H), 2.65-2.73 (m, 7 H), 5.04 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H)。

実施例195

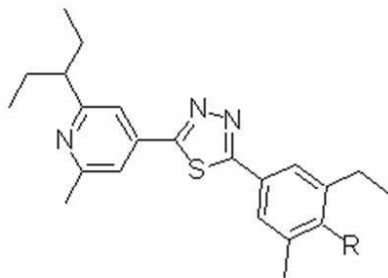
$^1\text{H NMR}$ δ 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.79 (quint, $J = 7.3$ Hz, 4 H), 2.22 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 2.71-2.86 (m, 3 H), 3.81-4.03 (m, 4 H), 4.14-4.21 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H)。

10

実施例207-210

【0329】

【化140】



20

【0330】

イソニコチン酸14および4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル 安息香酸 ヒドラジドから、前記実施例と同様に、以下の実施例を製造する。

【0331】

【表23】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
207	124	OH	0.88	382.15
208	14		0.78	456.25
209	47		0.72	455.27
210	3		0.76	513.26

30

【0332】

実施例210

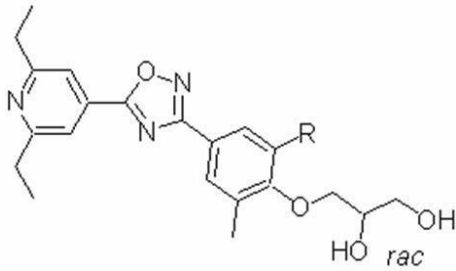
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.78 (quint, $J = 7.5$ Hz, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.61-2.69 (m, 4 H), 2.75 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.75-3.93 (m, 3 H), 4.18-4.25 (m, 3 H), 7.07 (s br, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H)。

40

実施例211および212

【0333】

【化 1 4 1】



【 0 3 3 4】

イソニコチン酸7および適宜なアリルオキシ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジンから、実施例1と同様に、以下の実施例を製造する。

【 0 3 3 5】

【表 2 4】

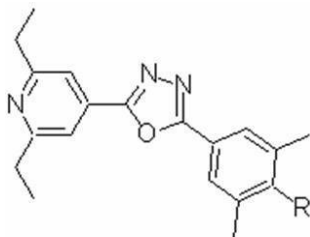
実施例	R	LC-MS	
		t_R [min]	$[M+H]^+$
211	CH ₃	0.77	398.55
212	CH ₂ CH ₃	0.80	412.58

【 0 3 3 6】

実施例 2 1 3 - 2 1 5

【 0 3 3 7】

【化 1 4 2】



【 0 3 3 8】

イソニコチン酸7および4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル 安息香酸 ヒドラジドから、前記実施例と同様に、以下の実施例を製造する。

【 0 3 3 9】

【表 2 5】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
213	75	OH	0.78	324.14
214	47		0.63	397.11
215	3		0.74*	455.18

【 0 3 4 0】

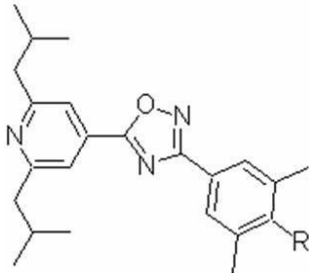
実施例 2 1 5

^1H NMR δ 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 6 H) 2.36 (s, 6 H), 2.86 (q, $J = 7.8$ Hz, 4 H), 3.58-3.67 (m, 2 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 3.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.92-3.99 (m, 1 H), 5.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 5.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.87 (s, 2 H)。

実施例 216 および 217

【0341】

【化143】



10

【0342】

実施例 23 から、以下の実施例を製造する。

【0343】

【表26】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
216	2			
217	3		0.92	511.62

