

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-528291

(P2019-528291A)

(43) 公表日 令和1年10月10日 (2019. 10. 10)

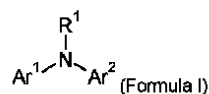
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 403/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/12 C S P	4 C O 5 6
<b>C O 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/427 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/427	4 C O 7 2
<b>C O 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/12	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 31/423 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/423	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 295 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-510688 (P2019-510688)	(71) 出願人	519054725
(86) (22) 出願日	平成29年8月22日 (2017. 8. 22)		ディスクューバ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成31年4月17日 (2019. 4. 17)		イギリス国 シービー1 3エルキュー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2017/052478		ケンブリッジ, ローズマリー レーン, ザ
(87) 国際公開番号	W02018/037223		メリフィールド センター
(87) 国際公開日	平成30年3月1日 (2018. 3. 1)	(74) 代理人	100092783
(31) 優先権主張番号	1614314.1		弁理士 小林 浩
(32) 優先日	平成28年8月22日 (2016. 8. 22)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100176094
			弁理士 箱田 満
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗生化合物

## (57) 【要約】

本発明は、式 ( I ) の抗生化合物、これらの化合物を含有する組成物、ならびにこれらの化合物を使用して細菌性疾患および感染を処置する方法に関する。これらの化合物は、グラム陽性および/またはグラム陰性菌の感染およびそれに起因する疾患の処置において、特に淋菌 ( *Neisseria gonorrhoeae* ) の感染、およびそれに起因する疾患の処置において適用される。

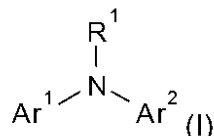


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態：

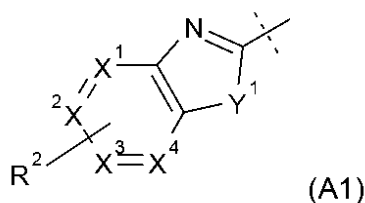
## 【化 1】



10

[ 式中、 $Ar^1$  は、式 (A1) ]

## 【化 2】



20

を有し、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および  $X^4$  はそれぞれ独立に、N および CH から選択され；

$Y^1$  は、O および  $NR^3$  から選択され、

$R^1$  は、水素および  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

$R^2$  は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ヒドロキシル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルオキシ、  
-  $C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシ  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NO_2$ 、-  $CONR^{4A}R^{4B}$ 、-  $C_{1-4}$  アルキル  $NR^{4A}R^{4B}$ 、-  $C_{1-4}$  アルコキシ  $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $C_3-7$  シクロアルキル、モルホリニル、 $C_2-4$  アルキニルおよび -  $CO_2R^4$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり、

30

$R^3$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^4$  は、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^{4A}$  および  $R^{4B}$  はそれぞれ独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、-  $C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、および  $COR^4$  から選択されるか、または

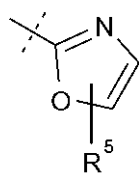
$R^{4A}$  および  $R^{4B}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、一緒になって環式アミノ基を形成しており、前記環式アミノ基は、任意選択でオキシで置換されており；

$Ar^2$  は、基 (i)、(ii)、および (iii) から選択される環系であり、

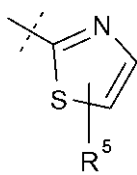
40

基 (i) は、(IIa) ~ (IIm)：

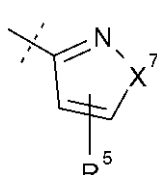
## 【化 3】



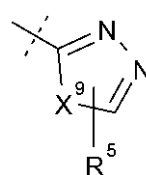
(IIa)



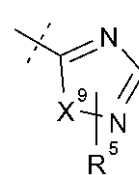
(IIb)



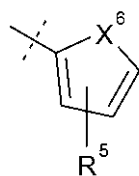
(IIc)



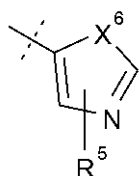
(IIId)



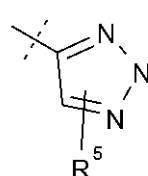
(IIe)



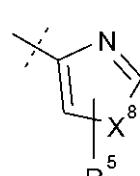
(IIIf)



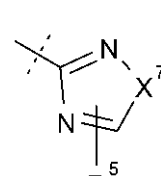
(IIIg)



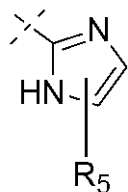
(IIh)



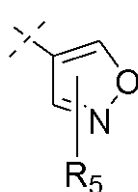
(IIi)



(IIj)



(IIk)



(IIIm)

10

20

30

40

のいずれか 1 つから選択される 5 員のヘテロアリール環系であり、

$X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、および  $X^9$  はそれぞれ独立に、O、S、および NH から選択され、および

$R^5$  は、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CO_2R^6$ 、および  $-L-Q$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり；

L は、直接結合、 $C_{1-3}$  アルキレンおよび  $-CO-$  から選択されるリンカー基であり；

Q は、 $NR^{5A}R^{5B}$ 、 $C_3$  シクロアルキルおよび 4 ~ 7 員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記 4 ~ 7 員のヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシおよび  $CO_2R^6$  から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており；

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  はそれぞれ独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $COR^7$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $-NR^8R^9$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、フェニルおよび 5 または 6 員のヘテロアリールから選択され、前記フェニルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロアリール環は、ハロゲンおよび  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており；または

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、一緒になって環式アミノ基を形成しており、前記環式アミノ基は、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、および  $CO_2R^6$  から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、

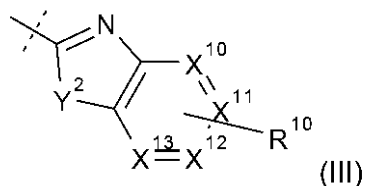
$R^6$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたはアルカリ金属であり；

$R^7$  は、 $C_{1-4}$  アルキルであり、

$R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立に、水素および  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

基 (ii) は、式 (III) を有する 5, 6 - 縮合二環式ヘテロアリール環系であり；

## 【化 4】



$Y^2$  は、O および  $NR^{5C}$  から選択され；

$R^{5C}$  は、水素または  $C_1 \sim 4$  アルキルであり、

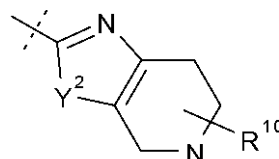
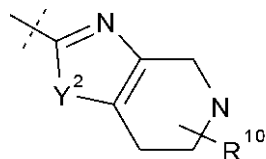
10

$X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、および  $X^{13}$  はそれぞれ独立に、N および CH から選択され；

$R^{10}$  は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、ハロ  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $-CO_2R^4$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり；

基 (iii) は、式 (IVa) または (IVb) を有する縮合 5, 6 - 縮合二環式環系であり、

## 【化 5】



20

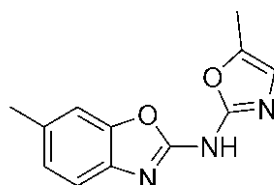
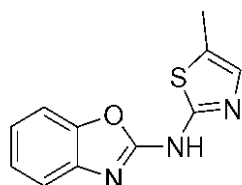
$Y^2$  は、O および  $NR^{5C}$  から選択され；

$R^{10}$  は、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、ハロ  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $-CO_2R^4$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であるが；

30

ただし、式 (I) の化合物は、

## 【化 6】



40

以外である】。

## 【請求項 2】

$Y^1$  が、O である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^1$  が、水素である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

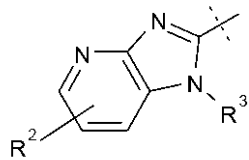
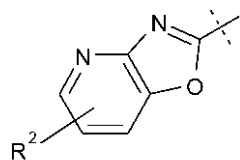
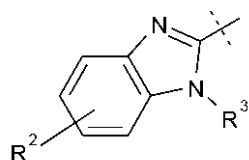
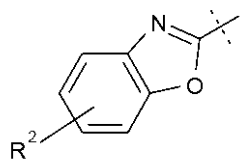
## 【請求項 4】

$Ar^2$  が、基 (i) から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

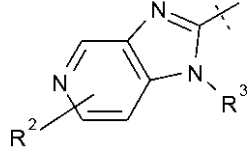
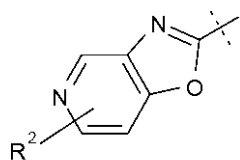
## 【請求項 5】

$Ar^1$  が、次の環系：

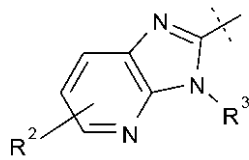
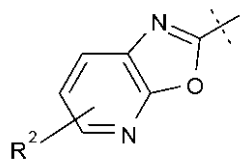
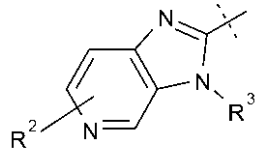
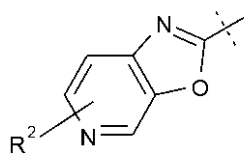
## 【化 7】



10



20



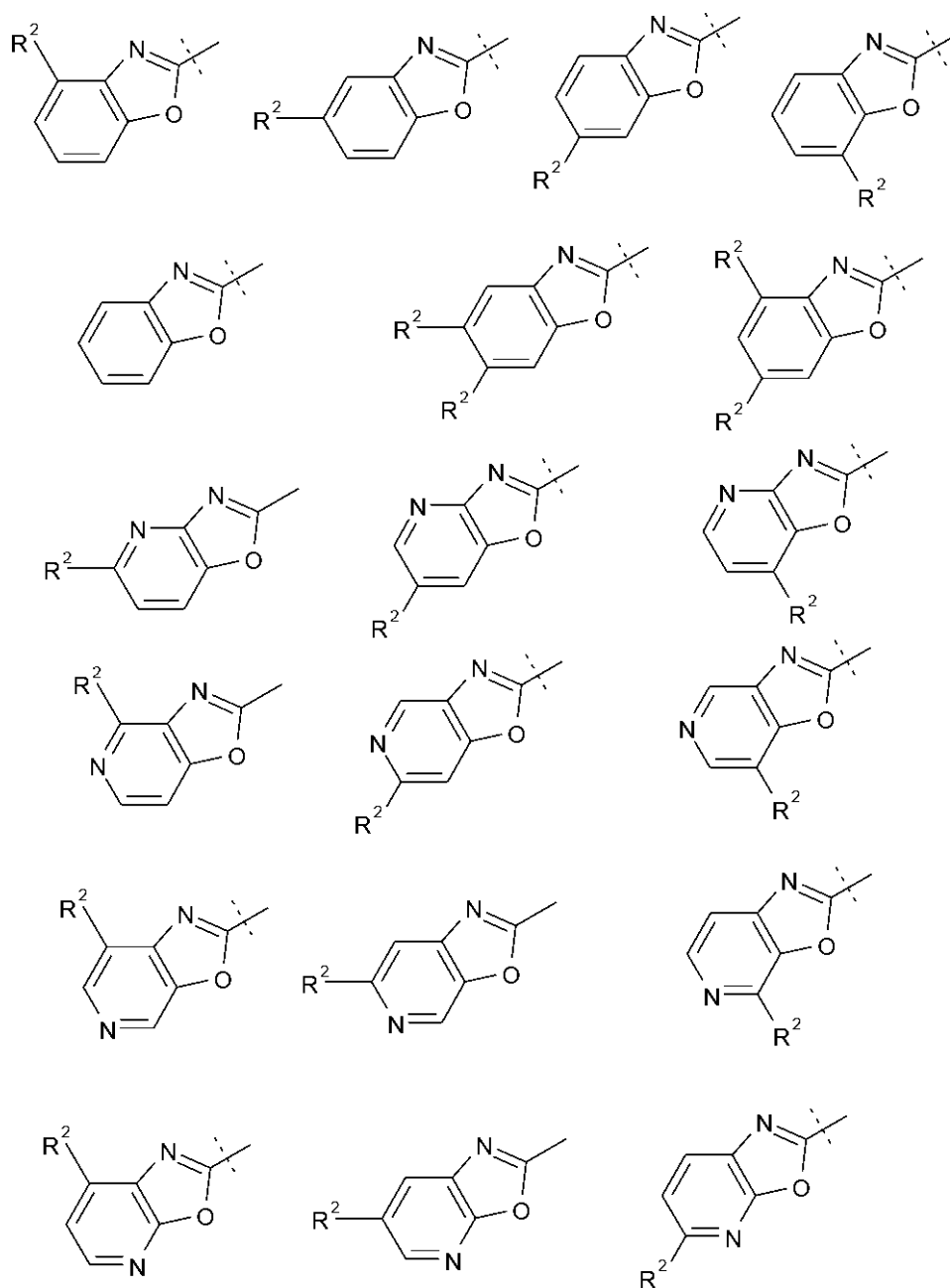
30

のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

Ar<sup>1</sup> が、次の環系：

## 【化 8】



10

20

30

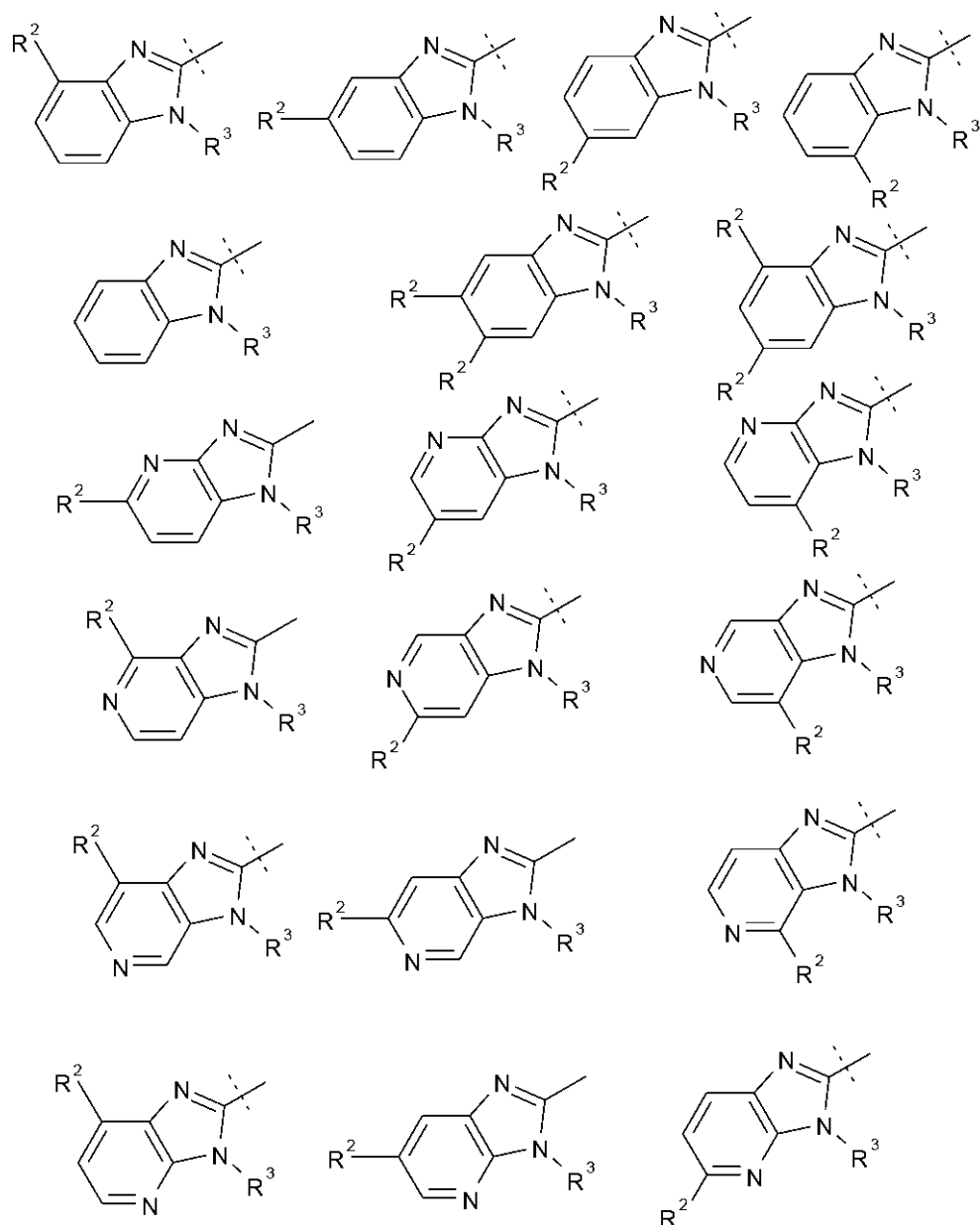
のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

Ar<sup>1</sup> が、次の環系：

40

## 【化 9】



10

20

30

のいずれか 1 つから選択される、請求項 1、3 および 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

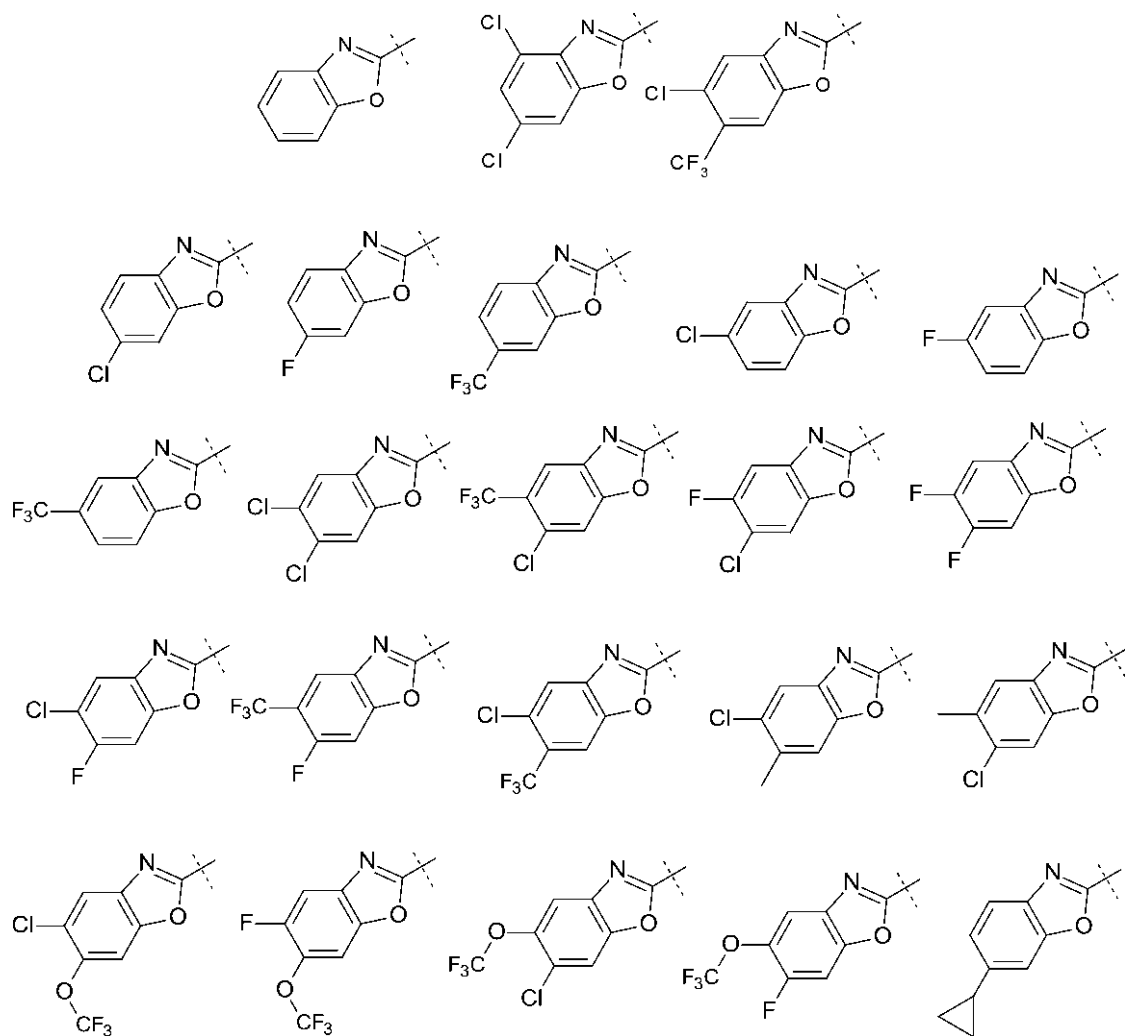
R<sup>2</sup> が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソ - プロピル、シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ ( - OCF<sub>3</sub> )、 - NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>、CO<sub>2</sub>H、および CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> のいずれか 1 つから独立に選択される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 9】

Ar<sup>1</sup> が、次の環系：

## 【化 10】



10

20

30

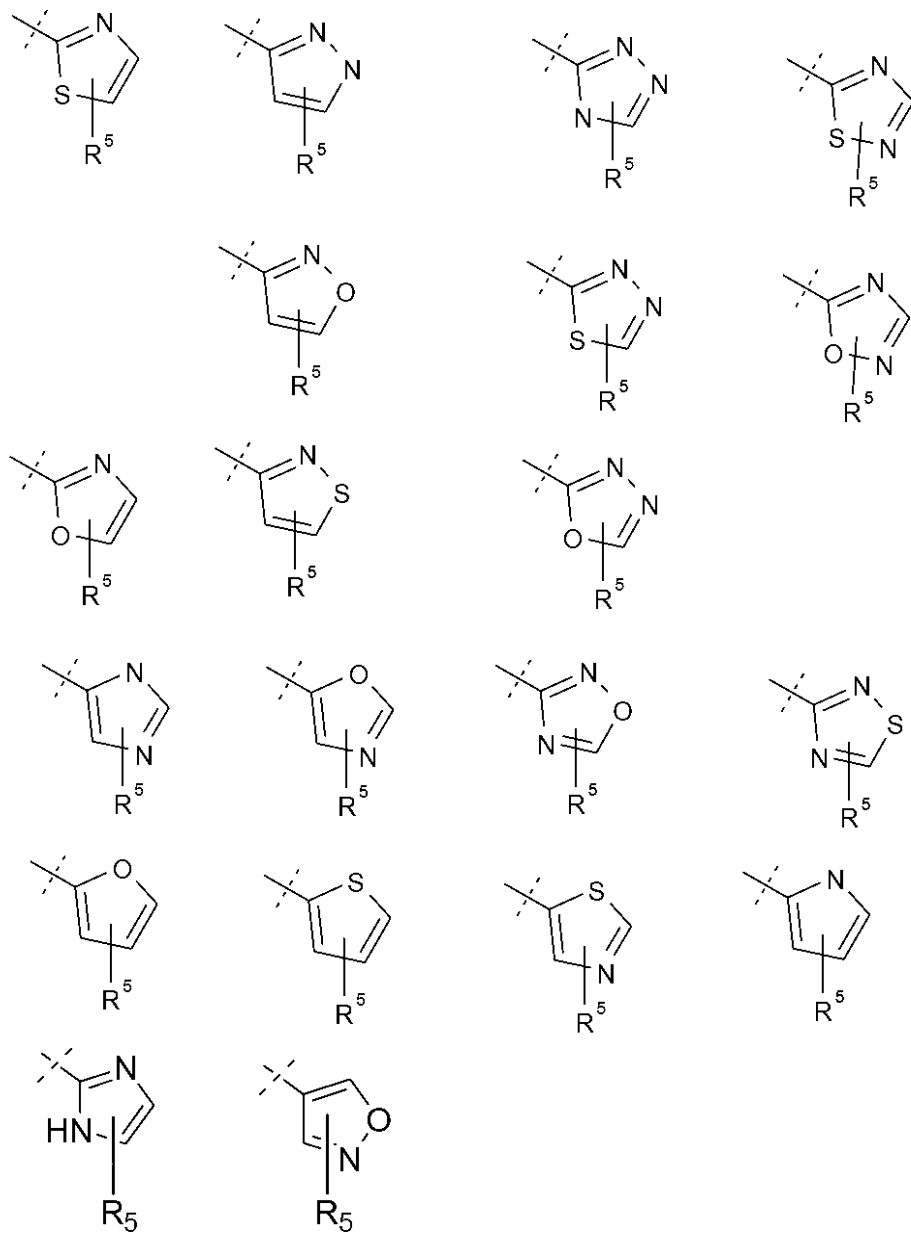
のいずれか 1 つから独立に選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

Ar<sup>2</sup> が、次の環系：



## 【化 1 1】



10

20

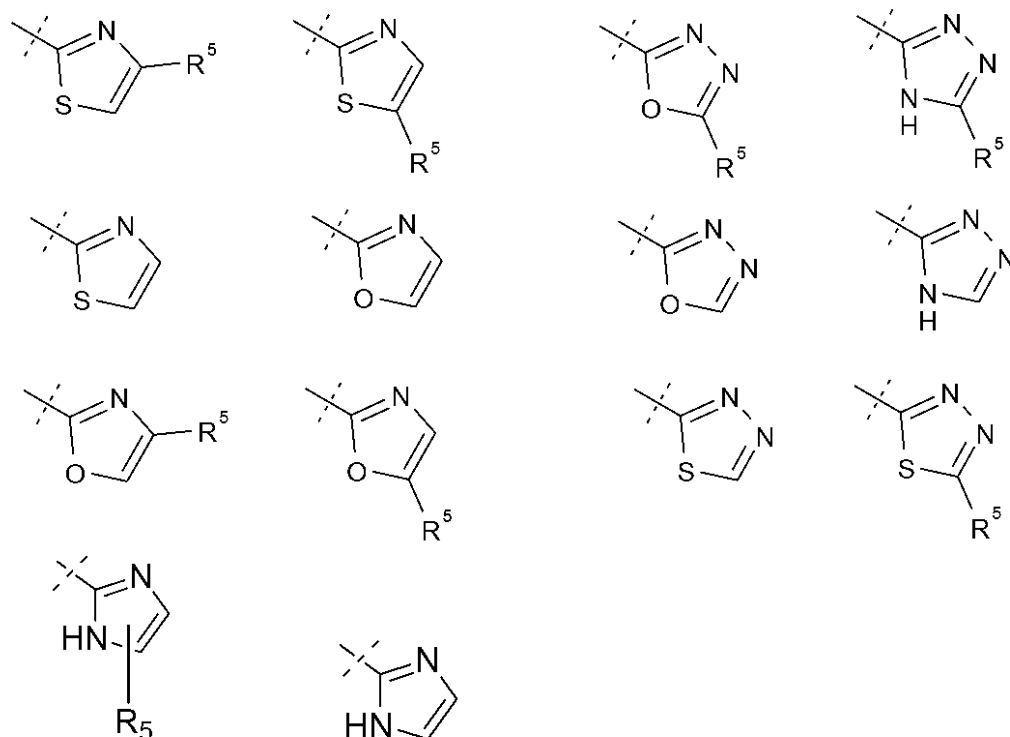
30

[ 式中、 $R^5$  は、請求項 1 に記載の 1 個または複数の任意選択の置換基である ]  
 のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 1】

$Ar^2$  が、次の環系：

## 【化 1 2】



10

20

[ 式中、R<sup>5</sup> は、請求項 1 に記載の置換基である ]

のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 1 2】

R<sup>5</sup> が独立に、フルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、CO<sub>2</sub>Et、-NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、-CONR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、ならびにピロリジニル、モルホリニル、ペペリジニルおよびピペラジニルから選択される環系のいずれか 1 個から選択され、これらの環のいずれも、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、シアノ、およびCO<sub>2</sub><sup>t</sup>Buから選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており；

30

R<sup>5A</sup> および R<sup>5B</sup> がそれぞれ独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、-COCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、フェニル、およびピリジルから選択され、フェニル、およびピリジル環のいずれも、フルオロ、クロロ、およびメチルから選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており；または

R<sup>5A</sup> および R<sup>5B</sup> は、それらが結合している窒素原子と共に、ピロリジニル、モルホリニル、ペペリジニル、ピペラジニルから選択される環式アミノ基を形成しており、これらの環のいずれも、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノ、およびCO<sub>2</sub><sup>t</sup>Buから選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されている、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

40

## 【請求項 1 3】

R<sup>5</sup> が独立に、フルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、CO<sub>2</sub>Et、-NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、-CONR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、-CH<sub>2</sub>NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup>、ならびにピロリジニル、モルホリニル、ペペリジニルおよびピペラジニルから選択される環系のいずれか 1 個から選択され、これらの環のいずれも、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、シアノ、およびCO<sub>2</sub><sup>t</sup>Buから選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており；R<sup>5A</sup> および R<sup>5B</sup> が、請求項 1 2 に記載されているとおりである、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

50

## 【請求項 14】

$R^5$  が独立に、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、-CON $R^5$ 、 $R^5$ Ar $R^5$  および  $-CH_2NR^5Ar^5$  のいずれか 1 個から選択される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

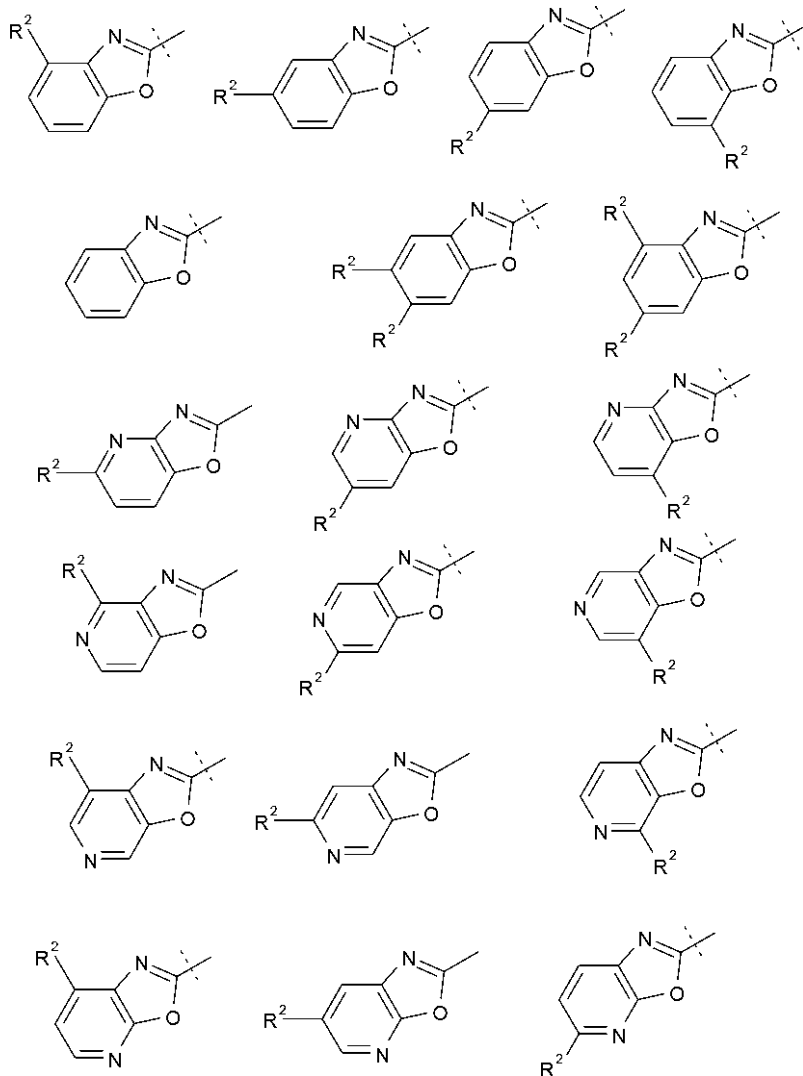
## 【請求項 15】

$R^5$  が存在しない、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

Ar $^2$  が、基 (i) から選択され、 $R^1$  が、H であり、Ar $^1$  が、次の基：

## 【化 13】



10

20

30

[ 式中、 $R^2$  は、請求項 1 に記載のとおりである ]

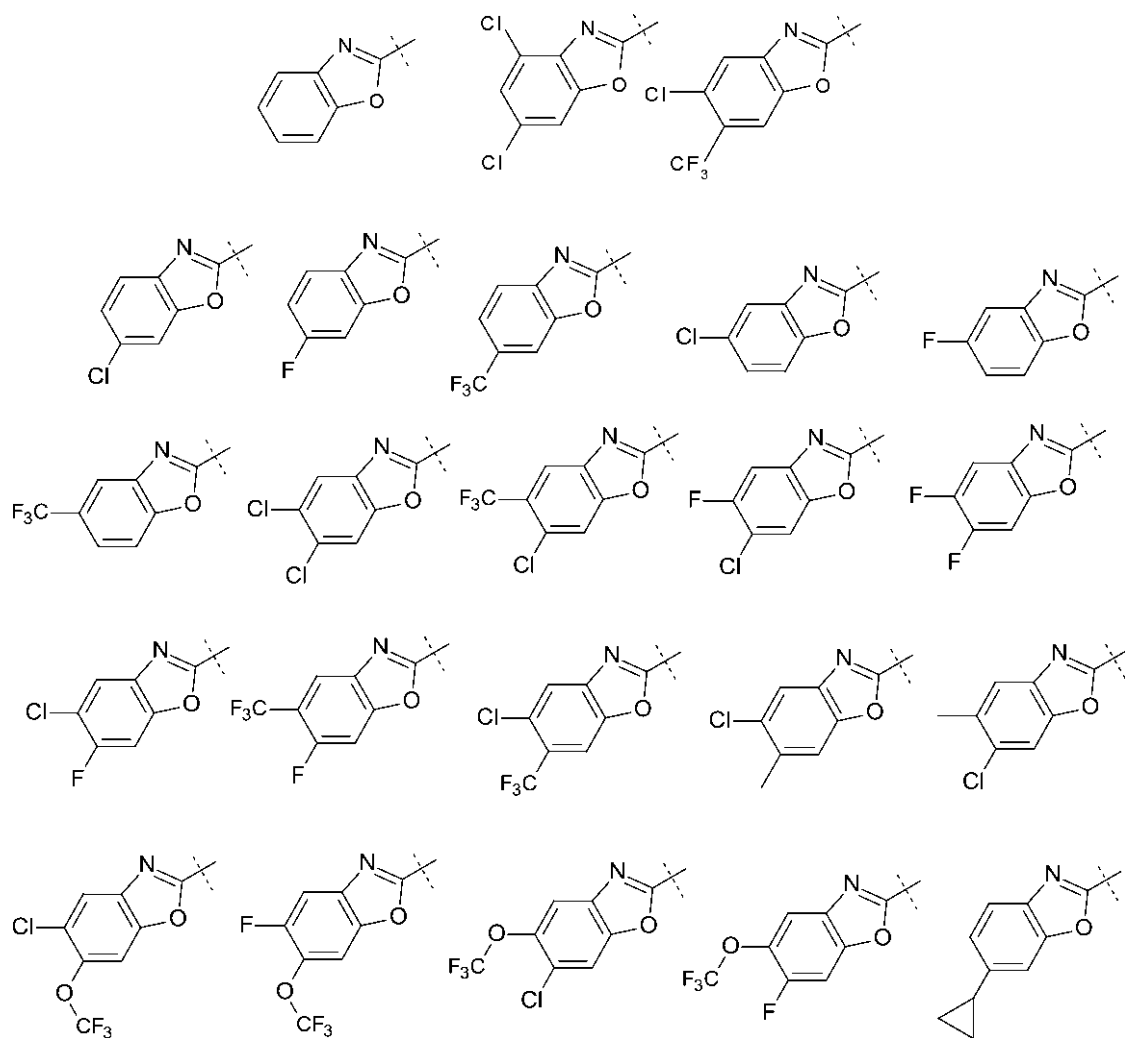
40

から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

Ar $^2$  が、基 (i) から選択され、 $R^1$  が、H であり、Ar $^1$  が、次の基：

【化 1 4】



10

20

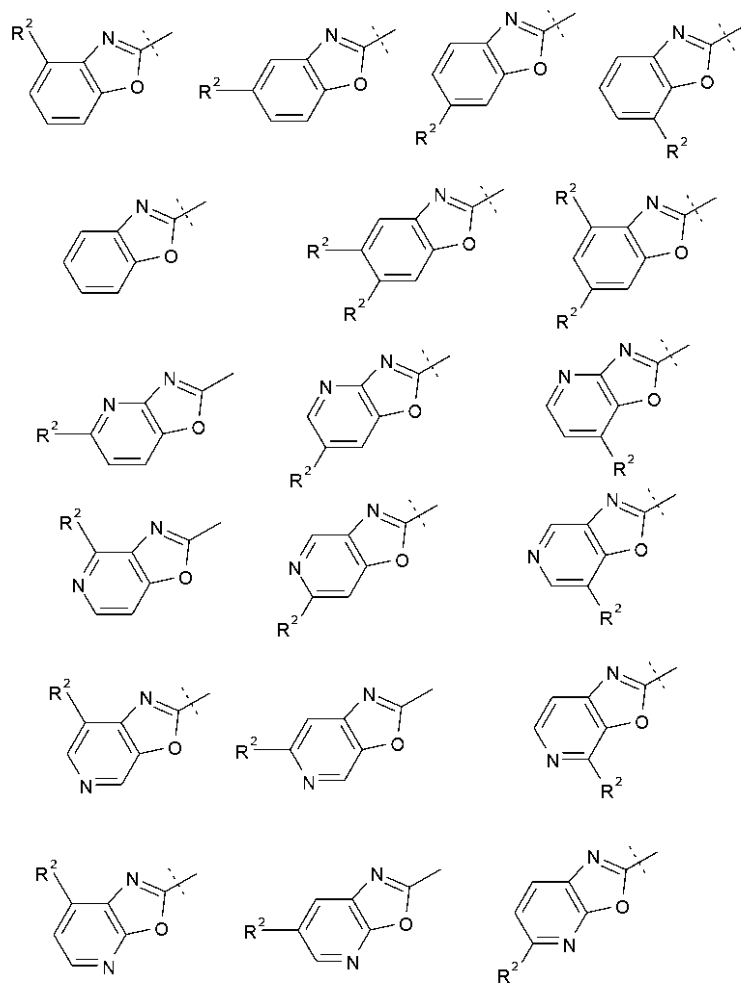
30

から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

$A r^{-1}$  が、次の基：

## 【化 1 5】



10

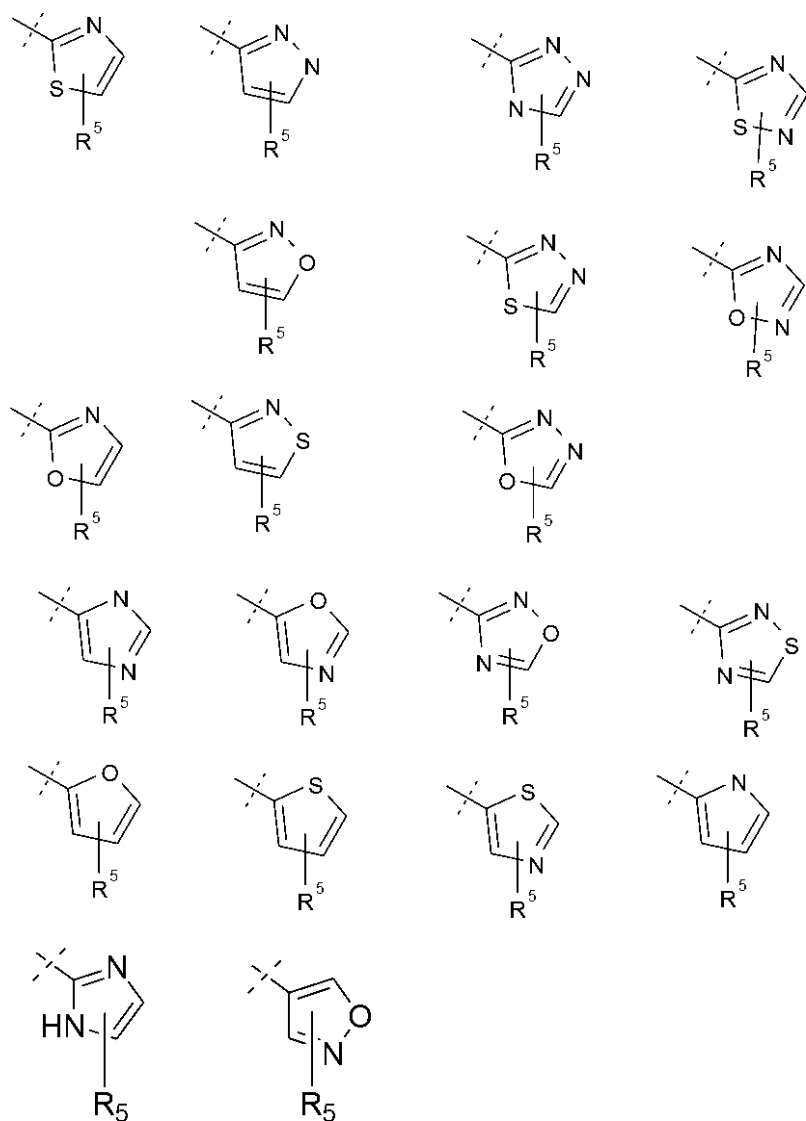
20

30

の 1 個から選択され、

$R^1$  が、H であり、 $Ar^2$  が、次の基：

## 【化 1 6】



10

20

30

[ 式中、 $R^2$  および  $R^5$  は、請求項 1 に記載のとおりである ]

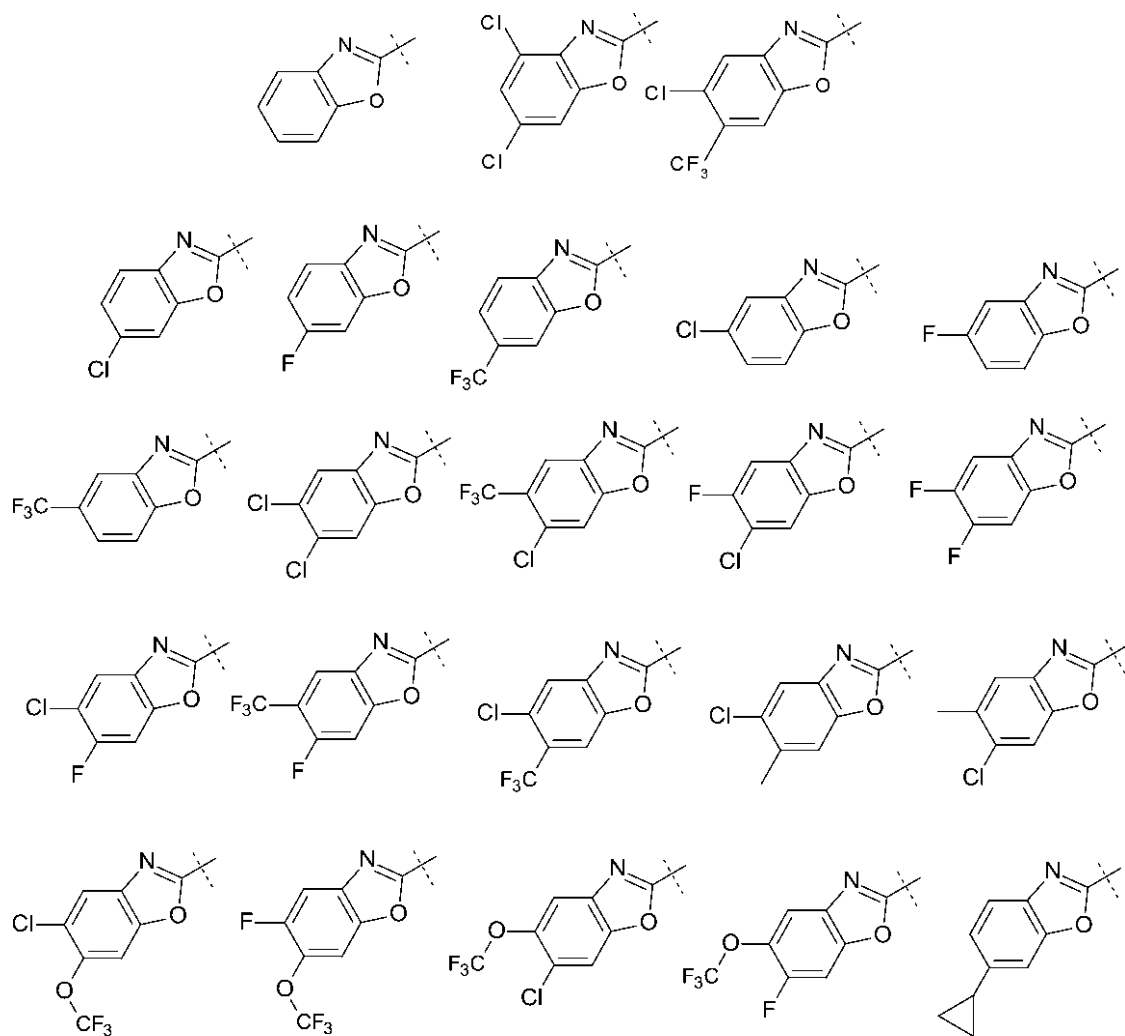
のいずれか 1 個から選択される、請求項 1 6 または 1 7 のいずれか一項に記載の化合物

。

## 【請求項 1 9】

$Ar^1$  が、次の基：

## 【化 17】



10

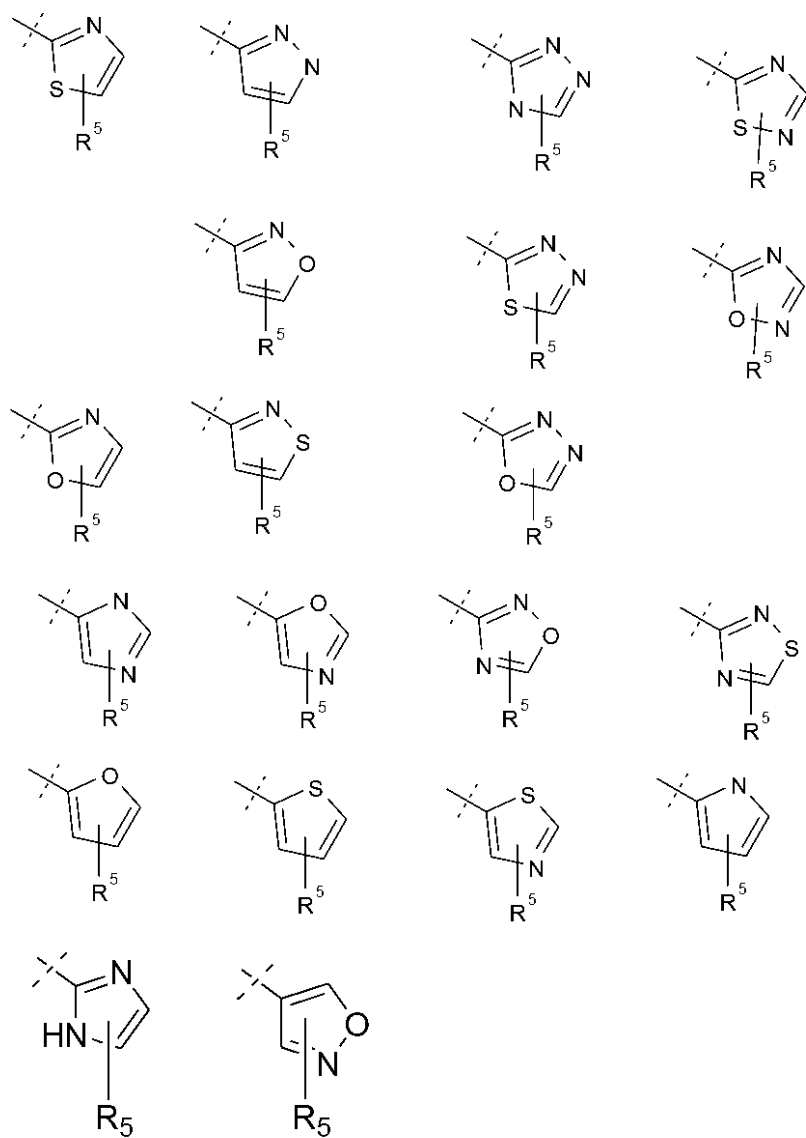
20

30

のいずれか 1 個から選択され、

$R^1$  が、H であり、 $Ar^2$  が、次の基：

## 【化 18】



10

20

30

[ 式中、 $R^5$  は、請求項 1 に記載のとおりである ]

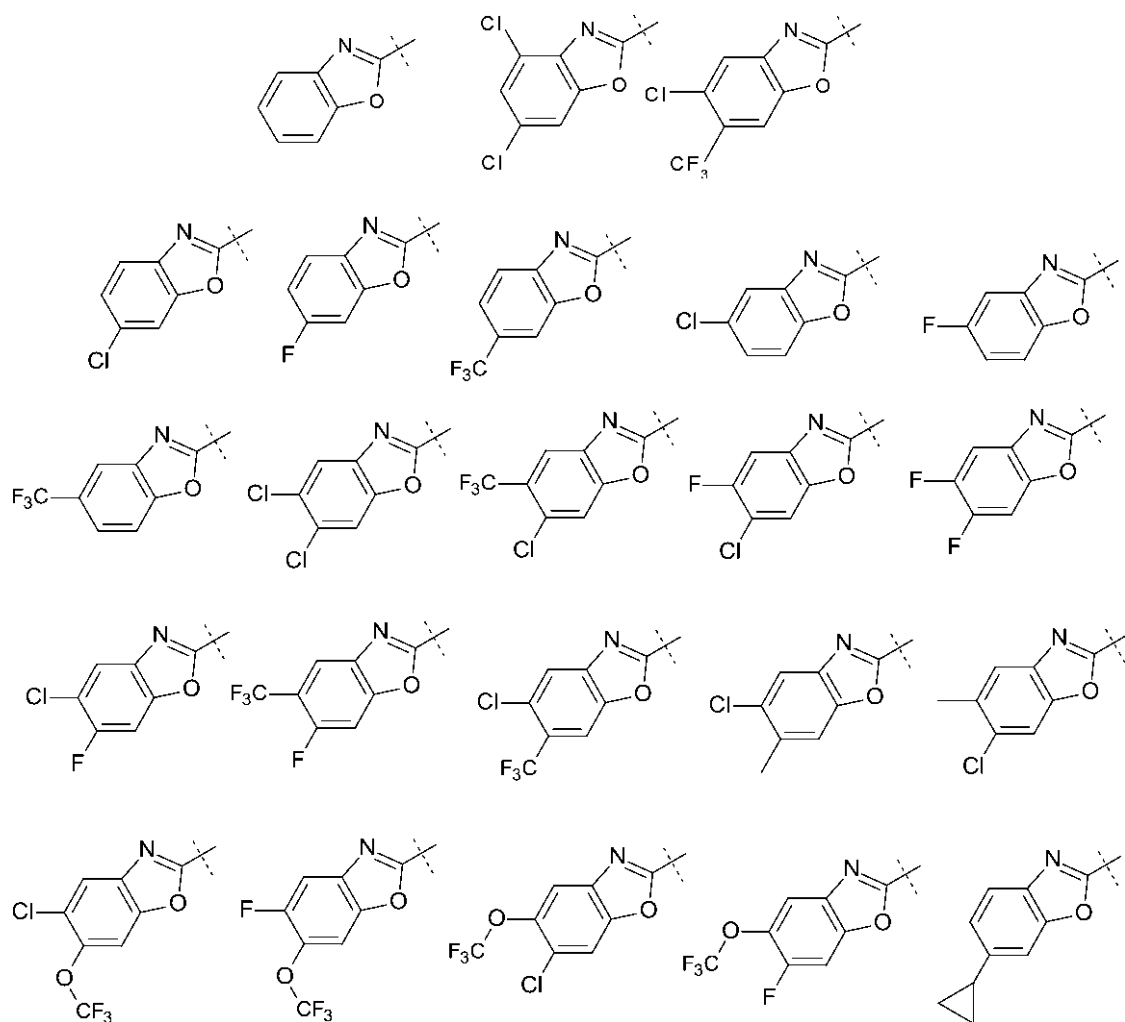
のいずれか 1 個から選択される、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$Ar^1$  が、次の基：