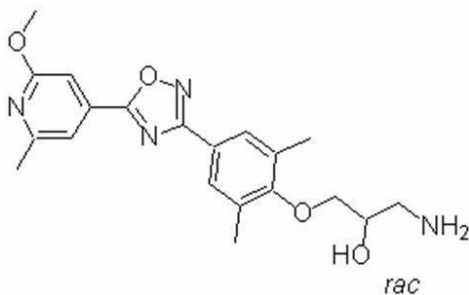
20

【0344】

実施例 218

【0345】

【化144】



40

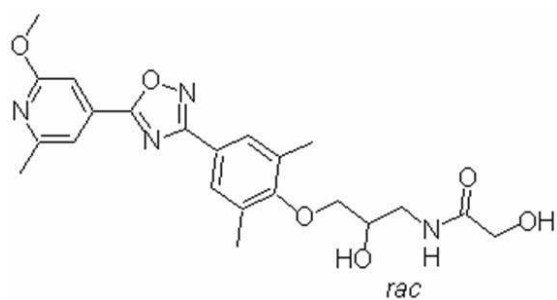
【0346】

実施例 27 から、実施例 2 と同様に、(RS)-1-アミノ-3-{4-[5-(2-メトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロパン-2-オールを製造する； MS: $[M+1]^+ = 399.52$ 。

実施例 219

【0347】

【化 1 4 5】



【 0 3 4 8】

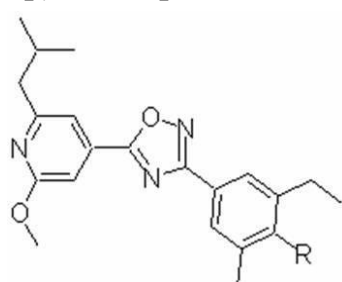
10

実施例 2 1 8 から、実施例 3 と同様に、(RS)-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-3-{4-[5-(2-メトキシ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノキシ}-プロピル)-アセタミドを製造する； LC-MS： $t_R = 0.96 \text{ min}$, $[M+1]^+ = 457.25$ 。

実施例 2 2 0 - 2 2 6

【 0 3 4 9】

【化 1 4 6】



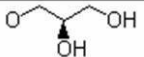
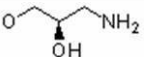
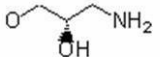
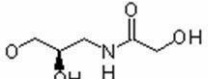
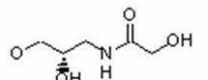
20

【 0 3 5 0】

イソニコチン酸15および3-エチル-4,N-ジヒドロキシ-5-メチル ベンズアミジンから、以下の実施例を製造する。

【 0 3 5 1】

【表 2 7】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
220	10	OH	1.18	368.18
221	14		1.10	442.18
222	14		1.10	442.22
223	47		0.92	441.24
224	47		0.92	441.25
225	3		1.05	499.22
226	3		1.05	499.19

10

20

【0 3 5 2】

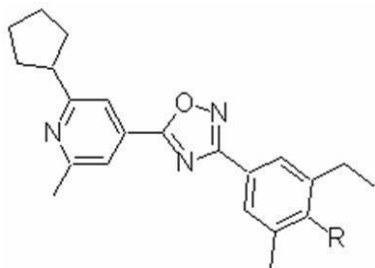
実施例 2 2 6

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.18-2.29 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.51 (s br, 1 H), 2.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.76 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.33 (s br, 1 H), 3.50-3.57 (m, 1 H), 3.76-3.94 (m, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.18-4.26 (m, 3 H), 6.99 (s br, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H)。

実施例 2 2 7 - 2 3 3

【0 3 5 3】

【化 1 4 7】



30

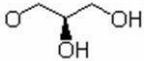
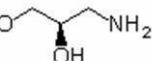
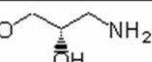
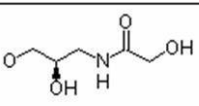
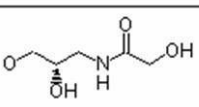
40

【0 3 5 4】

イソニコチン酸16から、前記実施例と同様に、以下の実施例を製造する。

【0 3 5 5】

【表 2 8】

実施例	以下の実施例と同様に	R	LC-MS	
			t_R [min]	$[M+H]^+$
227	10	OH	1.01	364.28
228	14		0.86	438.27
229	14		0.86	438.27
230	47		0.75	437.28
231	47		0.75	437.27
232	3		0.83	495.30
233	3		0.83	495.34