## 【化 19】



10

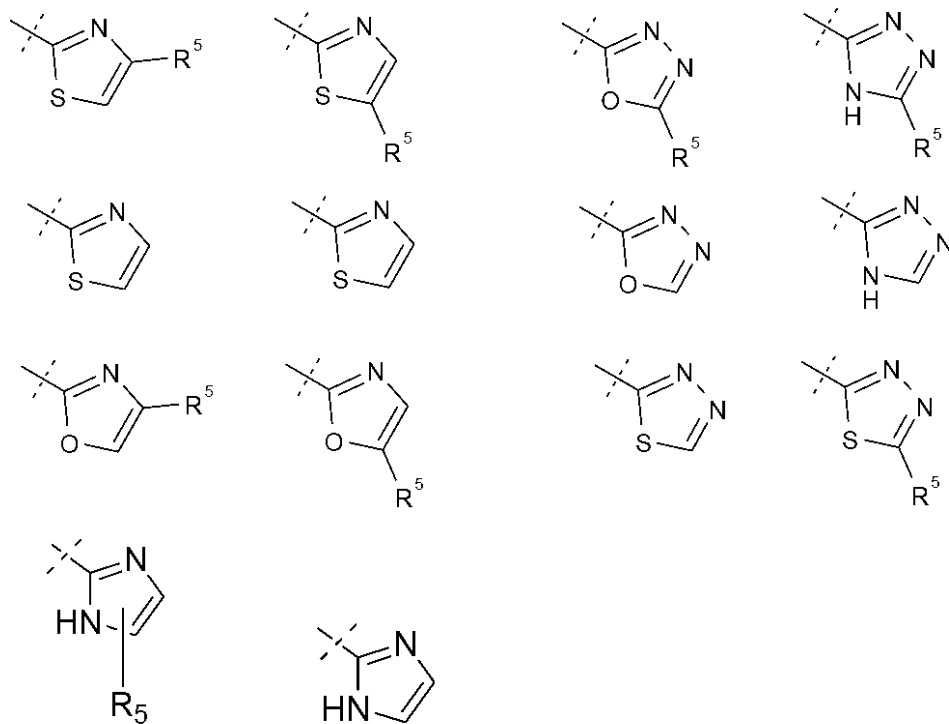
20

30

のいずれか 1 個から選択され、

$R^1$  が、H であり、 $Ar^2$  が、次の基：

## 【化 2 0】



10

20

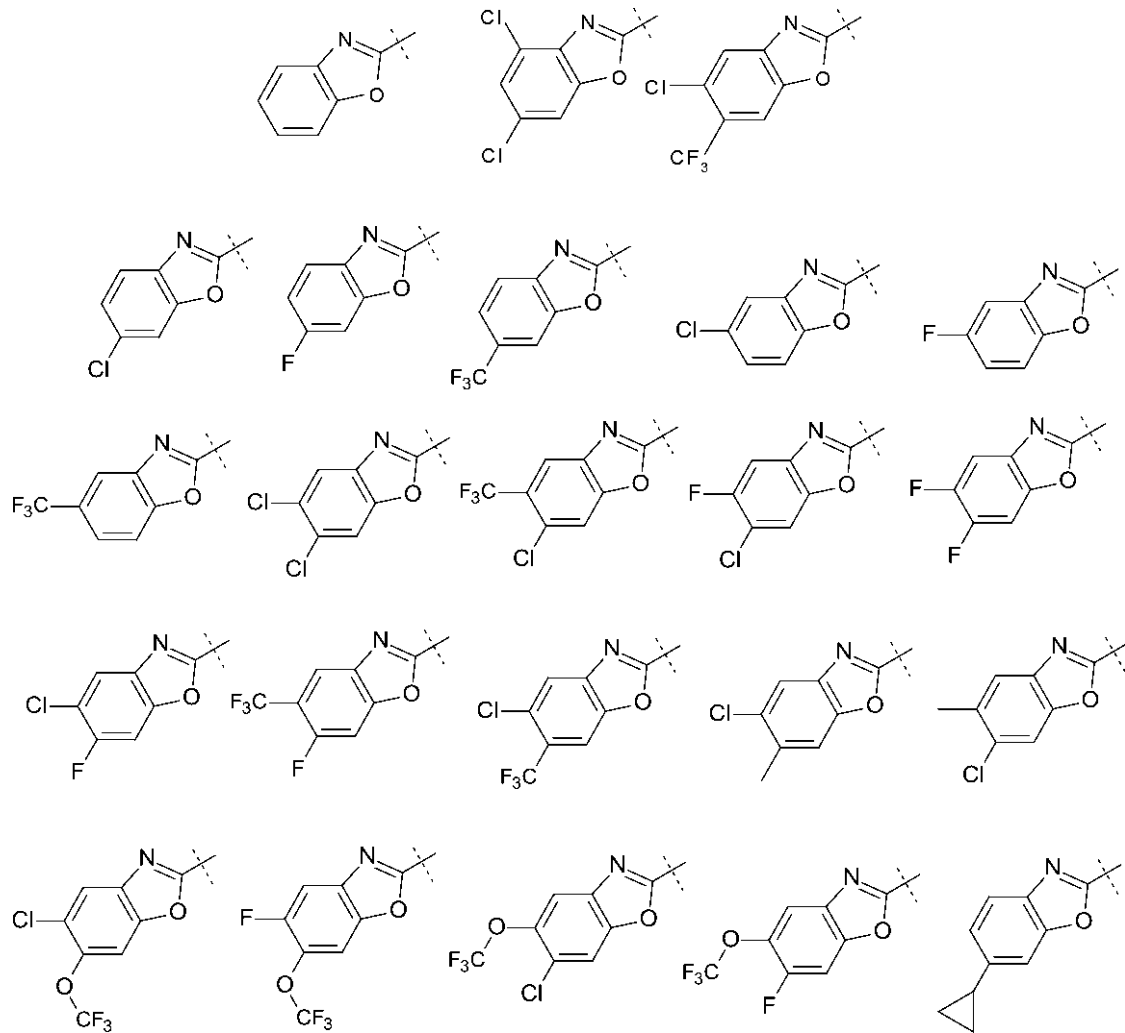
[ 式中、 $R^5$  は、請求項 1 に記載のとおりである ]

のいずれか 1 個から選択される、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$Ar^1$  が、次の基：

## 【化 2 1】



10

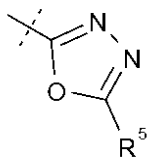
20

30

のいずれか 1 個から選択され、

$R^1$  が、H であり、 $Ar^2$  が、次の基：

## 【化 2 2】



40

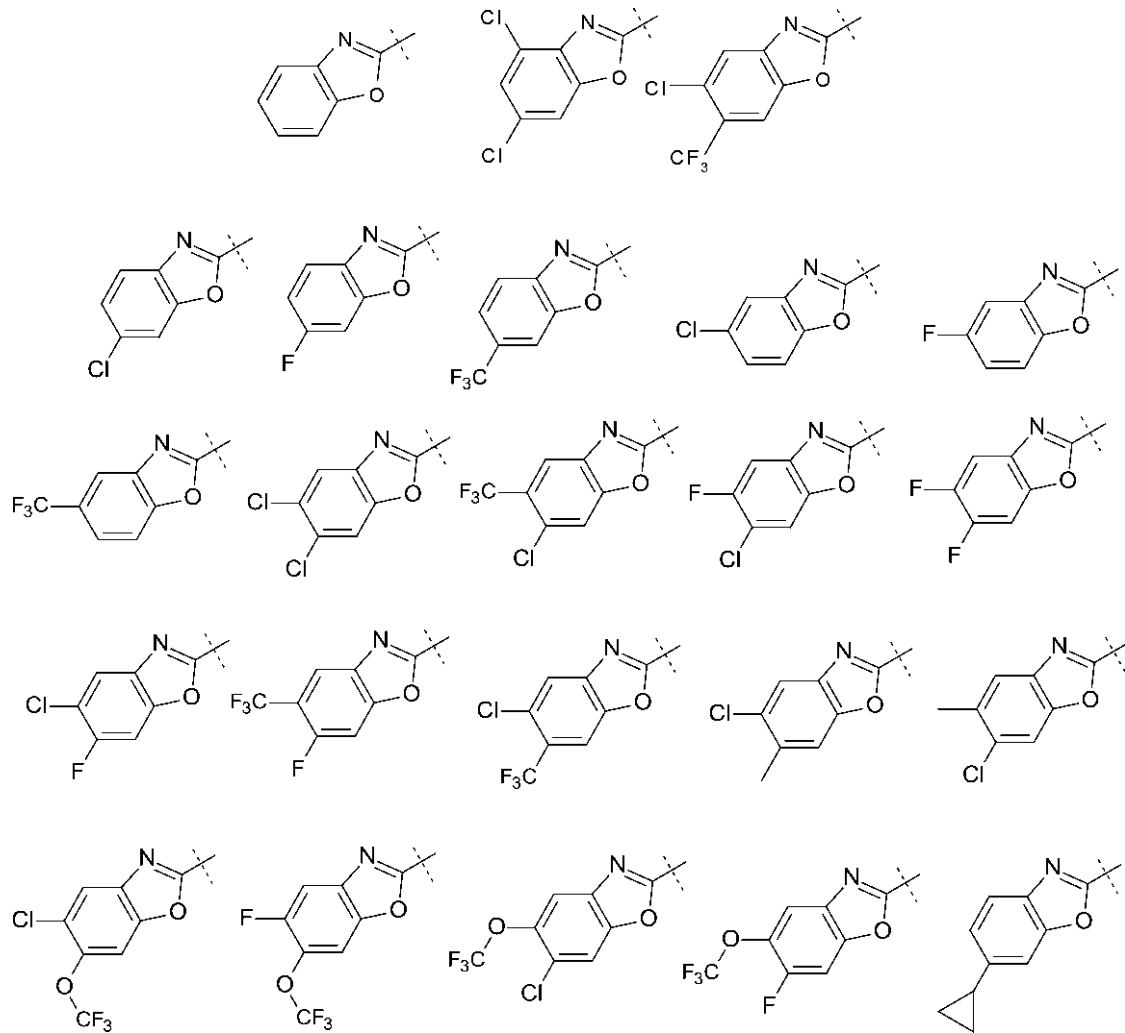
[ 式中、 $R^5$  は、請求項 1 に記載のとおりである ]

である、請求項 16 から 20 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

$Ar^1$  が、次の基：

## 【化 2 3】



10

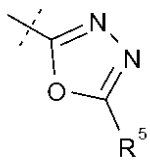
20

30

のいずれか 1 個から選択され、

$R^1$  が、H であり、 $Ar^2$  が、次の基：

## 【化 2 4】



40

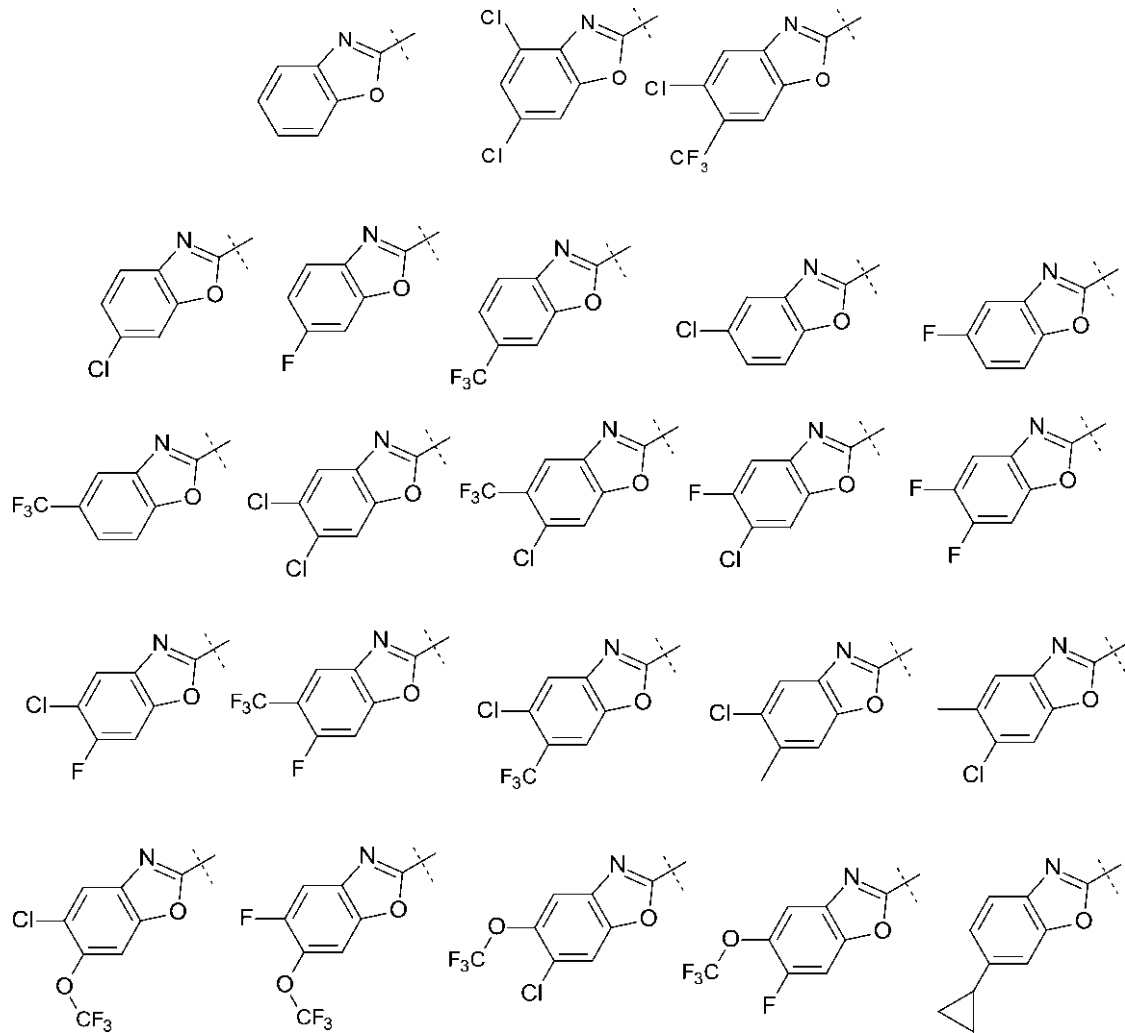
[ 式中、 $R^5$  は、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、 $-CONR^{5A}R^{5B}$  および  $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$  などの  $C_{1-4}$  アルキルである ]

である、請求項 16 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

$Ar^1$  が、次の基：

## 【化 2 5】



10

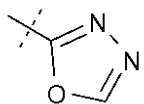
20

30

のいずれか 1 個から選択され、

$R^1$  が、H であり、 $Ar^2$  が、次の基：

## 【化 2 6】



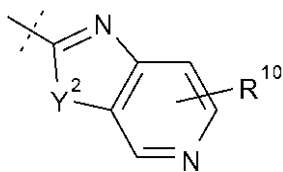
である、請求項 1 6 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

40

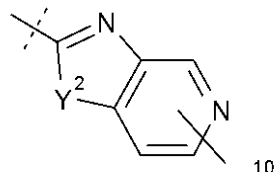
## 【請求項 2 4】

$Ar^2$  が、式 (IIIa)、(IIIb)、および (IIIc)：

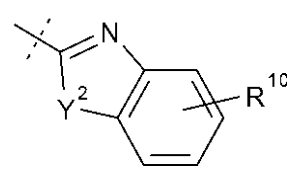
## 【化 2 7】



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

50

[ 式中、 $Y^2$  および  $R^{10}$  はそれぞれ、請求項 1 に記載のとおりである ]

のいずれか 1 個から選択される、請求項 1 から 3 および 5 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

$R^{10}$  が独立に、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、および  $CO_2CH_3$  のいずれか 1 個から選択される、請求項 1 から 9 および 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

N - メチル - 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イ  
10  
ル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミド、  
N - ( チアゾール - 2 - イル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール  
- 2 - アミン、  
N - ( イソオキサゾール - 3 - イル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサ  
ゾール - 2 - アミン、  
N - ( 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサ  
ゾール - 2 - アミン、  
N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - (トリフルオロメ  
チル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
20  
N - ( 5 - (ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル ) - 6 - (トリフルオロメチ  
ル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
6 - クロロ - N - ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - 5 - (トリフルオロ  
メチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
N - ( 5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 6 - (トリフ  
ルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン、  
6 - フルオロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサ  
ゾール - 2 - アミン、  
N - ( 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) - 1  
, 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン、  
30  
N - ( 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル )  
- 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
5 - メチル - N - ( 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2  
- イル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン、  
2 - ( ( 5 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ( 2 - (ジメ  
チルアミノ) エチル ) チアゾール - 4 - カルボキサミド、  
6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾ  
ール - 2 - アミン、  
N - ( 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イ  
ル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
40  
6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - (トリフルオロメ  
チル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
6 - クロロ - N - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリ  
アゾール - 3 - イル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - ア  
ミン、  
N - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - (トリフルオロメチル) オキサ  
ゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン、  
6 - クロロ - N - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール  
- 2 - アミン、  
5 - クロロ - N - ( チアゾール - 4 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
50  
5 - フルオロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 6 - (トリフルオロ

- メトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-4-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-オール、  
 メチル2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキシレート、  
 6-ブromo-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-シクロプロピル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 (2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)メタノール、  
 4-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)オキサゾール-2-カルボン酸、  
 N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(ピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-モルホリノ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-ニトロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 5-クロロ-6-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-5-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-4-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 5-クロロ-6-メトキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボン酸、  
 6-(2-メトキシエトキシ)-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-N-(5-エチニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 N<sup>2</sup>-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2,6-ジアミン、  
 6-イソプロポキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 5-フルオロ-6-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、  
 6-クロロ-N-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン、

- ール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド、  
 5 - ( ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド、  
 6 - フルオロ - 5 - メチル - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - クロロ - 5 - メトキシ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 5 - フルオロ - 6 - メトキシ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - フルオロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - メトキシ - 5 - メチル - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - イソプロピル - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 1 - ( 2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アミノ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル) ピロリジン - 2 - オン、  
 6 - クロロ - N - ( 5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - クロロ - N - ( 5 - イソプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 N - ( 2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アミノ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル) - N - メチルアセトアミド、  
 エチル 5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキシレート、  
 5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニトリル、  
 5 - ( ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニトリル、  
 5 - ( ( 5 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニトリル、  
 6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン、  
 6 - クロロ - N - ( オキサゾール - 4 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 6 - クロロ - N - ( イソチアゾール - 3 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、  
 5 - ( ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸ナトリウム、  
 5 , 6 - クロロ - N - ( 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、

10

20

30

40

50



6 - クロロ - N - ( イソオキサゾール - 4 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン、

およびその薬学的に許容される塩などの、実施例およびその薬学的に許容される塩の 1 つである、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物を、薬学的に許容される添加剤または担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 28】

細菌感染および / または細菌感染に起因する疾患の処置において、またはその処置のための医薬品の製造において使用するための、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 29】

細菌感染および / または細菌感染に起因する疾患を処置するための方法であって、そのような感染または疾患に罹患している哺乳類に、有効量の、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 30】

前記細菌感染がグラム陽性および / またはグラム陰性菌に起因する、請求項 28 に記載の化合物または請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記細菌感染が、カタル球菌 (*Moraxella catarrhalis*)、バチルス・チューリンゲンシス (*Bacillus thuringiensis*)、アシネトバクター・ユニイ (*Acinetobacter junii*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium*) (結核菌 (*M. tuberculosis*)、ライ菌 (*M. leprae*)、アビウム菌 (*M. avium*)、イントラセルラーレ菌 (*M. intracellulare*)、カンサシ菌 (*M. kansasii*) および *M. ゴルドネ* (*M. gordonae*) を含む)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (A 群連鎖球菌 (Group A *Streptococcus*))、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) (B 群連鎖球菌 (Group B *Streptococcus*))、緑色連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*)、フェカリス菌 (*Streptococcus faecalis*)、ストレプトコッカス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、ストレプトコッカス属 (*Streptococcus*) の任意の嫌気性種、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、カンピロバクター属 (*Campylobacter*)、エンテロコッカス属 (*Enterococcus*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、コリネバクテリア属 (*Corynebacterium*) (ジフテリア菌 (*C. diphtheriae*) を含む)、ブタ丹毒菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*)、破傷風菌 (*Clostridium tetani*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、クロストリジウム・イノクーム (*Clostridium innocuum*)、ペプトストレプトコッカス・アネロビウス (*Peptostreptococcus anaerobius*)、バクテロイデス・フラジリス (*Bacteroides fragilis*)、エンテロバクター・エロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella*) (肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) を含む)、パストレラ・マルトシダ (*Pasteurella multocida*)、バクテロイド属 (*Bacteroides*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、ストレプトバシラス・モニリフォルミス (*Streptobacillus moniliformis*)、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*)、トレポネーマ・ペルテニュー (*Treponema pertenue*)、レプトスピラ属 (*Leptospira*)、リケッチア属 (*Rickettsia*) およびアクチノミセス属 (*Actinomyces*) (A・イスラエリー (*A. israelii*) を含む)、アシネトバクター・バウマニ (*Acinetobacter baumannii*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、および表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) から選択される細菌に起因する、請求項 30 に記載の化合物または

20

30

40

50

方法。

【請求項 3 2】

前記細菌感染が、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ; エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) およびナイセリア属 (*Neisseria*) から選択される細菌に起因する、請求項 2 8 もしくは 3 0 に記載の化合物、または請求項 2 9 もしくは 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記疾患が、ナイセリア属 (*Neisseria*) から選択される細菌に起因する、請求項 2 8 もしくは 3 0 に記載の化合物、または請求項 2 9 もしくは 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記細菌感染が淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) である、請求項 2 8 もしくは 3 0 に記載の化合物、または請求項 2 9 もしくは 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 5】

請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の化合物と、抗クラミジア活性を有する治療剤とを含む組合せ療法。

【請求項 3 6】

抗クラミジア活性を有する前記治療剤が、アジスロマイシン、エリスロマイシン、ドキシサイクリン、レボフロキサシン、オフロキサシン、およびアモキシシリンから選択される、請求項 3 5 に記載の組合せ。

【請求項 3 7】

前記哺乳類がヒトである、請求項 2 9 または 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書で定義するとおりの新たなクラスの抗生物質化合物、これらの化合物を含有する組成物、ならびにこれらの化合物を使用して細菌性疾患および感染を処置（治療）する方法に関する。これらの化合物は、グラム陽性および / またはグラム陰性菌の感染およびそれらに起因する疾患の処置において、特に、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の感染、およびそれに起因する疾患の処置において適用される。

【背景技術】

【0002】

新たな細菌性病原体および既存の抗菌薬に対する耐性の出現に対抗するために、新たな抗生物質が緊急に必要とされている。例えば、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) は、淋病の処置のために以前に推奨されていた、また現在推奨されている抗微生物薬に対する耐性を備えたスーパー耐性菌に進化しつつあり、今や世界的に重大な公衆衛生上の問題である。淋病の全体的な性質、抗微生物薬の使用頻度の高さ、抗微生物薬耐性の最適以下の制御およびモニタリングならびに耐性を展開および維持する淋菌の並外れた能力を考慮すると、淋病の重症合併症が沈黙の流行病 (silent epidemic) として出現するリスクが存在する (Unemo and Schafer (2014) Clin Microbiol Rev. 27(3): 587-613)。

【発明の概要】

【0003】

したがって、例えば、特に淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の感染を含むグラム陰性感染の処置において、細菌感染を処置するための新たな薬剤が必要とされている。

【0004】

発明の概要

したがって、本発明の第 1 の態様では、一般式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態を提供する：

【0005】

10

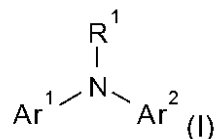
20

30

40

50

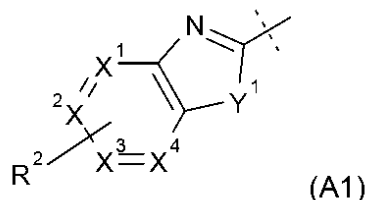
## 【化 1】

[ 式中、Ar<sup>1</sup> は、式 ( A 1 )

【 0 0 0 6 】

## 【化 2】

10



を有し、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、および X<sup>4</sup> はそれぞれ独立に、N および CH から選択され；

20

Y<sup>1</sup> は、O および NR<sup>3</sup> から選択され、R<sup>1</sup> は、水素および C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルから選択され；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、ヒドロキシル C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、ハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルオキシ、  
 - C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、NR<sup>4A</sup> R<sup>4B</sup>、NO<sub>2</sub>、- CONR<sup>4A</sup> R<sup>4B</sup>、- C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル NR<sup>4A</sup> R<sup>4B</sup>、- C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ NR<sup>4A</sup> R<sup>4B</sup>、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、モルホリニル、C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルおよび - CO<sub>2</sub> R<sup>4</sup> からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり、

R<sup>3</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルであり、

30

R<sup>4</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルであり、

R<sup>4A</sup> および R<sup>4B</sup> はそれぞれ独立に、水素、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、- C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および COR<sup>4</sup> から選択されるか、または