10

20

【0356】

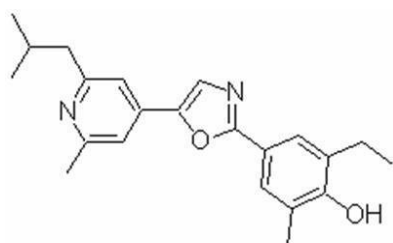
実施例 228

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 1.73-1.95 (m, 6 H), 2.03-2.09 (m, 1 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 3.51 (s br, 1 H), 3.81-3.98 (m, 4 H), 4.14-4.21 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H)。

実施例 234

【0357】

【化148】



30

【0358】

a) イソニコチン酸 6 (3.80 g, 16.5 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、DIPEA (10.7 g, 82.7 mmol)、続いて TBTU (6.37 g, 19.9 mmol) を添加する。混合物を室温で 10 分攪拌した後、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン (1.94 g, 19.9 mmol) を添加する。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、DCM で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、続いて水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物をヘプタン:EA 1:1 で溶出するシリカゲル上の CC で精製し、2-イソブチル-N-メトキシ-6,N-ジメチル-イソニコチンアミド (3.37 g) を無色の油状物質として得る; LC-MS: $t_R = 0.61$ min。

40

b) 2-イソブチル-N-メトキシ-6,N-ジメチル-イソニコチンアミド (410 mg, 1.74 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、臭化マグネシウムメチル (エーテル中 3 M 溶液を 1.17 mL, 3.47 mmol) を 5°C で添加する。混合物を 5°C で 1.5 時間攪拌する。 NH_4Cl の添加により、反応をクエンチする。混合物を EA (50 mL) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ

50

過し、濃縮する。粗生成物をヘプタン：EA 4：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、1-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノン(280 mg)を、無色の油状物質として得る。LC-MS： $t_R = 0.84$ min。

c) ヒドロキシルアミン 塩酸塩(120 mg、1.732 mmol)の水溶液(0.5 mL)および1 N NaOH水溶液(1.2 mL)を、1-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノン(276 mg、1.44 mmol)に添加する。溶液を80℃で2時間攪拌し、混合物の均質性を維持するために、MeOHを添加する。混合物を室温に冷却し、生成する沈殿を集め、水で洗浄し、真空乾燥し、1-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノン オキシム(258 mg)を、白色の固体として得る； $^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO)： δ 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 1.98-2.10 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 11.54 (s, 1 H)。

10

d) 1-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノン オキシム(125 mg、0.606 mmol)のピリジン(0.4 mL)溶液に、塩化p-トルエンスルフォニル(127 mg、0.667 mmol)を、5℃で添加する。混合物を5℃で15時間攪拌した後、別量の塩化p-トルエンスルフォニル(63 mg、0.334 mmol)を添加する。攪拌を5時間継続する。溶媒を蒸発させ、残った残渣を、水(15 mL)とEA (25 mL)の間で分画する。有機相を分離し、水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、ヘプタン：EA 3：1～2：1で溶出するシリカゲル上のCCで精製し、1-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノン オキシム p-トルエンスルホン酸エステル(177 mg)を、薄黄色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.99^*$, $[M+1]^+ = 361.04$ 。

20

e) カリウム エタノラート(水中24%、0.3 mL)の溶液を、1-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エタノン オキシム p-トルエンスルホン酸エステル(500 mg、1.39 mmol)のEtOH(1.7 mL)溶液に、5℃で添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物をエーテルで希釈し、30分攪拌した後、セライトを通してろ過する。ろ液を濃縮し、エーテル(25 mL)に溶解する。2N HCl (15 mL)水溶液を添加し、混合物を室温で1時間攪拌する。有機相を分離し、2N HCl水溶液 (3x20 mL)で抽出する。水性抽出物を合わせ、濃縮し、粗製2,2-ジエトキシ-2-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エチルアミン ジ塩酸塩(453 mg)を、黄色の樹脂として得る； LC-MS： $t_R = 0.84^*$, $[M+1]^+ = 281.23$ 。