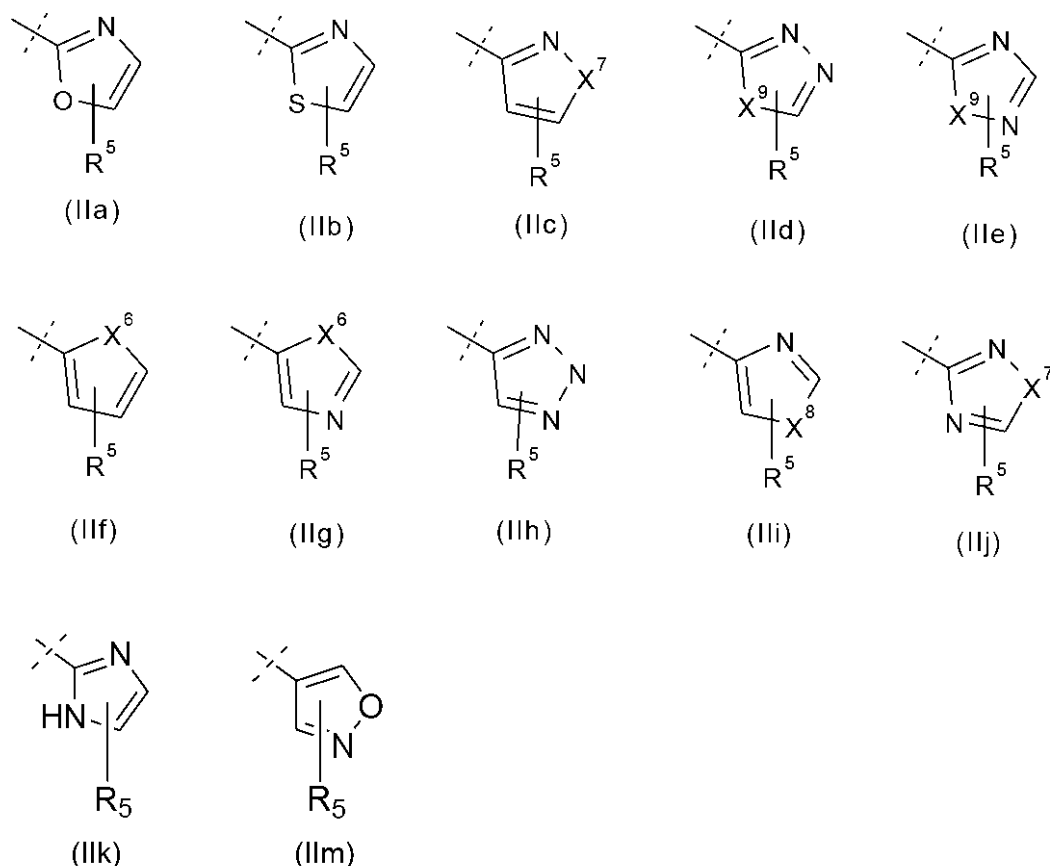
R<sup>4A</sup> および R<sup>4B</sup> は、それらが結合している窒素原子と共に、一緒になって環式アミノ基を形成しており、環式アミノ基は、任意選択でオキソで置換されており；

Ar<sup>2</sup> は、基 ( i )、( i i )、および ( i i i ) から選択される環系であり、

基 ( i ) は、( I I a ) ~ ( I I m )：

【 0 0 0 7 】

## 【化 3】



10

20

のいずれか 1 つから選択される 5 員のヘテロアリール環系であり、

$X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、および  $X^9$  はそれぞれ独立に、O、S、および NH から選択され、および

$R^5$  は、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CO_2R^6$ 、および  $-L-Q$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり；

L は、直接結合、 $C_{1-3}$  アルキレンおよび  $-CO-$  から選択されるリンカー基であり；

Q は、 $NR^{5A}R^{5B}$ 、 $C_3$  シクロアルキルおよび 4 ~ 7 員のヘテロシクリルから選択される基であり；4 ~ 7 員のヘテロシクリル環は、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシおよび  $CO_2R^6$  から選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており；

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  はそれぞれ独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $COR^7$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $-NR^8R^9$ 、 $-C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、フェニルおよび 5 または 6 員のヘテロアリールから選択され、フェニルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロアリール環は、ハロゲンおよび  $C_{1-4}$  アルキルから選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており；または

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、一緒になって環式アミノ基を形成しており、環式アミノ基は、ハロゲン、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、シアノ、および  $CO_2R^6$  から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、

$R^6$  は、水素、 $C_{1-4}$  アルキルまたはアルカリ金属であり；

$R^7$  は、 $C_{1-4}$  アルキルであり、

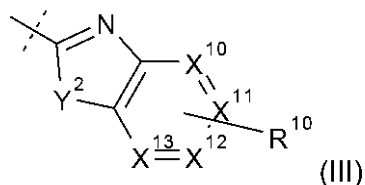
$R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立に、水素および  $C_{1-4}$  アルキルから選択され；

30

40

50

基 ( i i ) は、式 ( I I I ) を有する 5 , 6 - 縮合二環式ヘテロアリール環系であり：  
 【 0 0 0 8 】  
 【 化 4 】



10

Y<sup>2</sup> は、O および N R<sup>5c</sup> から選択され；

R<sup>5c</sup> は、水素または C<sub>1</sub> ~ 4 アルキルであり、

X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、および X<sup>13</sup> はそれぞれ独立に、N および C H から選択され；

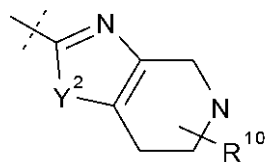
R<sup>10</sup> は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および - C O<sub>2</sub> R<sup>4</sup> からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり；

基 ( i i i ) は、式 ( I V a ) または ( I V b ) を有する縮合 5 , 6 - 縮合二環式環系であり、

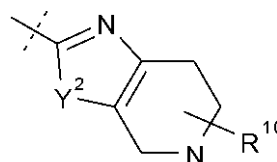
【 0 0 0 9 】

20

【 化 5 】



(IVa)



(IVb)

30

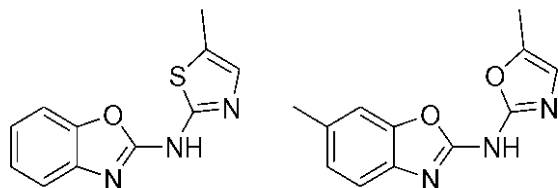
Y<sup>2</sup> は、O および N R<sup>5c</sup> から選択され；

R<sup>10</sup> は、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、ハロ C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 4 アルコキシ、および - C O<sub>2</sub> R<sup>4</sup> からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であるが；

ただし、式 ( I ) の化合物は、

【 0 0 1 0 】

【 化 6 】



40

以外である ]。

【 0 0 1 1 】

別の態様では、治療または予防において使用するための、上記で定義したとおりの化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態を提供する。

50

## 【 0 0 1 2 】

別の態様では、細菌の感染またそれに起因する疾患を処置する方法において使用するための、上記で定義したとおりの化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態を提供する。

## 【 0 0 1 3 】

別の態様では、薬学的に許容される添加剤または担体と一緒に、上記で定義したとおりの化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態を提供する。

10

## 【 0 0 1 4 】

別の態様では、細菌の感染またそれに起因する疾患の処置において使用するための医薬品を製造するために、上記で定義したとおりの化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態の使用を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

別の態様では、それを必要とする対象において細菌の感染またそれに起因する疾患を処置する方法であって、前記対象に、有効量の上記で定義したとおりの化合物、またはその薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体もしくは保護形態を投与することを含む方法を提供する。

20

## 【 0 0 1 6 】

別の態様では、上記で定義したとおりの化合物または組成物を含む殺菌性または静菌性組成物を提供する。

## 【 0 0 1 7 】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) に対する殺菌および/または静菌活性を有し、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の感染またはそれに起因する疾患の処置または予防において使用することができる。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の他の態様および実施形態は、本明細書に添付の特許請求の範囲において定義するとおりである。

30

## 【 0 0 1 9 】

発明の詳細な説明

本明細書において記載する刊行物、特許、特許出願および他の参考文献はすべて、それぞれ個別の刊行物、特許または特許出願が具体的かつ個別に、参照および列挙されているその内容すべてによって援用されると示されている場合と同様に、あらゆる目的のためにその全体が参照によって援用される。

## 【 0 0 2 0 】

定義および一般的選択

本明細書で使用する場合に、別段に特に示されていない限り、次の用語は、その用語が当技術分野で享受しているであろう任意のより広い（またはより狭い）意味に加えて、次の意味を有することが意図されている。

40

## 【 0 0 2 1 】

文脈が別段に必要としない限り、本明細書における単数形の使用は、複数形を含むと読解されるべきであり、逆も同様である。ものに関して使用される用語「a」または「an」は、1つまたは複数のそのものに関する読解されるべきである。したがって、用語「a」（または「an」）、「1つまたは複数」、および「少なくとも1つ」は、本明細書において互換的に使用される。

## 【 0 0 2 2 】

本明細書で使用する場合、用語「を含む（comprise）」または「を含む（comprises）」

50

」または「を含むこと (comprising)」などのその変形は、列挙した任意の整数 (例えば、特色、要素、特徴、特性、方法 / プロセスステップもしくは限定)、または整数の群 (例えば特色、要素、特徴、特性、方法 / プロセスステップもしくは限定) を包含することを示しており、その他の任意の整数または整数の群を排除するものではないことを示していると読解されるべきである。したがって、本明細書で使用する場合、用語「含む (comprising)」は、包括的であるか、またはオープンエンドであり、また列挙されていない追加の整数または方法 / プロセスステップを排除するものではない。

【0023】

本明細書で使用する場合、用語「からなる (consisting)」は、列挙した整数 (例えば、特色、要素、特徴、特性、方法 / プロセスステップもしくは限定)、または整数の群 (例えば特色、要素、特徴、特性、方法 / プロセスステップもしくは限定) が単独で存在することを示すために使用されている。

10

【0024】

本明細書で使用する場合、用語「疾患」は、生理学的機能を損ない、特定の症状と関連する任意の異常な状態を定義するために使用されている。この用語は、病因の性質 (または実際に疾患の病因学的な基礎が確立されているかどうか) にかかわらず、生理学的機能が損なわれる任意の障害、疾病、異常、病変、病気、状態または症候群を包含するように広く使用される。したがって、これは、外傷、損傷、外科手術、放射線アブレーション、中毒または栄養不足から生じる状態を包含する。

【0025】

20

本明細書で使用する場合、用語「細菌性疾患」は、対象の身体および / または細胞において定住および / または複製する細菌が関与する (例えば、それによって引き起こされ、増悪し、それと関連し、またはその存在によって特徴づけられる) 任意の疾患を指す。したがって、この用語は、細菌毒素によって引き起こされ、または増悪する (本明細書では「細菌性中毒」と呼ぶこともある) 疾患を含む。

【0026】

本明細書で使用する場合、用語「細菌感染」は、対象が細菌に感染した状態を定義するために使用されている。感染は症候性であっても無症候性であってもよい。前者の場合、対象を、確立されている診断基準に基づき感染していると断定することができる。後者の場合、例えば、生化学検査、血清検査、微生物学的培養、および / または顕微鏡検査を含む様々な検査に基づき、対象が感染していると断定することができる。

30

【0027】

したがって、本発明は、(例えば淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による) 細菌感染と診断されているか、それが検出されている対象の処置において適用される。

【0028】

本明細書で使用する場合、用語「処置」または「処置する」は、疾患の症状を治癒、軽快もしくは減少させるか、またはその原因 (例えば、原因細菌) を除去する (もしくはその影響を減少させる) 介入 (例えば、対象への薬剤の投与) を指す。この場合、この用語は、用語「治療」と同義的に使用される。したがって、本発明による感染の処置は、本発明の化合物の (直接的または間接的な) 静菌および / または殺菌作用によって特徴づけられ得る。したがって、本発明の化合物は、細菌細胞を死滅させるか、またはその成長を防止する方法において適用される。

40

【0029】

加えて、用語「処置」または「処置する」は、疾患の発病もしくは進行を防止もしくは遅延し、または処置 (治療) される集団において発生を低減 (もしくは根絶) する介入 (例えば、対象への薬剤の投与) を指す。この場合、処置という用語は用語「予防」と同義的に使用される。

【0030】

用語「対象」(文脈が許す場合、「個体」、「動物」、「患者」または「哺乳類」を含むものと読解されるべきである) は、処置が必要である任意の対象、特に哺乳類の対象を

50

示している。哺乳類対象には、これに限定されないが、ヒト、飼育動物、家畜、動物園の動物、スポーツ用の動物、およびペット動物、例えばイヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、畜牛、ウシ；霊長類、例えば、類人猿、サル、オランウータン、およびチンパンジー；イヌ科、例えば、イヌおよびオオカミ；ネコ科、例えば、猫、ライオン、およびトラ；ウマ科、例えば、ウマ、ロバ、およびシマウマ；食用動物、例えば、ウシ、ブタ、およびヒツジ；有蹄類、例えば、シカおよびキリン；げっ歯類、例えば、マウス、ラット、ハムスターおよびモルモットなどが含まれる。好ましい実施形態では、対象はヒト、例えば、乳児または老人である。

#### 【0031】

グラム陰性細菌およびグラム陽性細菌という用語は、特定の細胞壁染色の特徴に基づき、2つの別個の細胞クラスを規定する専門用語である。

10

#### 【0032】

低G+Cグラム陽性細菌という用語は、DNA内の塩基の組成に基づき、グラム陽性内の進化的に関連した細菌の特定のサブクラスを定義する専門用語である。このサブクラスには、ストレプトコッカス (Streptococcus) 属、ブドウ球菌 (Staphylococcus) 属、リステリア (Listeria) 属、パチルス (Bacillus) 属、クロストリジウム (Clostridium) 属、エンテロコッカス (Enterococcus) 属および乳酸桿菌 (Lactobacillus) 属が含まれる。

#### 【0033】

高G+Cグラム陽性細菌という用語は、DNA内の塩基の組成に基づき、グラム陽性内の進化的に関連した細菌の特定のサブクラスを定義する専門用語である。このサブクラスには、アクチノミセス (Actinomyces) 属、アルトロバクター (Arthrobacter) 属、コリネバクテリウム (Corynebacterium) 属、フランキア (Frankia) 属、マイクロコッカス (Micrococcus) 属、マイクロモノスポラ (Micromonospora) 属、マイコバクテリウム (Mycobacterium) 属、ノカルジア (Nocardia) 属、プロピオニバクテリウム (Propionibacterium) 属およびストレプトマイセス (Streptomyces) 属を含む放線菌 (放線菌門) が含まれる。

20

#### 【0034】

本明細書で使用する場合、2種以上の化合物および/または薬剤 (本明細書では構成成分とも呼ばれる) に適用する場合の「組合せ」という用語は、2種以上の化合物/薬剤が会合している物質を定義することが意図されている。この文脈における「組み合わせられた」および「組み合わせる」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。

30

#### 【0035】

組合せにおける2種以上の化合物/薬剤の会合は、物理的でも非物理的でもよい。物理的に会合した組合せ化合物/薬剤の例には：

- ・混合物内に (例えば、同じ単位用量内に) 2種以上の化合物/薬剤を含む組成物 (例えば単位製剤)；

- ・2種以上の化合物/薬剤が (例えば架橋、分子凝集または共通のビヒクル部分への結合によって) 化学的/物理化学的に連結している物質を含む組成物；

- ・2種以上の化合物/薬剤が (例えば、脂質ベシクル、粒子 (例えばマイクロ - もしくはナノ粒子) またはエマルジョン液滴上に、またはその中に配置されて) 化学的/物理化学的に同時パッケージング (co-packaged) されている物質を含む組成物；

40

- ・2種以上の化合物/薬剤が (例えば一連の単位用量の一部として) 同時パッケージングまたは同時提供されている医薬キット、医薬パックまたは患者用パックが含まれる。

#### 【0036】

非物理的に会合した組合せ化合物/薬剤の例には、

- ・2種以上の化合物/薬剤の少なくとも1種を、その少なくとも1種の化合物/薬剤を即時会合させて2種以上の化合物/薬剤の物理的会合を生じさせるための指示書と一緒に含む物質 (例えば、非単位製剤)；

50



・ 2 種以上の化合物 / 薬剤の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物 / 薬剤での組合せ療法のための指示書と一緒に含む物質（例えば、非単位製剤）；

・ 2 種以上の化合物 / 薬剤の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物 / 薬剤のもう一方（複数可）が投与された（または投与されている）患者集団に投与するための指示書と一緒に含む物質；

・ 2 種以上の化合物 / 薬剤の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物 / 薬剤のもう一方（複数可）と組み合わせて使用するために特に適合されている量または形態で含む物質が含まれる。

#### 【 0 0 3 7 】

本明細書で使用する場合、用語「組合せ療法」は、2 種以上の化合物 / 薬剤（上記で定義したとおり）の組合せ使用を含む治療を定義することが意図されている。したがって、本出願における「組合せ療法」、「組合せ」および化合物 / 薬剤を「組み合わせて」使用するという言及は、同一の処置レジメン全体の一部として投与される化合物 / 薬剤のことを指し得る。したがって、2 種以上の化合物 / 薬剤のそれぞれの薬量学は、異なることがあり：それぞれ、同じ時間に、または異なる時間に投与してよい。したがって、組合せの化合物 / 薬剤を同じ医薬製剤（すなわち、一緒に）または異なる医薬製剤（すなわち、個別に）のどちらかで、逐次に（例えば、前または後ろ）、または同時に投与することができることは分かるであろう。同時に同じ製剤中で単位製剤としてか、同時に異なる医薬製剤で非単位製剤としてである。組合せ療法における、2 種以上の化合物 / 薬剤のそれぞれを、異なる経路によって、および / または異なる投与レジメン / 持続期間によって投与してもよい。

#### 【 0 0 3 8 】

本明細書で使用する場合、用語「医薬キット」は、投与手段（例えば、計量装置）および / または送達手段（例えば、吸入器またはシリンジ）、任意選択で共通の外装内に含有しているものすべてが一緒になった、一連の医薬組成物の 1 つまたは複数の単位用量と定義する。2 種以上の化合物 / 薬剤の組合せを含む医薬キットにおいて、個々の化合物 / 薬剤は、単位または非単位製剤であってよい。単位用量（複数可）は、プリスターパック内に含有されてもよい。医薬キットは任意選択で、使用するための指示書をさらに含んでよい。

#### 【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する場合、用語「医薬パック」は、任意選択で共通の外装内に含有される、一連の医薬組成物の 1 つまたは複数の単位用量と定義する。2 種以上の化合物 / 薬剤の組合せを含む医薬パックにおいて、個々の化合物 / 薬剤は、単位または非単位製剤であってよい。単位用量（複数可）は、プリスターパック内に含有されてもよい。医薬パックは任意選択で、使用するための指示書をさらに含んでよい。

#### 【 0 0 4 0 】

本明細書で使用する場合、用語「患者用パック」は患者に処方され、処置の経過全体のための医薬組成物を含有しているパッケージを定義する。患者用パックは通常、1 つまたは複数のプリスターパックを含有している。患者用パックは、患者用パック内に含有しており、通常、患者の処方箋にはない添付文書を患者が常に利用できる点で、従来の処方箋よりも利点があり、この場合、薬剤師はバルク供給量から、医薬品の患者への供給量（supply）を取り分ける。添付文書を含めると、医師の指示に対する患者のコンプライアンスが改善されることが示されている。本発明の組合せは、個別に投与された時の個々の化合物 / 薬剤の治療効果と比較して、治療上の有効な効果を生じることがある。

#### 【 0 0 4 1 】

本明細書で使用する場合、化合物の有効量または治療上の有効量は、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、合理的なベネフィット / リスク比に見合うように対象に投与することができるが、所望の効果、例えば対象の状態の永続的または一時的改善によって現れる処置または予防をもたらすために十分である量を定義する。この量は、個体の年齢および全身状態、投与様式および他の因子に応じて、

対象によって変動する。したがって、正確な有効量を特定することはできないが、当業者は、任意の個別の場合において、ルーチン的な実験および背景の一般的知識を用いて適切な「有効」量を決定できるであろう。この文脈の治療結果は、症状の根絶または減少、痛みまたは不快の低減、生存の延長、可動性の改善、および臨床改善の他のマーカーを含む。治療結果は完全な治癒である必要はない。

【0042】

本明細書で使用する場合、「予防有効量」は、必要な投薬量および期間において、所望の予防結果を達成するために有効な量を指す。典型的には、予防用量は、疾患に先立つか、または疾患の早期段階にある患者に用いるので、予防有効量は治療有効量よりも少なくなる。

10

【0043】

用語「補助薬剤」は、本明細書で使用する場合、本発明の化合物と組み合わせた場合に有効な組み合わせ（本明細書で定義されるとおりの）をもたらす任意の化合物または組成物を定義することを意図している。したがって、補助薬剤または補助処置は、（例えば、相乗もしくは相加効果を生むことによって、または本発明の化合物の活性を強化することによって）効能に寄与し得る。

【0044】

用語「有効な」は、相加性、相乗作用、副作用の減少、毒性の減少または性能もしくは活性の改善などの有利な効果を含む。有利には、有効な効果は、患者に投与されるそれぞれの、またはいずれかの構成成分の用量を減らすことを可能にし、それによって、毒性を減少させつつ、同じ治療効果をもたらす、および／または維持し得る。本文脈における相乗効果は、組合せによって生じる治療効果が、組合せの構成成分の個別に存在する場合の治療効果の合計よりも高いことを指す。本文脈における相加効果は、組合せによって生じる治療効果が、組合せの構成成分が個別に存在する場合のいずれかの構成成分の治療効果よりも大きいことを指す。

20

【0045】

用語「補助的」は、治療または予防において本発明の化合物および組成物の使用に適用される場合、物質を1種または複数の他の薬物、介入、レジメンまたは処置（外科手術および／もしくは放射線など）と一緒に投与する使用を定義する。そのような補助的治療は、本発明の物質および他の処置（複数可）の同時か、別々か、または逐次の投与／適用を含んでよい。したがって、一部の実施形態では、本発明の物質の補助的使用は、本発明の医薬組成物の製剤に反映される。例えば、補助的使用は、具体的な単位投薬量に、または本発明の化合物が、それと共に補助的に使用される他の薬物（複数可）との混合物で（または他に、単一の単位用量内で他の薬物（複数可）と物理的に会合して）存在する製剤に反映され得る。他の実施形態では、本発明の化合物または組成物の補助的使用は、本発明の医薬キットの組成物に反映されてよく、本発明の化合物は、それと共に補助的に使用される他の薬物（複数可）と同時パッケージングされている（例えば、一連の単位用量の一部として）。さらに他の実施形態では、本発明の化合物の補助的使用は、製剤および／または薬量に関連する化合物と共に同時パッケージングされる情報および／または指示書の内容に反映され得る。

30

40

【0046】

薬学的に許容される塩という用語は、本発明の化合物に適用される場合、過度の毒性、刺激、アレルギー応答を伴わずにヒトおよび下級動物の組織と接触させて使用するために適しており、合理的なベネフィット／リスク比に見合う、遊離塩基の任意の非毒性の有機または無機酸付加塩を定義している。適切な薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸）、有機カルボン酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、ジヒドロキシマレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、4-アミノ安息香酸、4-ヒドロキシ安息香酸、アントラニル酸、ケイ皮酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息

50

香酸、2 - アセトキシ安息香酸およびマンデル酸) および有機スルホン酸 (例えば、メタンスルホン酸および p - トルエンスルホン酸) との塩である。

【0047】

薬学的に許容される誘導体という用語は、本発明の化合物に適用される場合、本発明の親化合物の化学的誘導体化によって得られる (または得ることができる) 化合物を定義している。したがって、薬学的に許容される誘導体は、過度の毒性、刺激またはアレルギー応答を伴わずに (すなわち合理的なベネフィット / リスク比に見合うように) 哺乳類組織に投与する、またはそれと接触させて使用するために適している。好ましい誘導体は、本発明の親化合物のアルキル化、エステル化またはアシル化によって得られる (または得ることができる) ものである。誘導体は、それ自体で活性であってよいが、*in vivo* でプロセッシングされるまで不活性であってよい。後者の場合、本発明の誘導体は、プロドラッグとして作用する。特に好ましいプロドラッグは、遊離ヒドロキシルの1個または複数でエステル化されており、*in vivo* での加水分解によって活性化されるエステル誘導体である。他の好ましいプロドラッグは、*in vivo* で共有結合 (複数可) を切断した後、一般式 (I) による活性な親薬物を放出する共有結合した化合物である。

10

【0048】

その最も広い態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物のすべての光学異性体、ラセミ体およびジアステレオ異性体を企図している。当業者は、本発明の化合物中に存在する非対称に置換されている炭素原子によって、化合物が光学的に活性なラセミ体で生じることがあることが分かるであろう。キラル中心または異性中心の別の形態が本発明の化合物に存在する場合、鏡像異性体およびジアステレオ異性体を含むそのような1つまたは複数の異性体のすべての形態が、本明細書でカバーされることが意図されている。1つのキラル中心 (または複数のキラル中心) を含有する本発明の化合物を、ラセミ混合物、鏡像異性的に濃縮された混合物として使用してもよいし、またはラセミ混合物を周知の技術を使用して分離してもよいし、個々の鏡像異性体を単独で使用してもよい。したがって、本発明の特定の化合物に対する言及は、ジアステレオ異性体の混合物としての、個々のジアステレオ異性体としての、鏡像異性体の混合物としての、さらには個々の鏡像異性体での生成物を包含する。

20

【0049】

したがって、本発明は、本発明の化合物のすべての光学異性体およびそのラセミ体を企図しており、別段に示さない限り (例えばダッシュ - くさび構造式の使用によって) 本明細書で示される化合物は、そのように図示された化合物のすべての可能な光学異性体を包含することが意図されている。化合物の立体化学形態が薬学的有用性にとって重要な場合には、本発明は、単離されたユートマーの使用を企図する。

30

【0050】

生物学的等価体 (または単に同配体) という用語は、1個または複数の原子 (または原子団) が、置き換えられる原子のものと同様の立体化学的および / または電子的特徴を有する置換原子 (または原子団) で置換されている薬物類似体を定義するために使用される専門用語である。フッ素原子での水素原子またはヒドロキシル基の置換は、一般に使用される生物学的等価性置換である。シラ (Sila) 置換 (C / Si 交換) は、同配体を生成するための比較的最近の技術である。このアプローチは、化合物中の1個または複数の特定の炭素原子をケイ素で置換することを伴う (概説については、Tacke and Zilch (1986) *Endeavour*, New Series 10: 191-197を参照されたい)。シラ置換同配体 (ケイ素同配体) は、薬理学的特性の改善を示すことがあり、例えば、より良好に許容される、半減期がより長い、または効力の増大を示すことがある (例えば、Englebieenne (2005) *Med. Chem.*, 1(3): 215-226を参照されたい)。同様に、その同位体の1つによる原子、例えばジウムによる水素の置換も、薬理学的特性の改善をもたらす、例えば、より長い半減期をもたらす得る (例えばKushner et al (1999) *Can J Physiol Pharmacol.* 77(2):79-88を参照されたい)。その最も広い態様では、本発明は、本発明の化合物のすべての生物学的等価体 (および具体的には、すべてのケイ素生物学的等価体、およびすべてのジウムテ

40

50

リウム生物学的等価体)を企図している。

【0051】

本明細書における特定の化学化合物に対する言及はすべて、化合物自体、および他にも、適切な場合には、その薬学的に許容される塩、誘導体、水和物、溶媒和物、複合体、異性体、互変異性体、生物学的等価体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体または保護形態に及ぶと解釈されるべきである。

【0052】

用語「C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル」は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基を示している。C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキルの範囲の部分について、そのサブグループのすべて、例えば、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキル、C<sub>1</sub> ~ 2 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 4 - アルキル、C<sub>2</sub> ~ 3 - アルキルおよびC<sub>3</sub> ~ 4 - アルキルが企図される。前記C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキルの例には、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチルおよびtert - ブチルが含まれる。

10

【0053】

用語「C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキレン」は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖または分枝二価飽和炭化水素鎖を示している。C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキレン鎖は、鎖内の1 個の炭素によって、または鎖内の任意の2 個の炭素によって分子の残りに、およびラジカル(radical)基に結合していてもよい。C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキレンラジカル(基)の例には、メチレン[ - CH<sub>2</sub> - ]、1, 2 - エチレン[ - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - ]、1, 1 - エチレン[ - CH(CH<sub>3</sub>) - ]、1, 2 - プロピレン[ - CH<sub>2</sub> - CH(CH<sub>3</sub>) - ]および1, 3 - プロピレン[ - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - ]が含まれる。「C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキレン」ラジカル(基)に言及する場合、そのサブグループのすべて、例えば、C<sub>1</sub> ~ 2 - アルキレン、C<sub>1</sub> ~ 3 - アルキレン、C<sub>2</sub> ~ 3 - アルキレン、またはC<sub>3</sub> ~ 4 - アルキレンが企図される。

20

【0054】

用語「C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル」は、2 ~ 4 個の炭素原子を有し、少なくとも1 個の炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖または分枝一価飽和炭化水素鎖を示している。C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル鎖は、鎖内の1 個の炭素によって分子の残りに結合していてもよい。前記C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、ブタ - 1 - イニルおよびブタ - 2 - イニルが含まれる。「C<sub>2</sub> ~ 4 アルキニル」に言及する場合、そのサブグループのすべて、例えばC<sub>2</sub> ~ 3 アルキニルおよびC<sub>3</sub> ~ 4 アルキニルが企図される。

30

【0055】

用語「C<sub>1</sub> ~ 4 - アルコキシ」は、酸素原子によって分子の残りの部分に結合している直鎖または分枝C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル基を指す。C<sub>1</sub> ~ 4 - アルコキシの範囲の部分について、そのサブグループのすべて、例えばC<sub>1</sub> ~ 3 - アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ 2 - アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ 4 - アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ 3 - アルコキシおよびC<sub>3</sub> ~ 4 - アルコキシが企図される。前記C<sub>1</sub> ~ 4 - アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシおよびtert - ブトキシが含まれる。

【0056】

用語「ハロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル」は、その1 個または複数の水素原子がハロゲンで置き換えられている直鎖または分枝C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル基を示している。前記ハロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキルの例には、フルオロメチル、トリフルオロメチル、または2 - フルオロエチルなどのフルオロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル、およびトリクロロメチルなどのクロロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキルが含まれる。

40

【0057】

用語「ハロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルコキシ」は、その1 個または複数の水素原子がハロゲンで置き換えられており、酸素原子によって分子の残りに接続されている直鎖または分枝C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル基を示している。前記ハロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキルの例には、フルオロメチル、トリフルオロメチル、または2 - フルオロエチルなどのフルオロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルキル、およびトリクロロメチルなどのクロロ - C<sub>1</sub> ~ 4 - アルが含まれる。

50

## 【 0 0 5 8 】

Xが置換基である用語「 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル-X」は、単一のX置換基が $C_{1 \sim 4}$ -アルキルの任意の炭素原子に接続されていることを意味する。前記 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル-Xは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルの炭素原子によって分子の残りに結合してよい。置換基Xは、 $-NR^4AR^4B$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ -アルコキシ、および $C_{3 \sim 7}$ -シクロアルキルなどの任意の置換基であってよい。「 $C_{1 \sim 4}$ -アルキル-X」基の例には、 $-CH_2-NR^4AR^4B$ 、 $-CH_2CH_2-NR^4AR^4B$ 、 $-CH_2CH(NR^4AR^4B)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、および $-C(H)(OCH_3)CH_3$ が含まれる。

## 【 0 0 5 9 】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素および塩素、最も好ましくはフッ素を指す。

10

## 【 0 0 6 0 】

「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカル(基)を指す。

## 【 0 0 6 1 】

用語「ヒドロキシル $C_{1 \sim 4}$ アルキル」は、1個または複数の水素原子がヒドロキシで置き換えられており、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル基の炭素原子によって分子の残りに結合している直鎖または分枝 $C_{1 \sim 4}$ アルキル基を示している。前記ヒドロキシル $C_{1 \sim 4}$ アルキルの例には、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ および $CH_2CH_2CH_2OH$ が含まれる。

20

## 【 0 0 6 2 】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカル(基)を指す。

## 【 0 0 6 3 】

「オキソ」は、カルボニル基 $=O$ を指す。

## 【 0 0 6 4 】

「アルカリ金属」は、周期表の第1族を占めている元素を指す。前記アルカリ金属の例には、リチウム、ナトリウムおよびカリウムが含まれる。

## 【 0 0 6 5 】

「任意選択の」または「任意選択で」は、その後に記載される事象または状況が起こってもよいが、起こる必要はないこと、およびその記載がその事象または状況が生じる場合と、生じない場合とを含むことを意味している。

30

## 【 0 0 6 6 】

用語「 $C_{3 \sim 7}$ -シクロアルキル」は、3~7個の炭素原子を有する単環式飽和または部分不飽和炭化水素環系を指す。前記 $C_{3 \sim 7}$ -シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロヘプテニルが含まれる。「 $C_{3 \sim 7}$ -シクロアルキル」の範囲の部分について、そのすべてのサブグループ、例えば、 $C_{3 \sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{3 \sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{3 \sim 5}$ -シクロアルキル、 $C_{3 \sim 4}$ -シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{4 \sim 6}$ -シクロアルキル、 $C_{4 \sim 5}$ -シクロアルキル、 $C_{5 \sim 7}$ -シクロアルキル、 $C_{5 \sim 6}$ -シクロアルキル、および $C_{6 \sim 7}$ -シクロアルキルが企図されている。

40

## 【 0 0 6 7 】

用語「ヘテロシクリル」および「複素環式環」は、4~7個の環原子、特に5または6個の環原子を有し、環原子の1個または複数が窒素、硫黄または酸素などの炭素以外である非芳香族、完全飽和または部分不飽和、好ましくは完全飽和の単環式環系を示している。前記環系は、環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれかによって分子の残りに結合してよい。複素環基の例には、これに限定されないが、ピペリジニル、モルホリニル、ホモモルホリニル、アゼパニル、ピペラジニル、オキソ-ピペラジニル、ジアゼピニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、およびジヒドロピロリルが含まれる。

## 【 0 0 6 8 】

50

用語「ヘテロアリール」および「ヘテロ芳香環」は、5～6個の環原子を含み、環原子の1個または複数が窒素、硫黄または酸素などの炭素以外である単環式ヘテロ芳香環を示している。典型的には、ヘテロアリール環は、最高4個のヘテロ原子、より典型的には最高3個のヘテロ原子、さらに通常は最高2個、例えば1個だけのヘテロ原子を含有する。前記ヘテロ芳香環は、環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれかによって分子の残りに結合してよい。ヘテロアリール基の例には、これに限定されないが、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、オキサトリアゾリ、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルおよびチアジアゾリルが含まれる。一部の実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合においてのとおり塩基性であり得るか、またはインドールまたはピロール窒素の場合においてのとおり本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含めて、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満である。

10

#### 【0069】

用語「不飽和」および「部分飽和」は、環構造（複数可）が1つより多い原子価結合を共有する原子を含有する、すなわち環が少なくとも1つの多重結合、例えばC=C、C=CまたはN=C結合を含有する環を指す。用語「完全飽和」は、環原子の間に多重結合が存在しない環を指す。飽和炭素環式基には、下記で定義するシクロアルキル基が含まれる。部分飽和炭素環式基には、下記で定義するシクロアルケン基が含まれる。

20

#### 【0070】

単環式非芳香族複素環基の例には、5員、6員、および7員の単環式複素環基が含まれる。単環式非芳香族複素環基は、複素環基のヘテロ原子または炭素原子のいずれかによって分子の残りに結合してよい。特定の例には、モルホリン、ペペリジン（例えば1-ペペリジニル、2-ペペリジニル、3-ペペリジニルおよび4-ペペリジニル）、ピロリジン（例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル）、ピロリドン、ピラン（2H-ピランまたは4H-ピラン）、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン（例えば4-テトラヒドロピラニル）、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ペペラジン、およびN-メチルペペラジンなどのN-アルキルペペラジンが含まれる。さらなる例には、チオモルホリンおよびそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド（詳細には、チオモルホリン）が含まれる。いっそうさらなる例には、アゼチジン、ペペリドン、ペペラゾン、およびN-メチルペペリジンなどのN-アルキルペペリジンが含まれる。

30

#### 【0071】

用語「環式アミノ基」は、4～7個の環原子、特に5または6個の環原子を有し、環原子の1個が窒素であり、この窒素原子を介して基が分子の残りに結合している非芳香族、完全飽和または部分不飽和、好ましくは完全飽和、単環式環系を指す。そのような環式アミノ基では、残りの環原子の1個または複数、窒素、硫黄または酸素などの炭素以外であってよい。そのような環式アミノ基の例には、ペペリジン（1-ペペリジニル）、ピロリジン（1-ピロリジニル）、ピロリドン、モルホリンまたはペペラジンが含まれる。

40

#### 【0072】

一般式(I)の化合物の実施形態を下に記載する。

#### 【0073】

基  $R^1$

$R^1$  は、水素（すなわちH）ならびにメチル、エチル、およびイソプロピルなどのC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキルから選択される。一実施形態では、 $R^1$  は、水素（すなわちH）である。

#### 【0074】

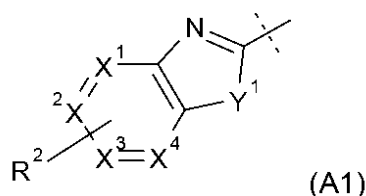
基  $Ar^1$

$Ar^1$  は、式(A1)

50

【 0 0 7 5 】

【 化 7 】



10

を有する [ 式中、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、および $X^4$ はそれぞれ独立に、NおよびC Hから選択され；

$Y^1$ は、Oおよび $NR^3$ から選択される ]。

【 0 0 7 6 】

$R^3$ は、水素またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、もしくは*tert*-ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキルである。一実施形態では、 $R^3$ は、水素（すなわちH）またはメチルである。

【 0 0 7 7 】

$R^2$ は、 $Ar^1$ の6員の環上の1個または複数の任意選択の置換基である。 $R^2$ 置換基（複数可）は、任意選択であり、それが存在しても、しなくてもよいことを意味する。一実施形態では、 $R^2$ は、存在せず、A 1の6員の環系が非置換であることを意味する。各 $R^2$ 置換基は、存在する場合、独立に、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードなどのハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-CH_2OH$ などのヒドロキシル $C_{1-4}$ アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル、トリフルオロメチルまたはジフルオロメチルなどのハロ $C_{1-4}$ アルキル、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシなどの $C_{1-4}$ アルコキシ、トリフルオロメトキシなどのハロ $C_{1-4}$ アルキルオキシ、 $-CH_2CH_2OCH_3$ などの $-C_{1-4}$ アルキル $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ などの $C_{1-4}$ アルコキシ $C_{1-4}$ アルコキシ、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ または $-NHCOCH_3$ などの $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $CON(CH_3)_2$ または $CONHCH_3$ などの $-CONR^{4A}R^{4B}$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ などの $-C_{1-4}$ アルキル $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ などの $-C_{1-4}$ アルコキシ $NR^{4A}R^{4B}$ 、 $NO_2$ 、モルホリニル（ $-NH(CH_2CH_2)_2O$ ）、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどの $C_3-7$ シクロアルキル、 $-CCH$ などのアルキニル、および $CO_2H$ 、 $CO_2CH_3$ 、または $CO_2CH_2CH_3$ などの $-CO_2R^4$ から選択され、 $R^4$ は水素または $C_{1-4}$ アルキルである。

20

30

【 0 0 7 8 】

$R^{4A}$ および $R^{4B}$ はそれぞれ独立に、水素、 $C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル $C_{1-4}$ アルコキシ、および $COR^4$ から選択されるか、または

$R^{4A}$ および $R^{4B}$ は、それらが結合している窒素原子と共に、一緒になってピロリジン環などの環式アミノ基を形成しており、環式アミノ基は、任意選択でオキソで置換されている。

40

【 0 0 7 9 】

一実施形態では、 $R^2$ は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソ-プロピル、シクロプロピル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ（ $-OCF_3$ ）、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、 $CO_2H$ および $CO_2CH_3$ からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基である。6員の環上に2個以上の $R^2$ 置換基を有する実施形態では、 $R^2$ 置換基は、同じでも異なってもよい。

【 0 0 8 0 】

一実施形態では、環原子 $X^1-4$ の1または2個は、N（すなわち窒素原子）であり、

50

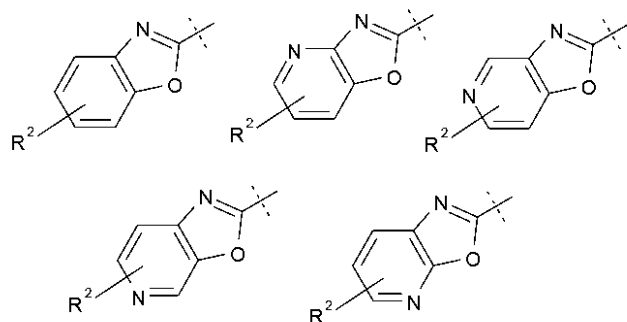
残りの  $X^1 \sim X^4$  環原子は独立に、 $CH$  および  $CR^2$  から選択される。

【0081】

$Y^1$  は、酸素（すなわち  $O$ ）原子であり得る。1個または複数の任意選択の  $R^2$  置換基を有する実施形態には、

【0082】

【化8】



10

が含まれる。

【0083】

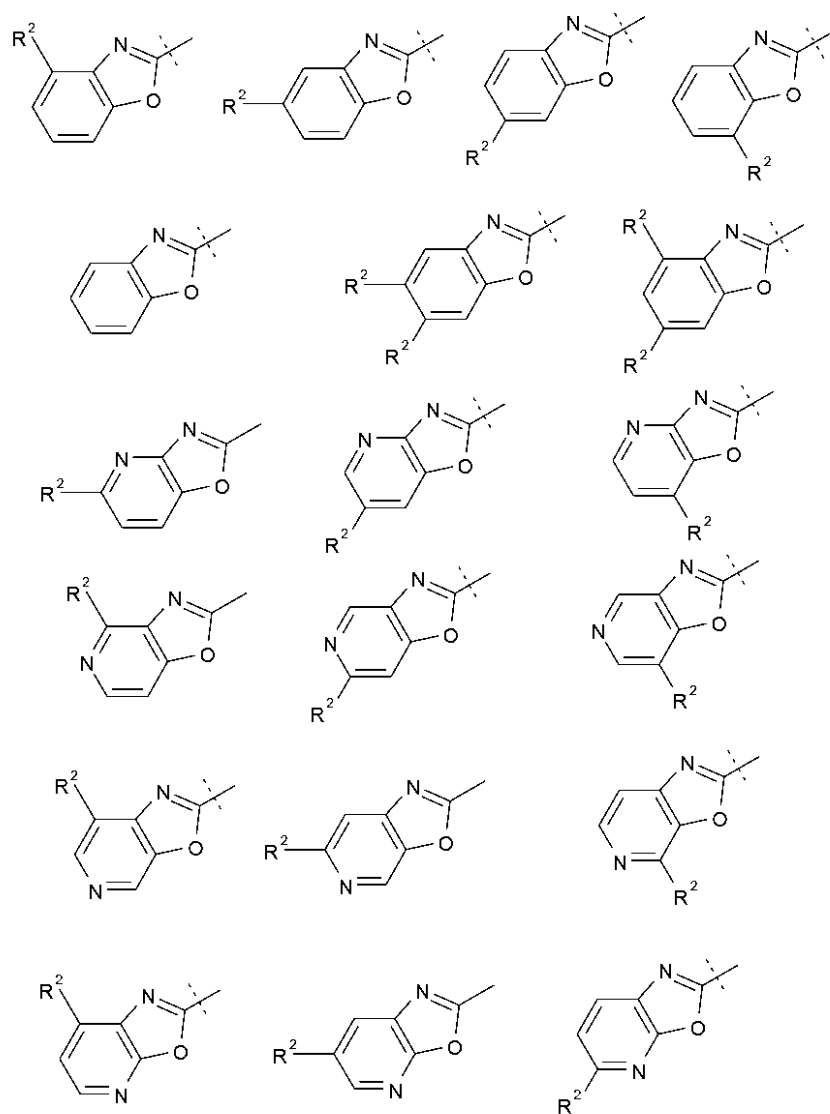
$Y^1 = O$  を有する  $Ar^1$  のさらにより具体的な実施形態には、

20

【0084】



## 【化 9】



10

20

30

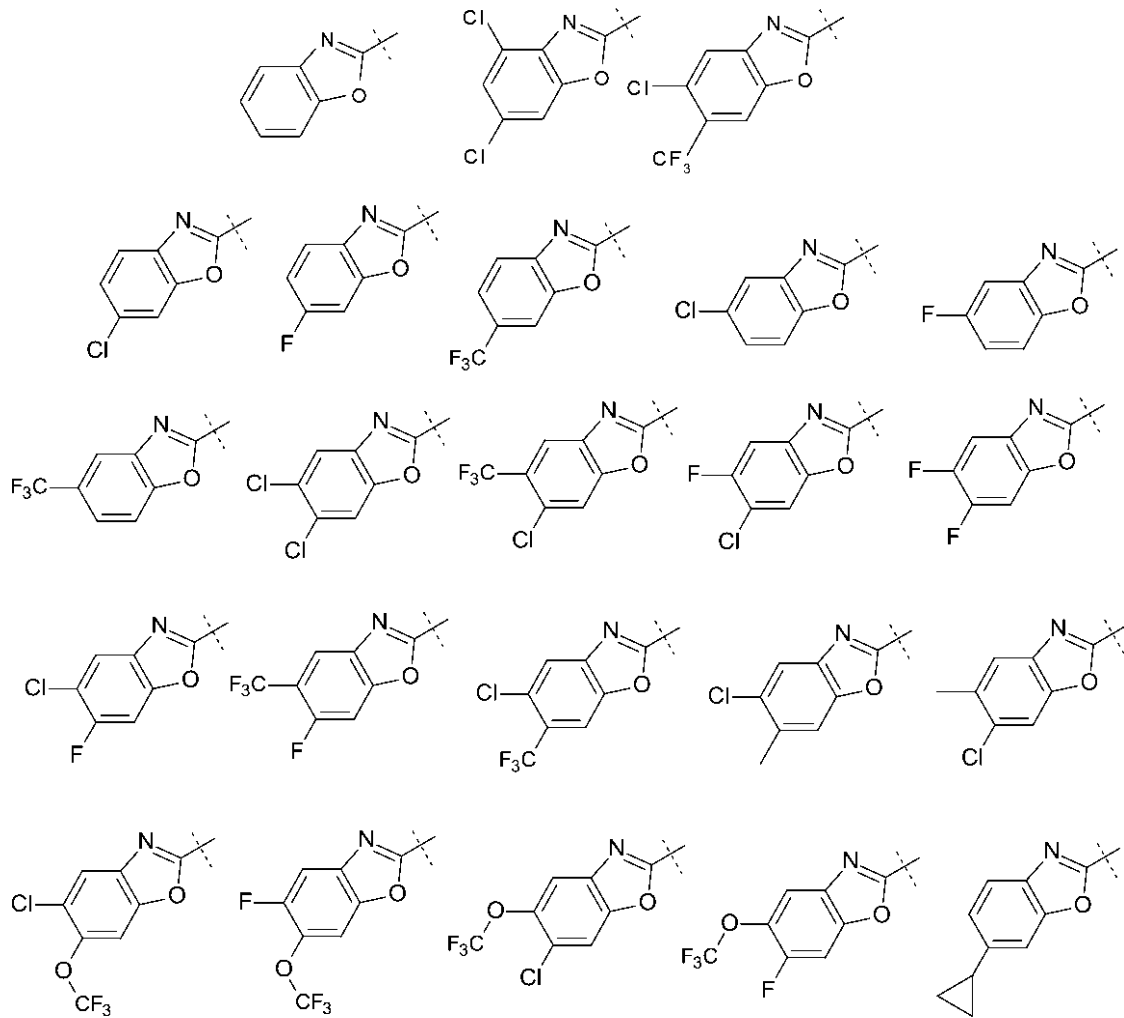
[ 式中、 $R^2$  は、上記で定義したとおりの置換基である ] が含まれる。

## 【 0 0 8 5 】

$Y^1 = O$  を有する  $Ar^1$  のまたさらなる実施形態には、

## 【 0 0 8 6 】

## 【化 1 0】



10

20

30

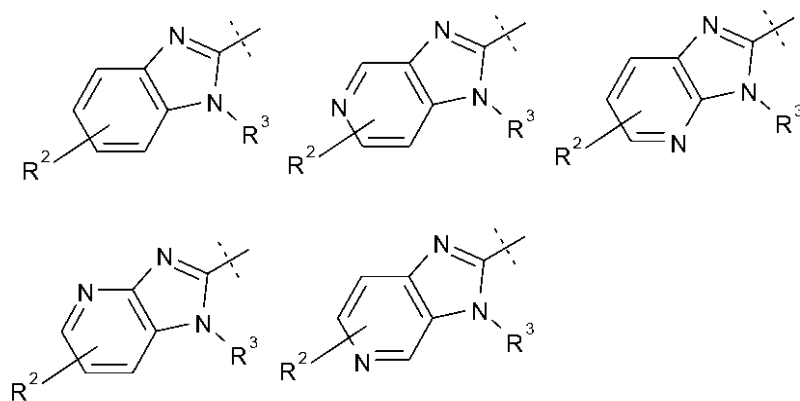
が含まれる。

## 【 0 0 8 7 】

$Y^1 = NR^3$  (すなわち、 $R^3$  で置換されている窒素原子) を有する実施形態には、

## 【 0 0 8 8 】

## 【化 1 1】



40

[ 式中、 $R^2$  は、上記で定義したとおりの 1 個または複数の任意選択の置換基であり、 $R^3$  は上記で定義したとおりである ] が含まれる。

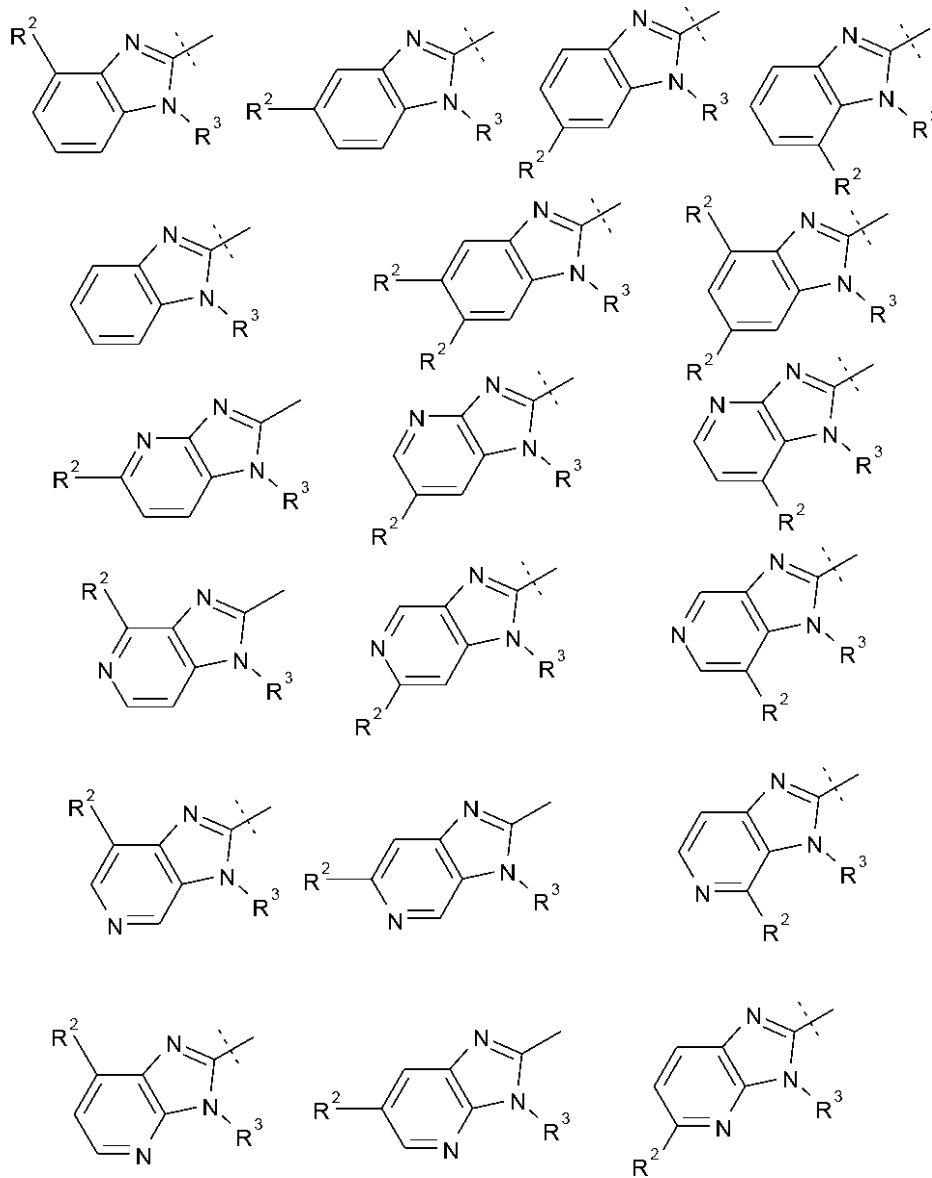
50

【 0 0 8 9 】

Y<sup>1</sup> = N R<sup>3</sup> を有するさらなる実施形態には、

【 0 0 9 0 】

【 化 1 2 】



10

20

30

[ 式中、R<sup>2</sup> は、上記で定義したとおりの置換基であり、R<sup>3</sup> は、上記で定義したとおりである ] が含まれる。

【 0 0 9 1 】

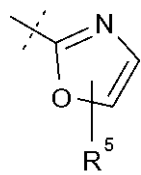
40

基 Ar<sup>2</sup>

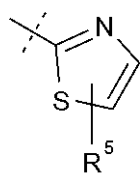
Ar<sup>2</sup> は、基 ( i )、基 ( i i )、および基 ( i i i ) から選択される環系であり、  
基 ( i ) は、( I I a ) ~ ( I I m ) :