f) 4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル安息香酸(115 mg、0.425 mmol)のDMF(1.5 mL)溶液に、EDC HCl (46 mg、0.467 mmol)、続いてHOBT (63 mg、0.467 mmol)を添加する。混合物を室温で15分攪拌した後、DIPEA (219 mg、1.70 mmol)および2,2-ジエトキシ-2-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エチルアミン ジ塩酸塩(150 mg、0.425 mmol)のDMF (0.5 mL)溶液を添加する。混合物を室温で4.5時間攪拌した後、別量の EDC HCl (20 mg)およびHOBT (30 mg)を添加する。攪拌を室温で16時間継続する。混合物をEA (30 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(15 mL)、水(15 mL)および塩水(15 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、調製用TLC上で、ヘプタン：EA 1：1で精製し、4-ベンジルオキシ-N-[2,2-ジエトキシ-2-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エチル]-3-エチル-5-メチル-ベンズアミド(137 mg)を、薄黄色のろう状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.13$, $[M+1]^+ = 533.15$ 。

30

g) 上記の4-ベンジルオキシ-N-[2,2-ジエトキシ-2-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-エチル]-3-エチル-5-メチル-ベンズアミド(112 mg、0.210 mmol)のアセトン(5 mL)溶液に、1N HCl (5.5 mL)水溶液を添加し、混合物を70℃で5時間攪拌する。アセトンを蒸発させ、残った残渣を0℃に冷却した後、NaOH水溶液で中和し、EA (2x20 mL)で2回抽出する。合わせた有機抽出物を、 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、濃縮する。粗生成物を、調製用TLC上で、ヘプタン：EA 1：2で精製し、4-ベンジルオキシ-3-エチル-N-[2-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-2-オキシ-エチル]-5-メチル-ベンズアミド(35 mg)を、黄色のろう状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.03^*$, $[M+1]^+ = 458.91$ 。

40

h) 4-ベンジルオキシ-3-エチル-N-[2-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-2-オキシ-エチル]-5-メチル-ベンズアミド(70 mg、0.153 mmol)のTHF (2 mL)溶液に、Burgess試薬(95 mg、0.377 mmol)を添加し、混合物を2時間還流する。別量のBurgess試薬(50 mg、0

50

.231 mmol)を添加し、攪拌を室温で16時間継続する。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、調製用TLC上で、ヘプタン：EA 1：2で精製し、4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-フェニル)-オキサゾール-5-イル]-2-イソブチル-6-メチル-ピリジン(24 mg)を、黄色の油状物質として得る； LC-MS： $t_R = 1.33^*$, $[M+1]^+ = 441.04$ 。

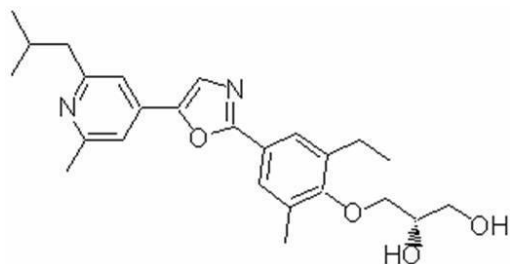
i) 4-[2-(4-ベンジルオキシ-3-エチル-5-メチル-フェニル)-オキサゾール-5-イル]-2-イソブチル-6-メチル-ピリジン(29 mg、66 μ mol)のTHF (0.5 mL)およびEtOH (0.5 mL)溶液に、Pd/C (10 mg、10% Pd)を添加する。混合物を室温、1barの H_2 下で、16時間攪拌する。触媒をろ過除去し、ろ液を濃縮する。残渣を、再び、上述のように、室温で、Pd/Cおよび H_2 で24時間処理する。触媒をろ過除去し、ろ液を蒸発させる。粗生成物を、調製用TLC上で、ヘプタン：EA 1：1で精製し、2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-オキサゾール-2-イル]-6-メチル-フェノール(11 mg)を、薄黄色のガラス状物質として得る； LC-MS： $t_R = 0.97^*$, $[M+1]^+ = 351.11$ ； 1H NMR ($CDCl_3$)： δ 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.12-2.22 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.66-2.79 (m, 4 H), 5.35 (s br, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.29 (s, 1H), 7.58 (s, 1 H), 7.80 (s, 2 H)。