【 0 0 9 2 】

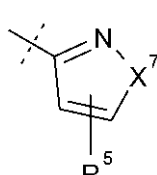
## 【化 1 3】



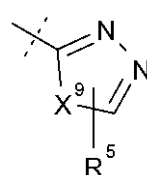
(IIa)



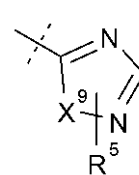
(IIb)



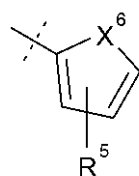
(IIc)



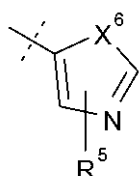
(IIId)



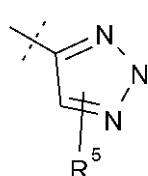
(IIe)



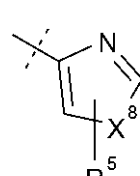
(IIIf)



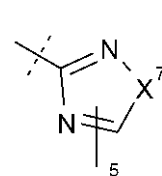
(IIlg)



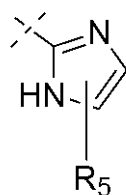
(IIh)



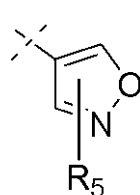
(IIi)



(IIj)



(IIl)



(IIIm)

10

20

[ 式中、 $X^6$ 、 $X^7$ 、 $X^8$ 、および $X^9$ はそれぞれ独立に、O、S、およびNHから選択される ] のいずれか1つから選択される5員のヘテロアリール環系である。

## 【0093】

$R^5$  置換基 (複数可) は、任意選択であり、存在しても、しなくてもよいことを意味する。一実施形態では、 $R^5$  は、存在せず、 $Ar^2$  環が非置換であることを意味する。存在する場合、 $R^5$  は、任意の適切な炭素または窒素  $Ar^2$  環原子に接続されていてよい。 $Ar^2$  環上に2個以上の  $R^5$  置換基を有する実施形態では、 $R^5$  置換基は、同じでも異なってもよい。 $R^5$  は、存在する場合、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードなどのハロゲン、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル、トリフルオロメチルなどのハロ  $C_{1-4}$  アルキル、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシなどの  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $-CH_2CH_2OCH_3$  などの  $-C_{1-4}$  アルキル  $C_{1-4}$  アルコキシ、 $CO_2H$ 、 $CO_2CH_3$  または  $CO_2CH_2CH_3$  などの  $-CO_2R^6$ 、および  $-L-Q$  からそれぞれ独立に選択される1個または複数の置換基であり；

$L$  は、直接結合、メチレン、エチレンまたはプロピレンなどの  $C_{1-3}$  アルキレンおよび  $-CO-$  (カルボニル基) から選択されるリンカー基であり；

$Q$  は、 $NR^5Ar^5$ 、 $C_3$  シクロアルキル (シクロプロピル) およびピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、またはピペラジニルなどの4~7員のヘテロシクリルから選択される基であり、

4~7員のヘテロシクリル環は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードなどのハロゲン、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_{1-4}$  アルキル、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシなどの  $C_{1-4}$  アルコキシおよび  $CO_2H$ 、 $CO_2CH_3$  または  $CO_2CH_2CH_3$  などの  $CO_2R^6$  から選択される1個または複数の置換基で任意選択で置換されており；

30

40

50

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  はそれぞれ独立に、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルなどの  $C_3 \sim 7$  シクロアルキル、 $CO_2CH_3$  または  $CO_2CH_2CH_3$  などの  $COR^7$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$  または  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$  などの  $-C_1 \sim 4$  アルキル- $NR^8R^9$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$  などの  $-C_1 \sim 4$  アルキル  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、フェニルおよび 5 または 6 員のヘテロアリアルピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、またはピラゾリルから選択され、フェニルまたは 5 もしくは 6 員のヘテロアリアル環は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードなどのハロゲン、およびメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキルから選択される 1 個または複数の置換基で任意選択で置換されており；または

$R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、一緒になってピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、またはピペラジニルなどの環式アミノ基を形成しており、この環式アミノ基は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードなどのハロゲン、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキル、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシなどの  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、シアノ、および  $CO_2H$ 、 $CO_2CH_3$  または  $CO_2CH_2CH_3$  などの  $CO_2R^6$  から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されており、

$R^6$  は、水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、もしくは *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキルまたはナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属であり；

$R^7$  は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキルであり、

$R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立に、水素およびメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキルから選択される。

#### 【0094】

一実施形態では、 $R^5$  は独立に、フルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、 $CO_2Et$ 、 $-NR^{5A}R^{5B}$ 、 $-CONR^{5A}R^{5B}$ 、 $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$ 、ならびにピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびピペラジニルから選択される環系（これらの環のいずれも、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、シアノ、および  $CO_2^tBu$  から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されている）のいずれか 1 個から選択され、 $R^{5A}$  および  $R^{5B}$  はそれぞれ独立に、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-COCH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、フェニル、およびピリジル（このフェニル、およびピリジル環のいずれも、フルオロ、クロロ、およびメチルから選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されている）から選択されるか；または  $R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は、それらが結合している窒素原子と共に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルから選択される環式アミノ基を形成している（これらの環のいずれも、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノ、および  $CO_2^tBu$  から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されている）。

#### 【0095】

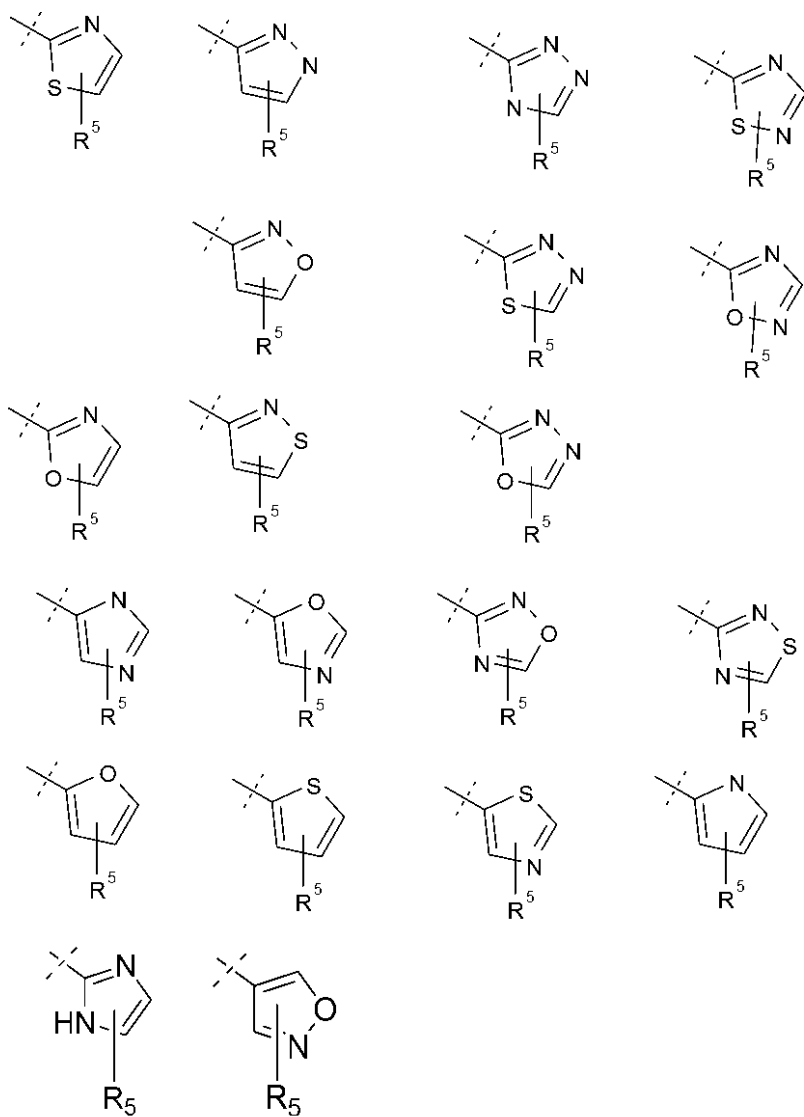
一実施形態では、 $R^5$  は独立に、フルオロ、クロロ、メチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、 $CO_2Et$ 、 $-NR^{5A}R^{5B}$ 、 $-CONR^{5A}R^{5B}$ 、 $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$ 、ならびにピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニルおよびピペラジニルから選択される環系（これらの環のいずれも、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、シアノ、および  $CO_2^tBu$  から選択される 1 個または複数の基で任意選択で置換されている）のいずれか 1 個から選択され； $R^{5A}$  および  $R^{5B}$  は、先行するパラグラフで定義したとおりである。

【 0 0 9 6 】

一実施形態では、 $Ar^2$  は、次の環系：

【 0 0 9 7 】

【 化 1 4 】



10

20

30

[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりの 1 個または複数の任意選択の置換基である ] から選択される。

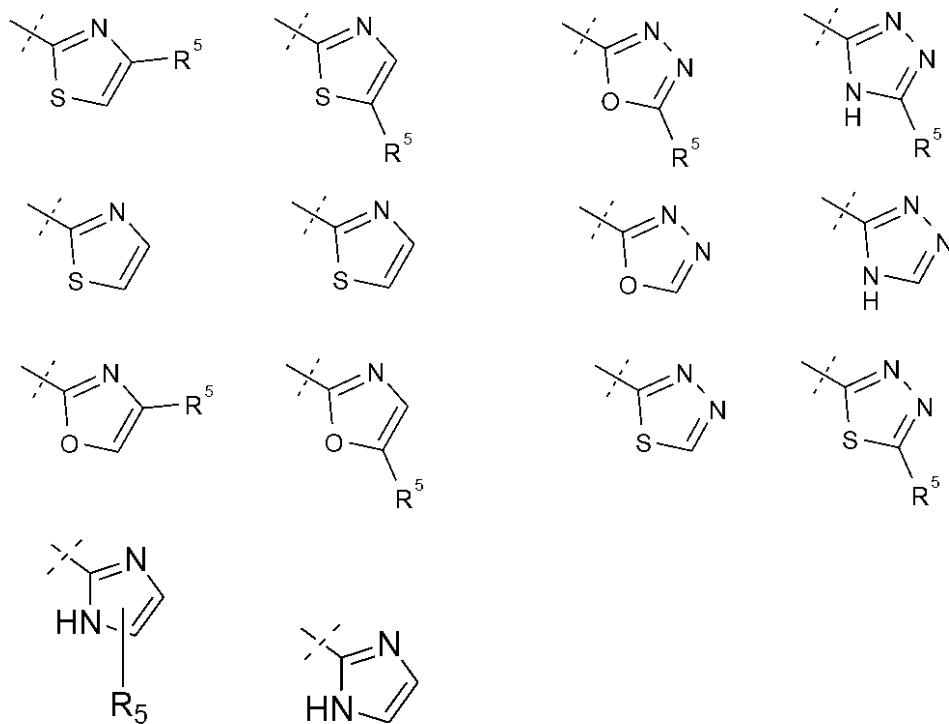
【 0 0 9 8 】

一実施形態では、 $Ar^2$  は、次の環系：

【 0 0 9 9 】

40

## 【化 1 5】



10

20

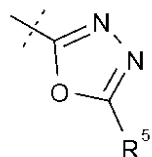
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりの置換基である ] から選択される。

## 【 0 1 0 0 】

一実施形態では、 $Ar^2$  は、次の環系：

## 【 0 1 0 1 】

## 【化 1 6】



30

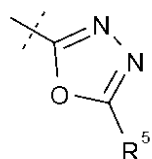
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりの置換基である ] である。

## 【 0 1 0 2 】

一実施形態では、 $Ar^2$  は、次の環系：

## 【 0 1 0 3 】

## 【化 1 7】



40

[ 式中、 $R^5$  は、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、 $-CONR^5Ar^5B$  または  $-CH_2NR^5Ar^5B$  などの  $C_{1-4}$  アルキルである ] である。

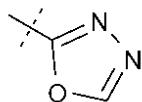
## 【 0 1 0 4 】

一実施形態では、 $Ar^2$  は、次の環系：

50

【 0 1 0 5 】

【 化 1 8 】



である。

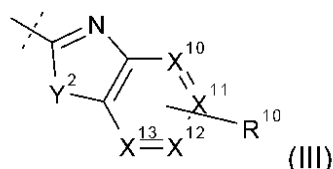
【 0 1 0 6 】

基 ( i i ) は、式 ( I I I ) を有する 5 , 6 - 縮合二環式ヘテロアリール環系：

10

【 0 1 0 7 】

【 化 1 9 】

[ 式中、 $Y^2$  は、O および  $NR^{5C}$  から選択される ] である。

20

【 0 1 0 8 】

$R^{5C}$  は、水素、またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、もしくは *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキルである。一実施形態では、 $R^{5C}$  は、水素（すなわち H）である。代替の一実施形態では、 $R^{5C}$  は、メチルである。

$X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、および  $X^{13}$  はそれぞれ独立に、N および CH から選択される；

$R^{10}$  は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードなどのハロゲン、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または *tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキル、トリフルオロメチルなどのハロ  $C_1 \sim 4$  アルキル、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシなどの  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $CO_2CH_3$ 、または  $CO_2CH_2CH_3$  などの  $-CO_2R^4$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり、 $R^4$  は、 $C_1 \sim 4$  アルキルである。一実施形態では、 $R^{10}$  は独立に、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、および  $CO_2CH_3$  のいずれか 1 個から選択される。

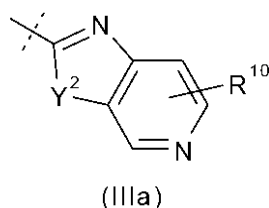
30

【 0 1 0 9 】

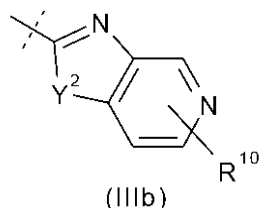
一実施形態では、 $Ar^2$  は、式 ( I I I a )、( I I I b )、および ( I I I c )：

【 0 1 1 0 】

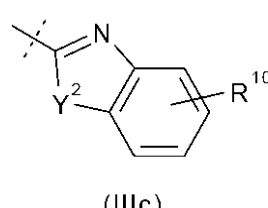
【 化 2 0 】



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

40

[ 式中、 $Y^2$  は、O および  $NR^{5C}$  から選択され； $R^{10}$  は、上記で定義したとおりである ] のいずれか 1 個から選択される。

【 0 1 1 1 】

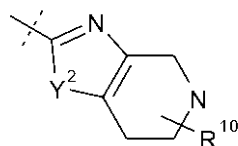
基 ( i i i ) は、式 ( I V a ) または ( I V b ) を有する縮合 5 , 6 - 縮合二環式環系

50

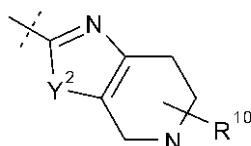


【 0 1 1 2 】

【 化 2 1 】



(IVa)



(IVb)

10

である [ 式中、 $Y^2$  は、O および  $NR^{5C}$  から選択され；

$R^{10}$  は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードなどのハロゲン、シアノ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルなどの  $C_1 \sim 4$  アルキル、トリフルオロメチルなどのハロ  $C_1 \sim 4$  アルキル、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシなどの  $C_1 \sim 4$  アルコキシ、および  $CO_2CH_3$ 、または  $CO_2CH_2CH_3$  などの  $-CO_2R^4$  からそれぞれ独立に選択される 1 個または複数の任意選択の置換基であり、 $R^4$  は、 $C_1 \sim 4$  アルキルである ]。一実施形態では、 $R^{10}$  は独立に、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、および  $CO_2CH_3$  のいずれか 1 個から選択される。 $R^{10}$  置換基は、6 員の環の窒素原子上に、および / または 6 員の環の 1 個または複数の炭素原子上に存在してよい。

20

【 0 1 1 3 】

一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、実施例の 1 つ、およびその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 1 4 】

次の実施形態では、式 ( I ) の化合物は、驚くべき高い抗細菌活性、さらには高い血漿結合および低い毒性レベルなどの有利な薬物動態特性を有することが見出されている。特に、そのような作用は、式 ( I ) の化合物が  $Ar^1$  を有し、 $Y^1$  が O であり、次の実施形態において例示するとおりであり、 $Ar^2$  が、次の実施形態において例示するとおり基 ( i ) のなかから選択され、特にオキサジアゾールであり、 $R^5$  が、メチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、 $-CONR^{5A}R^{5B}$  および  $-CH_2NR^{5A}R^{5B}$  から選択され、最も好ましくは、 $R^5$  が存在せず、 $Ar^2$  環が非置換となっている場合に、最も顕著である。そのような化合物は、いずれの細菌性疾患の処置においても利用することができる。特に、そのような化合物は、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の感染もしくは中毒、またはそれに起因する疾患の処置または予防において使用される。

30

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態では、式 ( I ) の化合物は、 $Ar^1 = (A1)$  を有し、 $Y^1$  は、O であり、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、基 ( i ) のなかから選択される。

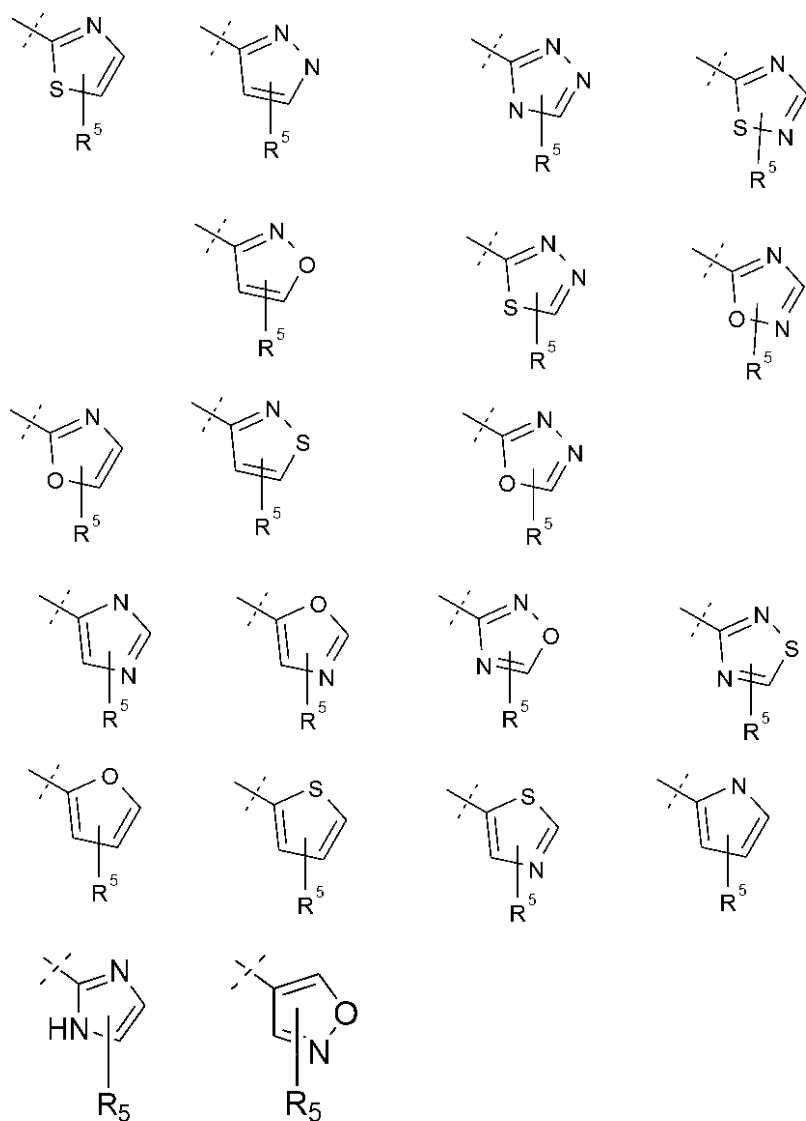
【 0 1 1 6 】

特定の一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、 $Ar^1 = (A1)$  を有し、 $Y^1$  は、O であり、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

40

【 0 1 1 7 】

【化 2 2】



10

20

30

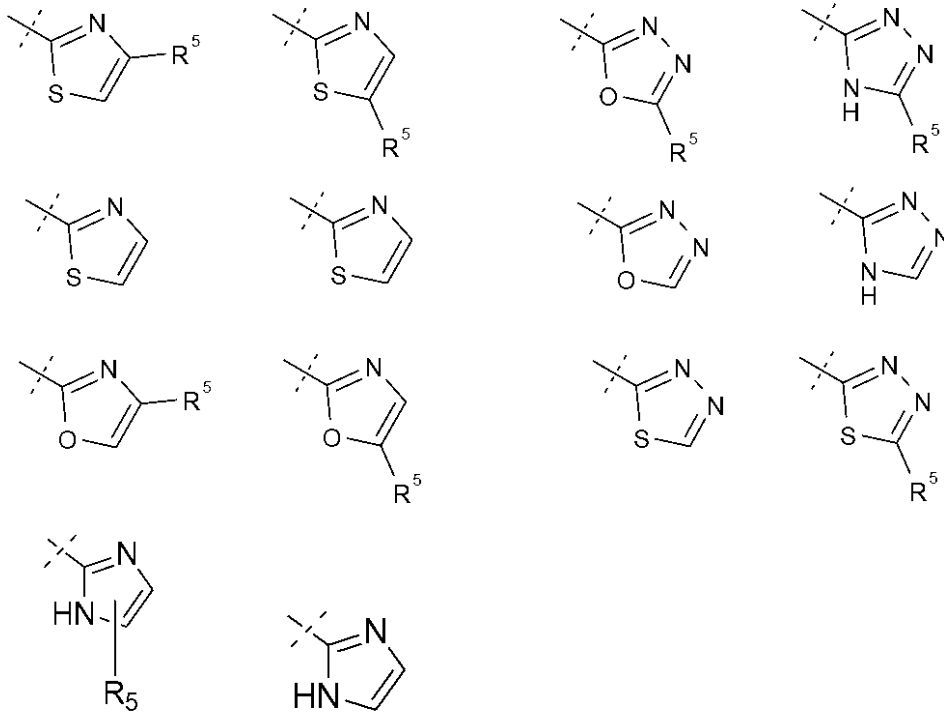
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] の 1 つから選択される。

【 0 1 1 8 】

特定の一実施形態では、式 (I) の化合物は、 $Ar^1 = (A1)$  を有し、 $Y^1$  は、O であり、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

【 0 1 1 9 】

## 【化 2 3】



10

20

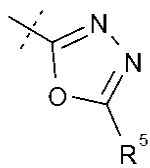
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] の 1 つから選択される。

## 【 0 1 2 0 】

特定の一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、 $Ar^1 = (A1)$  を有し、 $Y^1$  は、O であり、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

## 【 0 1 2 1 】

## 【化 2 4】



30

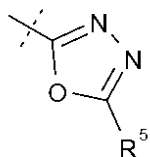
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] である。

## 【 0 1 2 2 】

特定の一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、 $Ar^1 = (A1)$  を有し、 $Y^1$  は、O であり、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

## 【 0 1 2 3 】

## 【化 2 5】



40

[ 式中、 $R^5$  は、メチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、- CON  $R^{5A}$   $R^{5B}$  または - CH<sub>2</sub> N  $R^{5A}$   $R^{5B}$  などの C<sub>1</sub> - 4 アルキルである ] である。

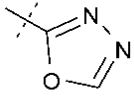
50

## 【 0 1 2 4 】

特定の一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、 $Ar^1 = (A1)$  を有し、 $Y^1$  は、O であり、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

## 【 0 1 2 5 】

## 【化 2 6 】



10

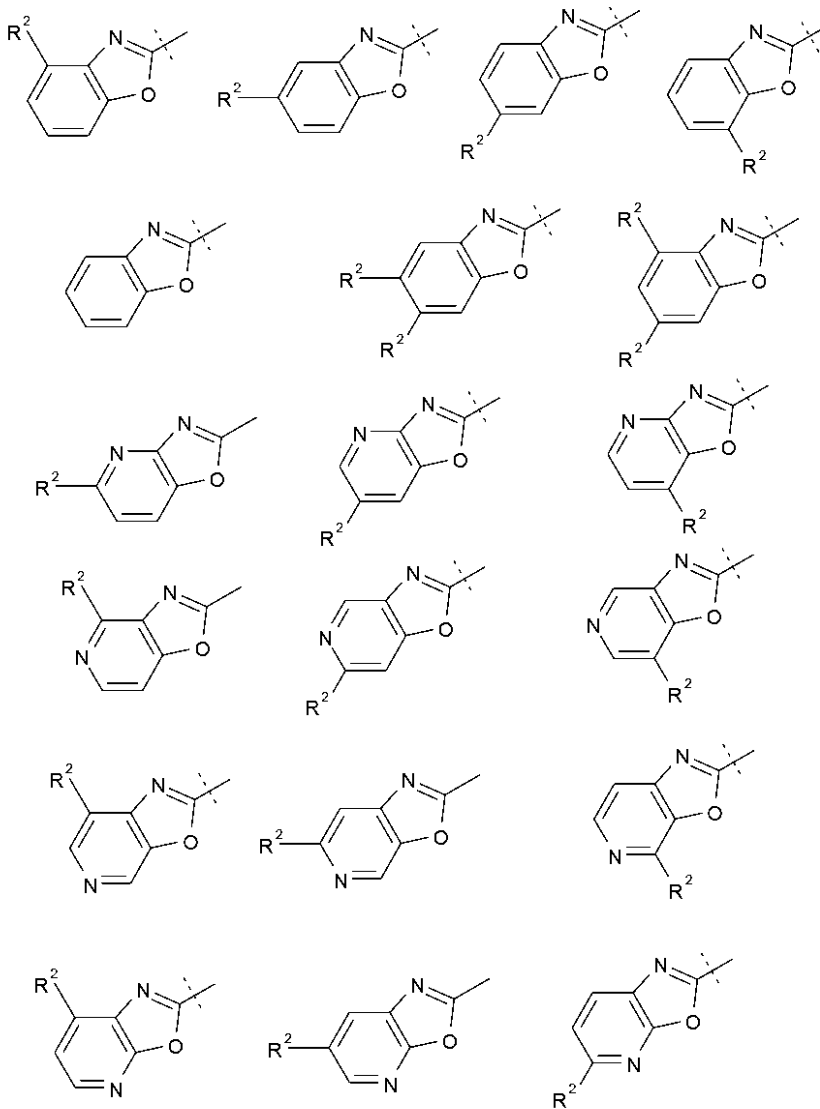
である。

## 【 0 1 2 6 】

特定の一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、基 ( i ) のなかから選択される  $Ar^2$  を有し、 $R^1$  は、H であり、 $Ar^1$  は、次の基：

## 【 0 1 2 7 】

## 【化 2 7 】



20

30

40

[ 式中、 $R^2$  は、上記で定義したとおりである ] の 1 つから選択される。

## 【 0 1 2 8 】

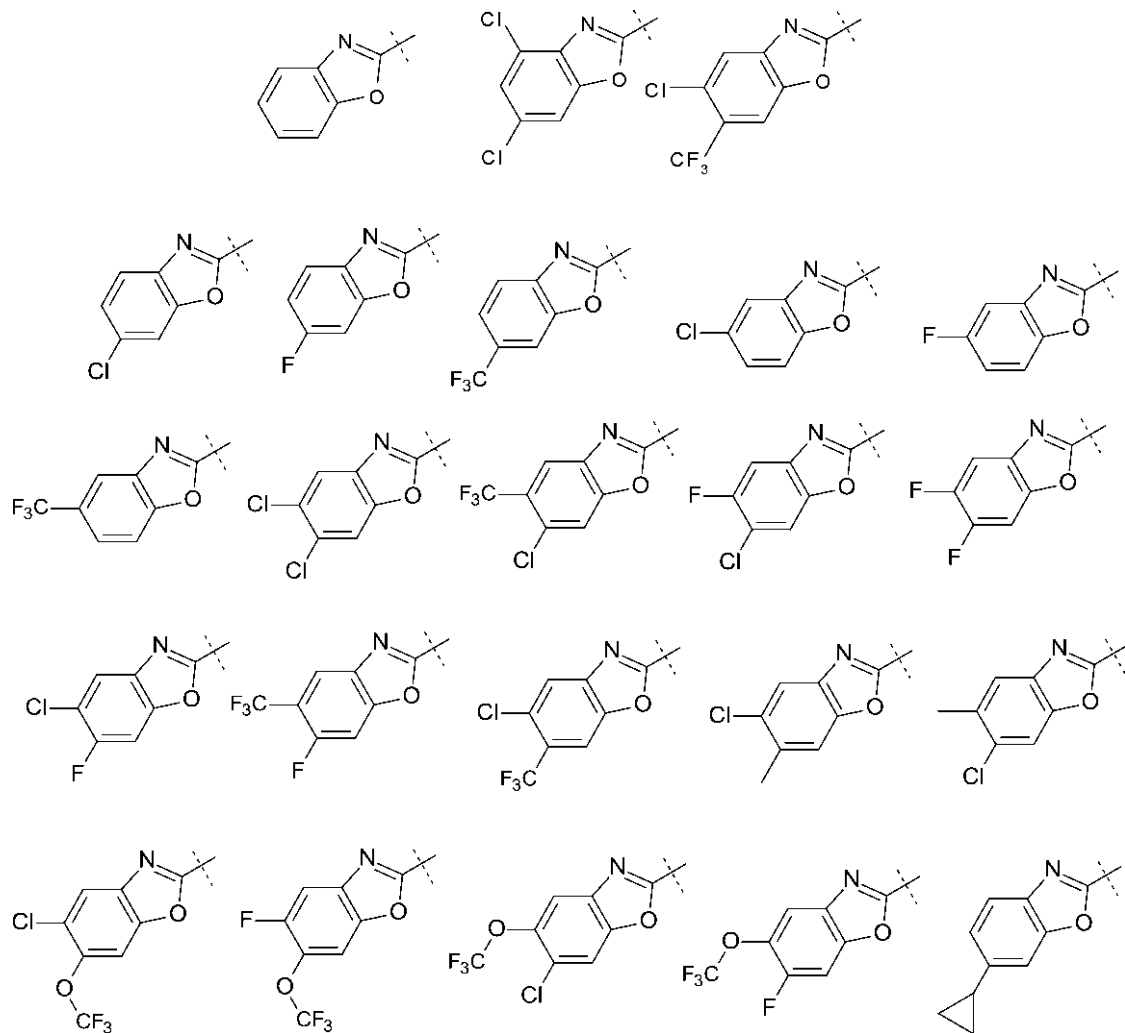
特定の一実施形態では、式 ( I ) の化合物は、基 ( i ) のなかから選択される  $Ar^2$  を

50

有し、 $R^1$  は、Hであり、 $Ar^1$  は、次の基：

【 0 1 2 9 】

【 化 2 8 】



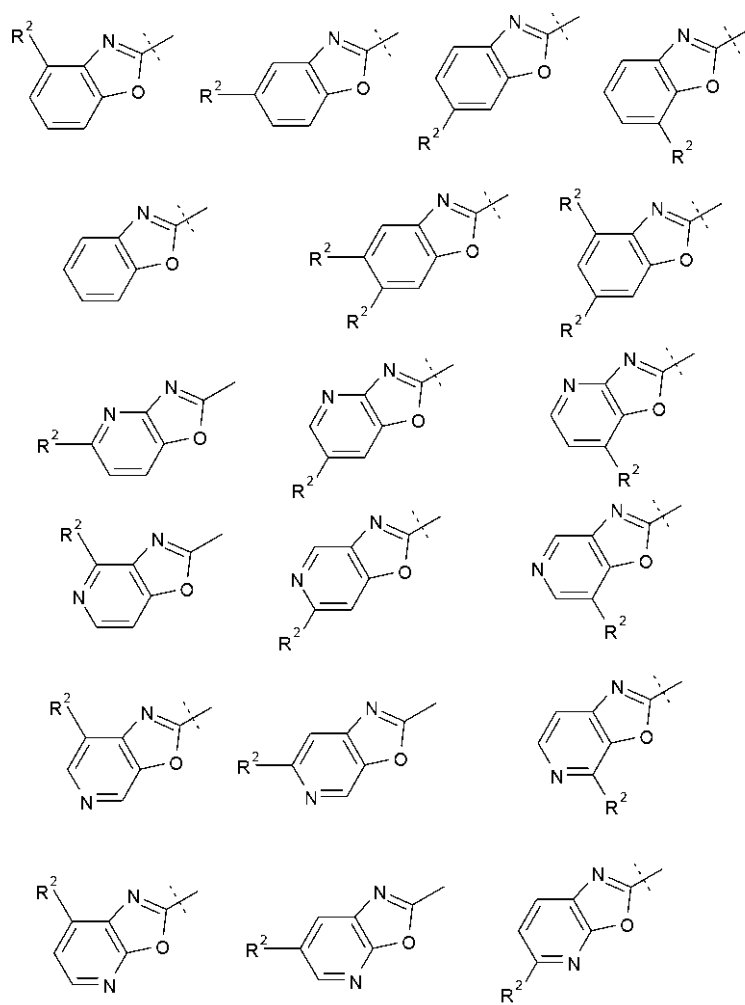
から選択される。

【 0 1 3 0 】

特定の一実施形態では、 $Ar^1$  は、次の基：

【 0 1 3 1 】

## 【化 2 9】



10

20

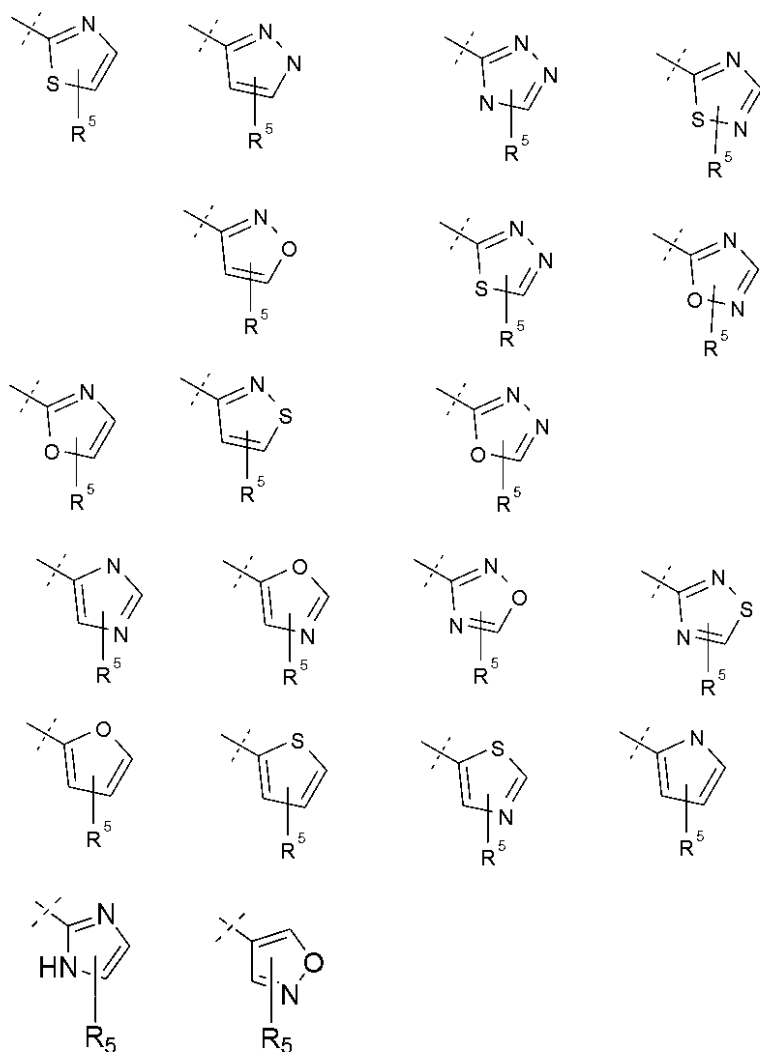
30

の 1 つから選択され、

R<sup>1</sup> は、H であり、Ar<sup>2</sup> は、次の基：

【 0 1 3 2 】

## 【化 3 0】



10

20

30

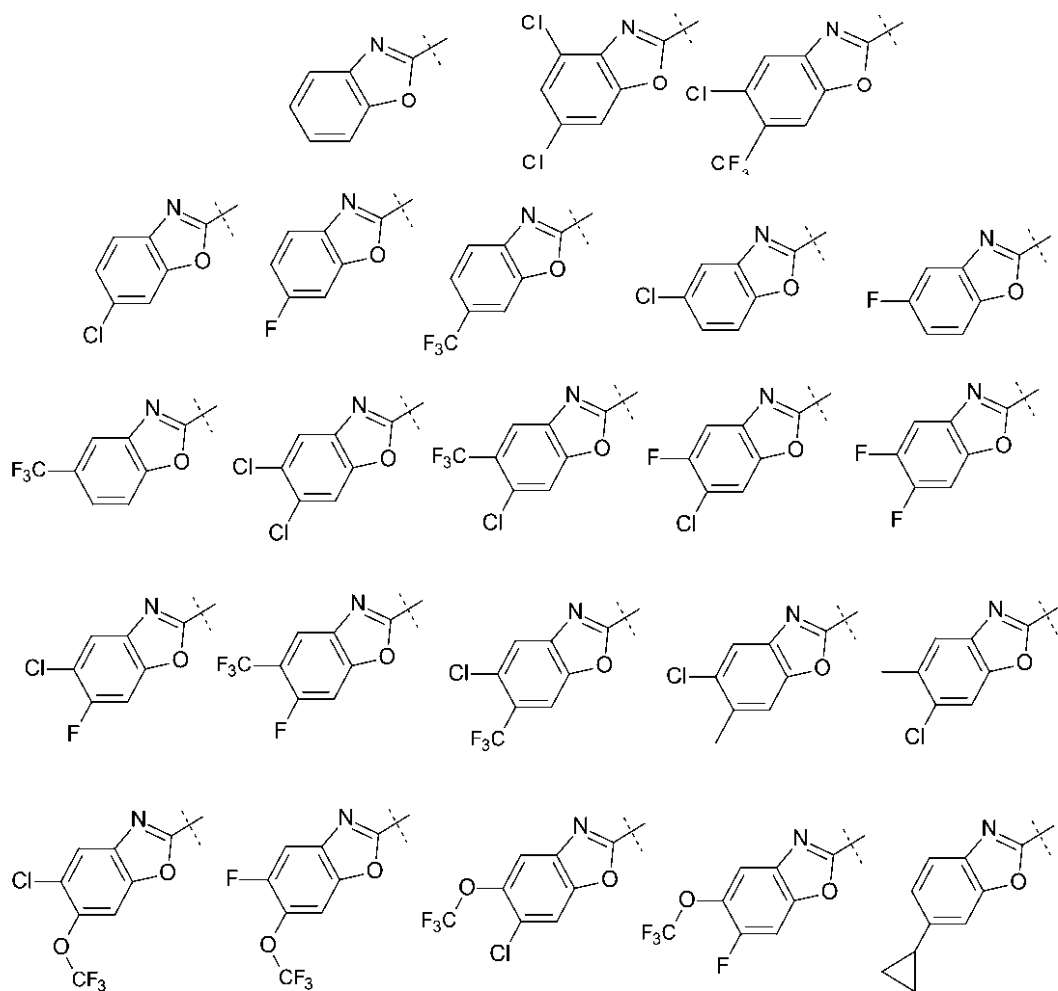
[ 式中、 $R^2$  および  $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] の 1 つから選択される。

## 【 0 1 3 3】

特定の一実施形態では、 $Ar^1$  は、次の基：

## 【 0 1 3 4】

【化 3 1】



10

20

30

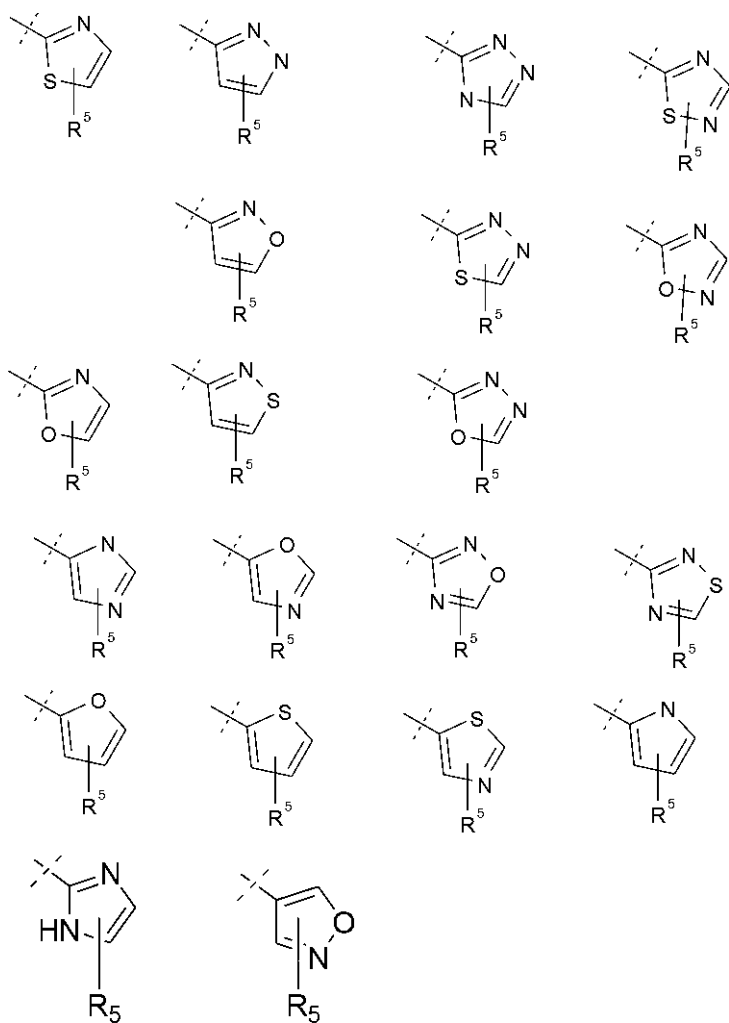
の 1 つから選択され、

 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

【 0 1 3 5 】



## 【化 3 2】



10

20

30

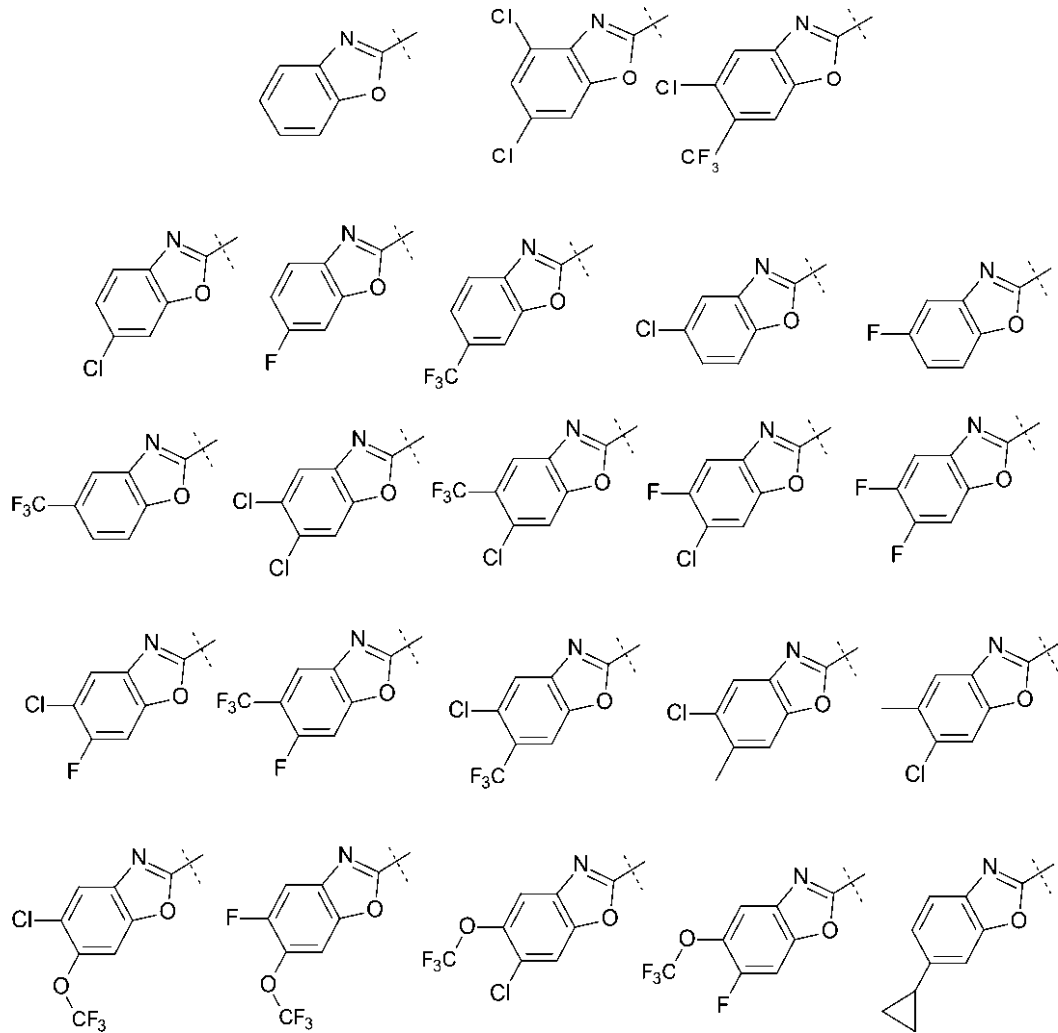
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] の 1 つから選択される。

## 【 0 1 3 6 】

特定の一実施形態では、 $Ar^1$  は、次の基：

## 【 0 1 3 7 】

## 【化 3 3】



10

20

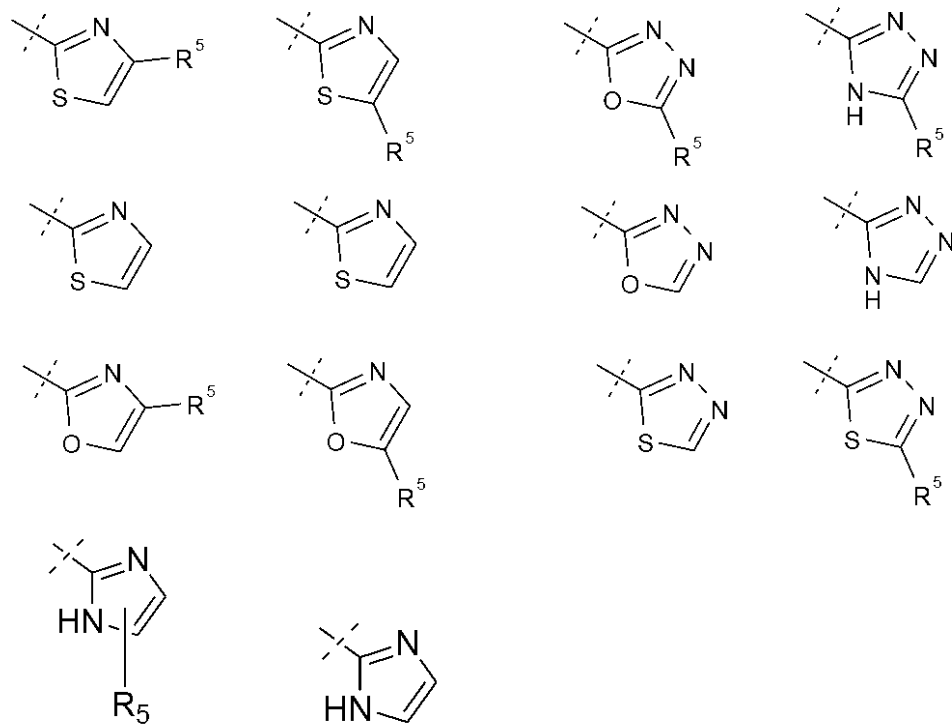
30

のいずれか 1 つから選択され、

$R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

【 0 1 3 8 】

## 【化 3 4】



10

20

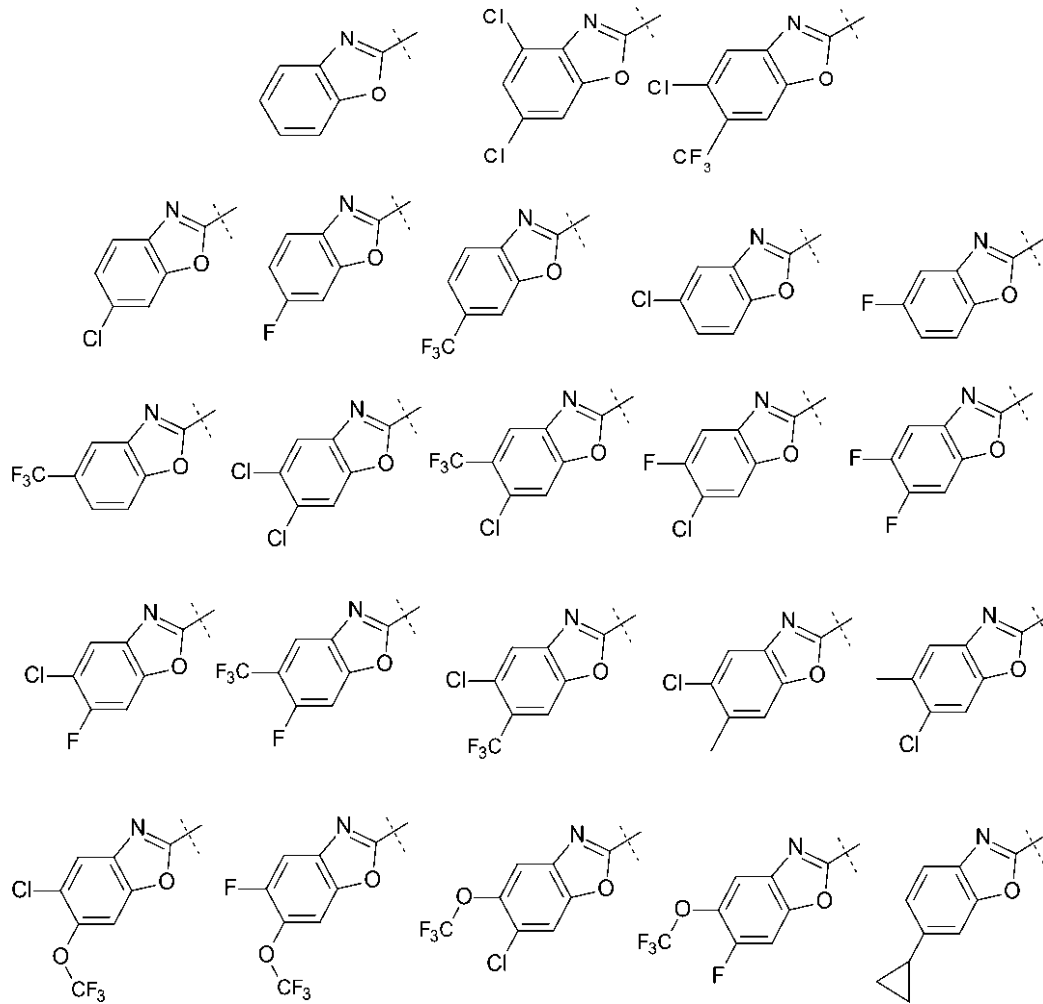
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] のいずれか 1 つから選択される。