10

実施例 2 3 5

【0 3 5 9】

【化 1 4 9】



20

【0 3 6 0】

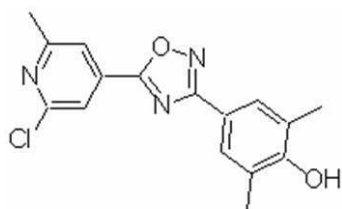
(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-オキサゾール-2-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを、実施例234から、実施例14と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.88^*$, $[M+1]^+ = 424.92$ ； 1H NMR δ 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.13-2.23 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.50-3.71 (m, 1 H), 3.82-3.98 (m, 4 H), 4.15-4.21 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H)。

30

実施例 2 3 6

【0 3 6 1】

【化 1 5 0】



40

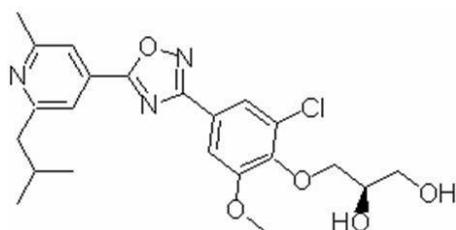
【0 3 6 2】

4-[5-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-2,6-ジメチル-フェノールを、イソニコチン酸1および4、N-ジヒドロキシ-3,5-ジメチル-ベンズアミジンから、実施例10と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 1.03$, $[M+1]^+ = 316.20$ 。

実施例 2 3 7

【0 3 6 3】

【化 1 5 1】



【 0 3 6 4】

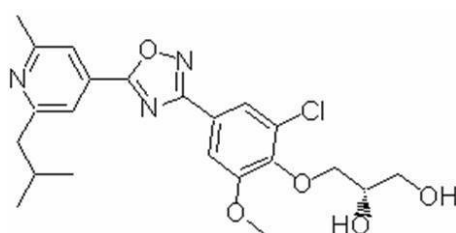
(R)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを、実施例150から、実施例 1 4と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.82$, $[M+1]^+ = 448.13$ 。

10

実施例 2 3 8

【 0 3 6 5】

【化 1 5 2】



20

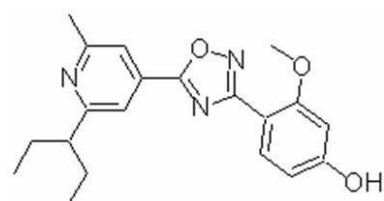
【 0 3 6 6】

(S)-3-{2-エチル-4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-6-メチル-フェノキシ}-プロパン-1,2-ジオールを、実施例150から、実施例 1 4と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.82$, $[M+1]^+ = 448.10$ 。

実施例 2 3 9

【 0 3 6 7】

【化 1 5 3】



30

【 0 3 6 8】

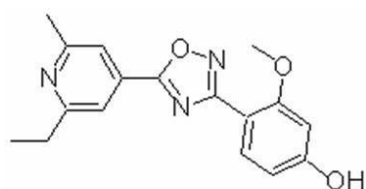
4-{5-[2-(1-エチル-プロピル)-6-メチル-ピリジン-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-3-メトキシ-フェノールを、イソニコチン酸 14および4,N-ジヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアミジンから、実施例10と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.80$, $[M+1]^+ = 354.13$ 。

40

実施例 2 4 0

【 0 3 6 9】

【化 1 5 4】



【 0 3 7 0】

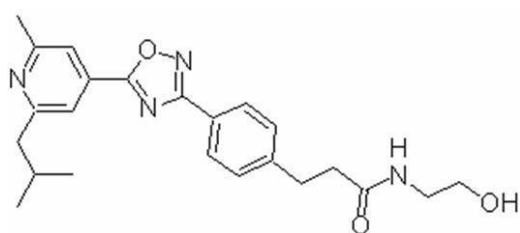
4-[5-(2-エチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-メトキシ-フェノールを、イソニコチン酸 4および4,N-ジヒドロキシ-2-メトキシ-ベンズアミンから、実施例10と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.80$, $[M+1]^+ = 354.13$ 。

10

実施例 2 4 1

【 0 3 7 1】

【化 1 5 5】



20

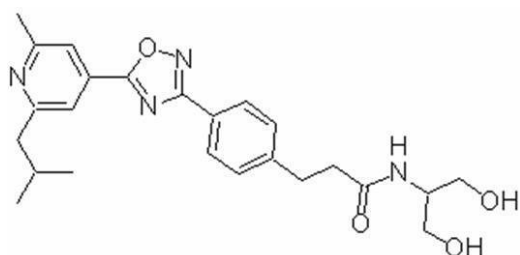
【 0 3 7 2】

N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-アセタミドを、{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-酢酸およびエタノールアミンから、実施例65と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.77$, $[M+1]^+ = 395.19$ 。

実施例 2 4 2

【 0 3 7 3】

【化 1 5 6】



30

【 0 3 7 4】

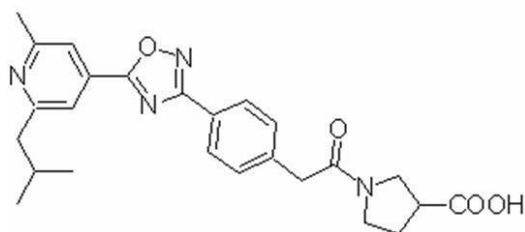
N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-2-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-アセタミドを、{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-酢酸および2-アミノ-プロパン-1,3-ジオールから、実施例65と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.73$, $[M+1]^+ = 425.06$ 。

40

実施例 2 4 3

【 0 3 7 5】

【化 1 5 7】



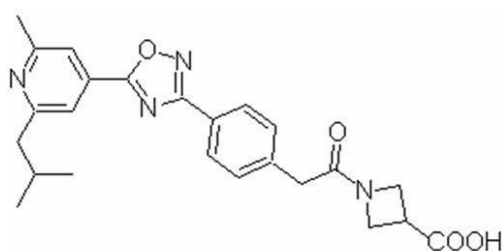
【 0 3 7 6】

(RS)-1-(2-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-アセチル)-ピロリジン-3-カルボン酸を、{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-酢酸および(RS)-ピロリジン-3-カルボン酸 塩酸塩から、実施例65と同様に製造する； LC-MS： $t_R = 0.82$, $[M+1]^+ = 448.10$ 。

実施例 2 4 4

【 0 3 7 7】

【化 1 5 8】



【 0 3 7 8】

1-(2-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-アセチル)-アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステルを、{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-酢酸およびアゼチジン-3-カルボン酸メチルエステルから、実施例65と同様に製造する；この物質を、3N NaOH水溶液/ジオキサン中、室温で20時間攪拌し、1-(2-{4-[5-(2-イソブチル-6-メチル-ピリジン-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-フェニル}-アセチル)-アゼチジン-3-カルボン酸を得る； LC-MS： $t_R = 0.80$, $[M+1]^+ = 435.02$ 。

II) 生物学

i) 実施例 4 3：EC₅₀ 値を決定するためのGTP γ S結合アッセイ法

GTP γ S結合アッセイ法は、96ウェルマイクロタイタープレート (Nunc, 442587) で、組換えヒトS1P1受容体を発現するCHO細胞の膜標品を用いて200 μ lの最終体積で行った。アッセイ条件は、20mM Hepes (Fluka, 54461)、100mM NaCl (Fluka, 71378)、5mM MgCl₂ (Fluka, 63064)、0.1%のBSA (Calbiochem, 126609)、1 μ M GDP (Sigma, G-7127)、2.5%のDMSO (Fluka, 41644)、50pMの³⁵S-GTP γ S (Amersham Biosciences, SJ1320)である。pHは、7.4である。試験化合物を溶解して、100%のDMSOに希釈し、³⁵S-GTP γ Sの非存在下で150 μ lの上記アッセイ緩衝液中で室温にて30分間プレインキュベートする。50 μ lの、³⁵S-GTP γ Sの添加後、アッセイを室温にて1時間インキュベートする。アッセイをPackard Biosciencesからのセル - ハーバスターを使用して反応混合物をMultiscreenプレート (Millipore, MAHFC1H60) に移すことによって終結させて、プレートを氷冷10mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (70%/30%) で洗浄して、乾燥させ、底面を封着して、25 μ lのMicroScint20 (Packard Biosciences, order no. 6013621) を添加後に、上部を封着する。膜結合型の³⁵S-GTP γ SをPackard BiosciencesからのTopCountで測定する。

EC₅₀は、最大の特異的³⁵S-GTP γ S結合の50%を誘導するアゴニストの濃度である。特異的結合は、非特異的結合を最大結合から減算することによって決定する。最大結合は、10 μ MのS1Pの存在下においてMultiscreenプレートに結合したcpmの量である。非特異的結合は

、アッセイにおけるアゴニストの非存在下での結合の量である。

244実施例化合物のうち、163化合物のアゴニスト活性（EC₅₀値）を測定した。161化合物のEC₅₀値は、0.1～2480nMの範囲内であり、平均は73nMである。選択された化合物のアゴニスト活性を表1に示す。

表1：

【0379】

【表29】

実施例の化合物	EC ₅₀ 値 [nM]
4	0.7
11	0.2
26	0.4
27	2.5
41	2.0
60	0.5
74	4.3
86	5.6
95	0.4
101	0.4
111	1.8
123	0.4
145	0.2
160	0.7
180	0.8
196	0.6
226	0.9
232	1.8
235	5.8

【0380】

ii) インビボでの有効性の評価

式(I)の化合物の有効性は、正常圧の雄ウィスターラットに対する3～30mg/kgの式(I)の化合物の経口投与後に、循環リンパ球を測定することによって評価する。動物は、12時間-光/暗闇サイクルで気候制御条件に収容して、通常のラット固形飼料および飲料水の自由な摂取をさせた。血液は、薬物投与前、並びに後の3、6および24時間に収集する。全血をAdvia Hematologyシステム（Bayer Diagnostics, Zurich, Switzerland）を使用する血液検査に供する。

すべてのデータは、平均±SEMとして示してある。統計分析は、多重比較のためにStatistica（StatSoft）およびStudent-Newman-Keuls法を使用して分散分析（分散分析）によって行う。帰無仮説は、p<0.05のときに拒絶する。

一例として、表2には、媒体だけで処理した一群の動物と比較して、正常圧の雄ウィスターラットに対する本発明の化合物の10mg/kgの経口投与の6時間後におけるリンパ球カウントに対する効果を示す。経口投与の6時間後におけるリンパ球カウントは、244実施例化合物のうち、51化合物について測定され（1化合物については3mg/kgの投与）、-78 % to -53 % の範囲内であり、平均は-67 %である。

表2：

【0381】

【表30】

実施例の化合物	リンパ球計数
8	-62%
9	-67%
30	-73%
57	-74%
115	-78%
119	-68%
130	-72%
134	-53%
159	-74%
164	-73%
229	-65%

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	37/08	

(72)発明者 マーチン ボリィ

スイス連邦共和国 CH-4 1 2 3 アルシュヴィル, バッハグラーベンヴィック 2 1

(72)発明者 デビット レーマン

スイス連邦共和国 CH-3 2 8 5 ガルミッツ リーデリ 3 0

(72)発明者 ボリス マチス

スイス連邦共和国 CH-4 1 3 3 プラティン, ワルティン ベルグストラーセ 4 8

(72)発明者 クラウス ミューラー

ドイツ連邦共和国 D-7 9 5 7 6 ヴェイル アム レイン ヴィットリンガー ストラーセ
3 7

(72)発明者 オリバー ナイラー

スイス連邦共和国 CH-4 1 4 4 アルレシェイム ハングストラーゼ 3 8

(72)発明者 ビート スタイナー

スイス連邦共和国 CH-4 1 4 3 ドルナッハ ツーガーストラーセ 3

(72)発明者 ジョルグ ヴェルカー

フランス共和国 F-6 8 3 3 0 ユナング, ルー デ フォッシー 2

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5/0 5 8 8 4 8 (WO, A 1)

特表2 0 1 0-5 0 2 6 9 4 (JP, A)

国際公開第2 0 0 4/0 5 6 7 8 9 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 6/1 0 0 6 3 1 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 7/0 8 0 5 4 2 (WO, A 1)

独国特許出願公開第1 0 2 3 7 8 8 3 (DE, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3/0 4

C 0 7 D 4 1 7/0 4

A 6 1 K 3 1/4 4 3 9

A 6 1 P 5/1 4

A 6 1 P 1 7/0 6

A 6 1 P 1 9/0 2

A 6 1 P 2 9/0 0

A 6 1 P 3 5/0 0~0 4

A 6 1 P 3 7/0 0~0 8

A 6 1 P 4 3/0 0

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