## 【 0 1 3 9】

特定の一実施形態では、 $Ar^1$  は、次の基：

## 【 0 1 4 0】

## 【化 3 5】



10

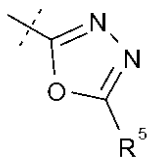
20

のいずれか 1 つから選択され、

$R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

【0141】

【化 3 6】



30

40

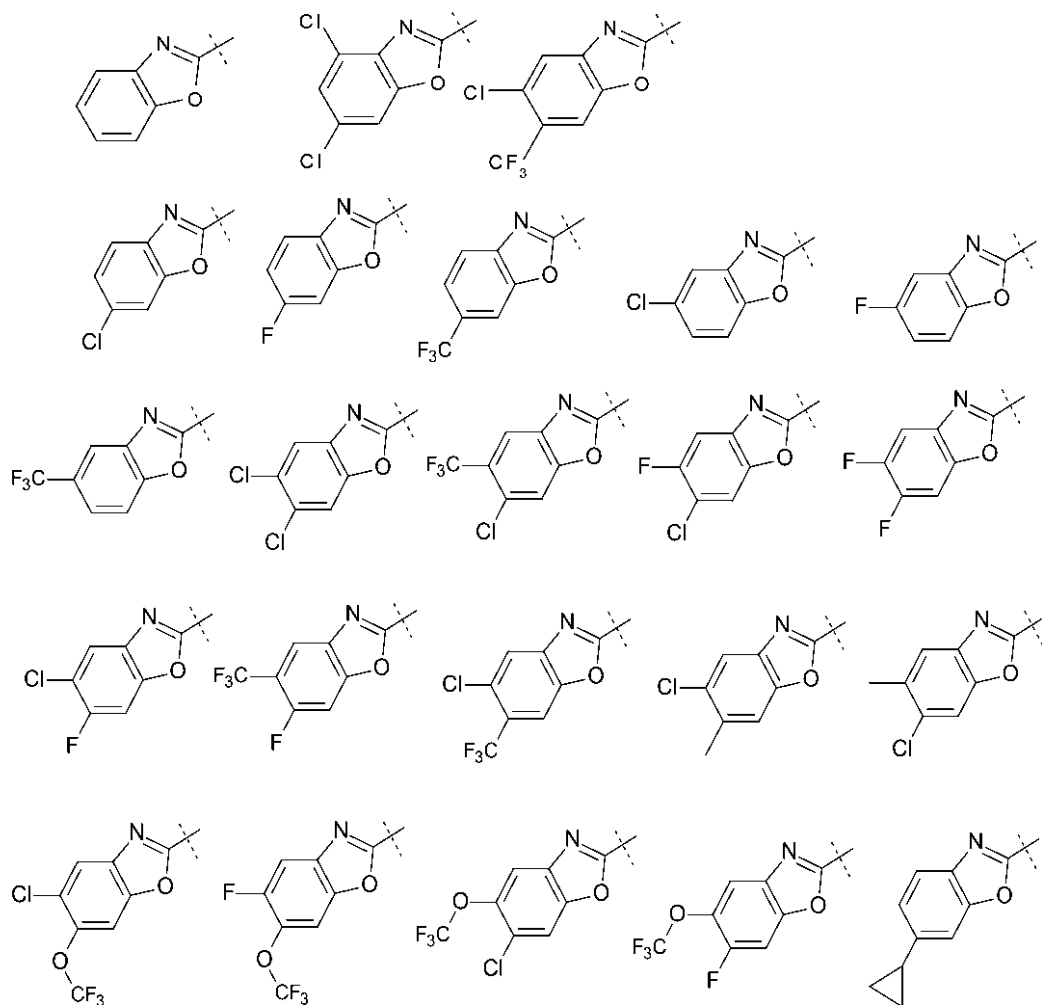
[ 式中、 $R^5$  は、上記で定義したとおりである ] である。

【0142】

特定の一実施形態では、 $Ar^1$  は、次の基：

【0143】

【化 3 7】



10

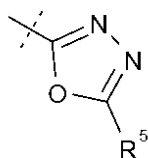
20

30

のいずれか 1 つから選択され、  
 $R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

【 0 1 4 4 】

【化 3 8】



40

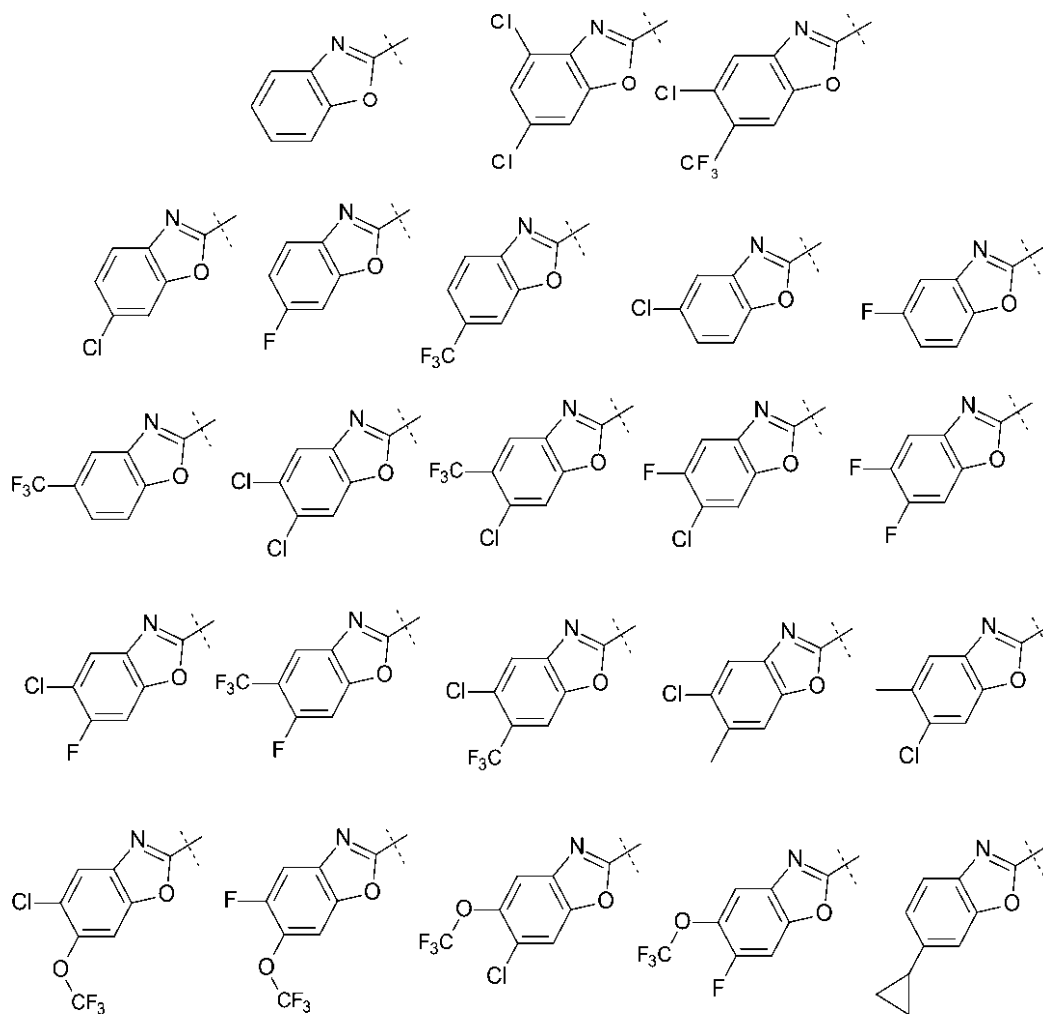
[ 式中、R<sup>5</sup> は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、- CONR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup> または - CH<sub>2</sub>NR<sup>5A</sup>R<sup>5B</sup> などのC<sub>1</sub> ~<sub>4</sub> アルキルである ] である。

【 0 1 4 5 】

特定の一実施形態では、 $A_{r^{-1}}$  は、次の基：

【 0 1 4 6 】

## 【化 3 9】



10

20

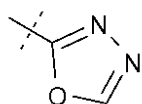
30

のいずれか 1 つから選択され、

$R^1$  は、H であり、 $Ar^2$  は、次の基：

【 0 1 4 7 】

【化 4 0】



である。

40

【 0 1 4 8 】

### 本発明の化合物の生物学的活性

本発明の化合物は、(a) 広域抗菌活性 (すなわち、グラム陽性およびグラム陰性菌に対する) ; (b) 狭域活性 (すなわち、グラム陽性もしくはグラム陰性菌に対する) ; または (c) 特異的活性 (すなわち、単一の細菌種に対する) を示し得る。

【 0 1 4 9 】

### 医学的用途

本発明の化合物は、広範な疾患の処置において適用される。したがって、本発明は、医薬品 (例えば、処置または予防において使用するための) において使用するための本明細書に記載のとおり化合物、本明細書に記載のとおり化合物の投与を伴う医学的処置ま

50

たは予防の方法、さらに、本明細書に記載のとりの化合物を含む医薬組成物を企図している。

#### 【0150】

医学的用途における本発明の化合物の個別の用途を下でより詳細に記載する：

#### 【0151】

##### (a) 細菌性疾患および感染の処置

本発明は、グラム陽性およびグラム陰性感染および疾患を含む任意の細菌感染または疾患の処置において広く適用される。本発明が標的とし得るグラム陽性感染および疾患には、高 G + C および低 G + C グラム陽性菌が関与するものが含まれる。

#### 【0152】

本発明が標的とし得る細菌の例には、これに限定されないが：ヘリオバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、ボレリア・ブルグドルフェリ (*Borrelia burgdorferi*)、レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*)、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium*) (例えば結核菌 (*M. tuberculosis*)、ライ菌 (*M. leprae*)、アビウム菌 (*M. avium*)、イントラセルラーレ菌 (*M. intracellulare*)、カンサシ菌 (*M. kansasii*) およびマイコバクテリウム・ゴルドネ (*M. gordonae*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、リストeria 菌 (*Listeria monocytogenes*)、化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (A 群連鎖球菌 (Group A *Streptococcus*))、ストレプトコッカス・アガラクチア (*Streptococcus agalactiae*) (B 群連鎖球菌 (Group B *Streptococcus*))、緑色連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*)、フェカリス菌 (*Streptococcus faecalis*)、ストレプトコッカス・ボビス (*Streptococcus bovis*)、ストレプトコッカス属 (*Streptococcus*) の任意の嫌気性種、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、カンピロバクター属 (*Campylobacter*)、エンテロコッカス属 (*Enterococcus*)、ヘモフィルス・インフルエンザ (*Haemophilus influenzae*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、コリネバクテリア属 (*Corynebacterium*) (ジフテリア菌 (*C. diphtheriae*) を含む)、ブタ丹毒菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、ウェルシュ菌 (*Clostridium perfringens*)、破傷風菌 (*Clostridium tetani*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella*) (肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) を含む)、パスツレラ・マルトシダ (*Pasteurella multocida*)、バクテロイド属 (*Bacteroides*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム (*Fusobacterium nucleatum*)、ストレプトバシラス・モニリフォルミス (*Streptobacillus moniliformis*)、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*)、トレポネーマ・ペルテニユ (*Treponema pertenuis*)、レプトスピラ属 (*Leptospira*)、リケッチア属 (*Rickettsia*) およびアクチノミセス属 (*Actinomyces*) (アクチノマイセス・イスラエリー (*A. israelii*) を含む) が含まれる。

#### 【0153】

##### (b) 本発明の化合物の例示的な細菌標的

本発明の化合物は、任意の細菌に対して抗菌 (例えば静菌または殺菌) 活性を有し得る。

#### 【0154】

したがって、本発明の化合物は、(a) グラム陽性、グラム陰性および/もしくはグラム不定細菌；(b) 有芽胞菌；(c) 非有芽胞菌；(d) 線状菌；(e) 細胞内細菌；(f) 偏性好気性菌；(g) 偏性嫌気性菌；(h) 条件的嫌気性菌；(i) 微好気性菌ならびに/または (f) 日和見性細菌病原体を標的とし得る。

#### 【0155】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、次の属の 1 つまたは複数の細菌を標的とする：アシネトバクター属 (*Acinetobacter*) (例えばアシネトバクター・バウマニ (*A. baumannii*))；アエロモナス属 (*Aeromonas*) (例えば A. ハイドロフィラ (*A. hydrophila*))；バシラス属 (*Bacillus*) (例えば炭疽菌 (*B. anthracis*))；バクテロイド属 (*Bacteroides*) (例えば B. フラジリス (*B. fragilis*))；ボルデテラ属 (*Bordetella*) (

例えば百日咳菌 (*B. pertussis*) ; ボレリア属 (*Borrelia*) (例えば *B. burgdorferi*) ; ブルセラ属 (*Brucella*) (例えば *B. abortus*)、イヌブルセラ菌 (*B. canis*)、*B. melitensis*) およびブタ流産菌 (*B. suis*) ; パークホルデリア属 (*Burkholderia*) (例えばセパシア菌群 (*B. cepacia complex*) ) ; カンピロバクター属 (*Campylobacter*) (例えばジェジュニ菌 (*C. jejuni*) ) ; クラミジア属 (*Chlamydia*) (例えば *C. trachomatis*)、*C. suis*) および *C. muridarum*) ; クラミドフィラ属 (*Chlamydophila*) (例えば肺炎クラミジア (*C. pneumoniae*)、*C. pecorum*)、*C. psittaci*)、*C. abortus*)、猫クラミジア (*C. felis*) および *C. caviae*) ; シトロバクター属 (*Citrobacter*) (例えば *C. freundii*) ; クロストリジウム属 (*Clostridium*) (例えばボツリヌス菌 (*C. botulinum*)、*C. difficile*)、ウェルシュ菌 (*C. perfringens*) および破傷風菌 (*C. tetani*) ; コリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) (例えばジフテリア菌 (*C. diphtheriae*) および *C. glutamicum*) ; エンテロバクター属 (*Enterobacter*) (例えば *E. cloacae*) および *E. aerogenes*) ; エンテロコッカス属 (*Enterococcus*) (例えばフェカリス菌 (*E. faecalis*) およびフェシウム菌 (*E. faecium*) ) ; エシェリキア属 (*Escherichia*) (例えば大腸菌 (*E. coli*) ) ; フラボバクテリウム属 (*Flavobacterium*) ; フランシセラ属 (*Francisella*) (例えば野兔病菌 (*F. tularensis*) ) ; フソバクテリウム属 (*Fusobacterium*) (例えば *F. necrophorum*) ; ヘモフィルス属 (*Haemophilus*) (例えば *H. somnus*)、*H. influenzae*) および *H. parainfluenzae*) ; ヘリコバクター属 (*Helicobacter*) (例えば *H. pylori*) ; クレブシエラ属 (*Klebsiella*) (例えば *K. oxytoca*) および肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*)、レジオネラ属 (*Legionella*) (例えば *L. pneumophila*) ; レプトスピラ属 (*Leptospira*) (例えば *L. interrogans*) ; リステリア属 (*Listeria*) (例えばリステリア菌 (*L. monocytogenes*) ) ; モラクセラ属 (*Moraxella*) (例えばカタル球菌 (*M. catarrhalis*) ) ; モルガネラ属 (*Morganella*) (例えばモルガン菌 (*M. morganii*) ) ; マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium*) (例えばライ菌 (*M. leprae*) および結核菌 (*M. tuberculosis*) ) ; マイコプラズマ属 (*Mycoplasma*) (例えば肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*) ) ; ナイセリア属 (*Neisseria*) (例えば淋菌 (*N. gonorrhoeae*) および髄膜炎菌 (*N. meningitidis*) ) ; パスツレラ属 (*Pasteurella*) (例えば *P. multocida*) ; ペプトストレプトコッカス属 (*Peptostreptococcus*) ; プレボテラ属 (*Prevotella*) ; プロテウス属 (*Proteus*) (例えば *P. mirabilis*) および *P. vulgaris*)、シュードモナス属 (*Pseudomonas*) (例えば緑膿菌 (*P. aeruginosa*) ) ; リケッチア属 (*Rickettsia*) (例えば *R. rickettsii*) ; サルモネラ属 (*Salmonella*) (例えば *S. typhi*) およびネズミチフス菌 (*S. typhimurium*) ; セラチア属 (*Serratia*) (例えば *S. marcescens*) ; 赤痢菌属 (*Shigella*) (例えば *S. flexneri*)、志賀赤痢菌 (*S. dysenteriae*) およびソンネ菌 (*S. sonnei*) ; ブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) (例えば黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*)、*S. haemolyticus*)、*S. intermedius*)、表皮ブドウ球菌 (*S. epidermidis*) および腐性ブドウ球菌 (*S. saprophyticus*) ; ステノトロホモナス属 (*Stenotrophomonas*) (例えば *S. maltophilia*) ; ストレプトコッカス属 (*Streptococcus*) (例えば *S. agalactiae*)、ミュータンス菌 (*S. mutans*)、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) および化膿性連鎖球菌 (*S. pyogenes*) ; トレポネーマ属 (*Treponema*) (例えば梅毒トレポネーマ (*T. pallidum*) ) ; ビブリオ属 (*Vibrio*) (例えばコレラ菌 (*V. cholerae*) ) およびエルシニア属 (*Yersinia*) (例えばペスト菌 (*Y. pestis*) )。



本発明の化合物は、これに限定されないが、例えばペニシリン - 、メチシリン - 、マクロライド - 、バンコマイシン - 、および / またはキノロン耐性肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) ; ペニシリン - 、メチシリン - 、マクロライド - 、バンコマイシン - 、および / またはキノロン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ; ペニシリン - 、メチシリン - 、マクロライド - 、バンコマイシン - 、および / またはキノロン耐性化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) ; ならびにペニシリン - 、メチシリン - 、マクロライド - 、バンコマイシン - 、および / またはキノロン耐性腸球菌 (*enterococci*) を含む、ペニシリン耐性、メチシリン耐性、キノロン耐性、マクロライド耐性、および / またはバンコマイシン耐性菌株を含む、多剤耐性細菌を標的とするために使用することができる。

10

#### 【0157】

したがって、本発明の化合物を、例えば、C - M S R A 1、C - M R S A 2、C - M R S A 3、C - M S R A 4、Belgian M R S A、Swiss M R S Aのいずれか、および E M R S A 株のいずれかから選択される M R S A を標的とするために使用することもできる。

#### 【0158】

本発明の化合物は、高 G + C グラム陽性菌を標的とするために使用することができる。用語「高 G + C グラム陽性菌」は、進化的に関連した細菌の特定のクラスを定義する専門用語である。このクラスには、ミクロコッカス属 (*Micrococcus*) (例えばルテウス菌 (*M. luteus*))、マイコバクテリウム属 (*Mycobacterium*) (例えば急速成長 - または遅成長マイコバクテリウム、例えば結核菌 (*M. tuberculosis*)、ライ菌 (*M. leprae*)、スメグマ菌 (*M. smegmatis*) またはウシ型結核菌 (*M. bovis*))、ストレプトマイセス属 (*Streptomyces*) (例えば S . リモサス (*S. rimosus*) および S . セリカラー (*S. coelicolor*)) およびコリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) (例えば C . グルタミカム (*C. glutamicum*)) が含まれる。

20

#### 【0159】

本発明の化合物は、低 G + C グラム陽性菌を標的とするために使用することができる。用語「低 G + C グラム陽性菌」は、進化的に関連した細菌の特定のクラスを定義する専門用語である。このクラスには、例えばブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) およびバシラス属 (*Bacillus*) を含むファーミキューテス門のメンバーが含まれる。

30

#### 【0160】

##### (c) 例示的な標的細菌性疾患

本発明の化合物を使用して、任意の細菌性疾患を処置することができる。

#### 【0161】

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ; エンテロコッカス・フェカリス (*Enterococcus faecalis*)、エンテロコッカス・フェシウム (*Enterococcus faecium*) および淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) から選択される細菌の感染もしくは中毒症状、またはそれに起因する疾患の処置または予防が好ましい。

#### 【0162】

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の感染もしくは中毒症状、またはそれに起因する疾患の処置または予防が特に好ましい。

40

#### 【0163】

したがって、本発明の化合物は、炭疽 (例えば皮膚炭疽、肺炭疽および胃腸炭疽) ; 細菌性肺炎 ; 百日咳 ; ライム病 ; ブルセラ症 ; 急性腸炎 ; ボツリヌス中毒 ; 破傷風 ; ジフテリア ; 野兔病 ; レミエール症候群 ; レジオネラ症 ; らい病 (ハンセン病) ; 結核、髄膜炎、梅毒、ガス壊疽、猩紅熱、丹毒、リウマチ熱、連鎖球菌咽頭炎、毒性ショック症候群、リステリア症、ウィップル病、紅色陰癬、ノカルジア症、菌腫、ゴーン初期変群、ポット病、リッチ病巣 (Rich focus) 、虚弱児、バザン病、尋常性狼瘡、ウィンダミア卿夫人症候群 (Lady Windermere syndrome) 、ブルーリ潰瘍、いちご腫、再帰熱、塹壕口内炎、鼠咬熱、レプトスピラ症、マイコプラズマ肺炎、ウレアプラズマ感染、オウム病、クラミジ

50

ア、鼠径リンパ肉芽腫、トラコーマ、リケッチア症、発疹チフス、斑点熱、ロッキー山紅斑熱、プトヌーズ熱、リケッチア痘、エーリキア症（ヒト顆粒球性エーリキア症およびヒト単球性エーリキア症を含む）、Ｑ熱、バルトネラ、オリエンティア、細菌性血管腫症、ウォーターハウス-フリデリクセン症候群、淋病、パークホルデリア、鼻疽、類鼻疽、百日咳、腸チフス、パラ腸チフス、サルモネラ症、鼻硬腫、ドノヴァン症、細菌性赤痢、バスツレラ症、ブラジル紫斑熱、軟性下疳、アクチノバチルス症、コレラ、カンピロバクター症、気管支炎、副鼻腔炎、喉頭炎、中耳炎、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシル腸炎、子宮頸管炎、心内膜炎、淋菌性尿道炎、肺炭疽、腹腔内感染、髄膜炎、骨髄炎、中耳炎、咽頭炎、肺炎、前立腺炎、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシル腸炎、子宮頸管炎、敗血症、皮膚および軟部組織感染、尿路感染、敗血症（カテーテル関連敗血症を含む）、院内肺炎（HAP）、婦人科感染、呼吸器感染（RTI）、性感染、尿路感染、慢性気管支炎の急性増悪（ACEB）、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、薬物耐性菌に起因する感染、皮膚および皮膚構造感染、発熱性好中球減少症、淋菌性子宮頸管炎、上部および下部呼吸器感染、皮膚および軟部組織感染、院内肺感染、骨および関節感染、呼吸器感染、急性細菌性中耳炎、腎盂腎炎、腹腔内感染、深在性膿瘍、中枢神経系感染、菌血症、創傷感染、腹膜炎、火傷後の感染、尿生殖路感染、胃腸管感染、骨盤内炎症性疾患；血管内感染およびベストから選択される細菌性疾患の処置または予防において適用される。

10

## 【0164】

本発明の化合物は、ペニシリン耐性、メチシリン耐性、キノロン耐性、マクロライド耐性、および／またはバンコマイシン耐性菌株に起因する感染を含む多剤耐性細菌感染を処置するために使用することができる。本発明の方法を使用して処置される多剤耐性細菌感染には、例えばペニシリン-、メチシリン-、マクロライド-、バンコマイシン-、および／もしくはキノロン耐性肺炎連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）；ペニシリン-、メチシリン-、マクロライド-、バンコマイシン-、および／もしくはキノロン耐性黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）；ペニシリン-、メチシリン-、マクロライド-、バンコマイシン-、および／もしくはキノロン耐性可能連鎖球菌（*Streptococcus pyogenes*）；ならびにペニシリン-、メチシリン-、マクロライド-、バンコマイシン-、および／もしくはキノロン耐性腸球菌（*enterococci*）による感染が含まれる。

20

## 【0165】

本発明の化合物を、例えば、C-MRSA1、C-MRSA2、C-MRSA3、C-MRSA4、Belgian MRSA、Swiss MRSAのいずれか、およびEMRSA株のいずれかから選択されるMRSAの感染から生じる疾患を処置するために使用することもできる。したがって、本発明は、薬物耐性菌によって媒介される感染の処置または予防において、および院内感染の処置または予防において利用される。

30

## 【0166】

本発明の化合物は、マイコバクテリア疾患を処置するためにも使用することができる。用語「マイコバクテリア疾患」は、マイコバクテリウム属（*Mycobacterium*）の細菌（すなわちマイコバクテリア）が病原体として作用しているか、またはマイコバクテリアの感染が影響している、検出されている、または関与しているいずれかの疾患、障害、病態、症状、臨床状態または症候群を定義している。マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）の細菌が関与しているものを含む、いかなるマイコバクテリア感染を処置することができる。この用語は、マイコバクテリウム属（*Mycobacterium*）に属する一クラスの遺伝的に関連する細菌を定義しており、それには、マイコバクテリウム・アビウム亜種アビウム（*Mycobacterium avium subspecies avium*）（MAA）、マイコバクテリウム・アビウム亜種ホミニス（*Mycobacterium avium subspecies hominis*）（MAH）、およびマイコバクテリウム・アビウム亜種パラツベルクローシス（*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*）（MAP）が遺伝的に別種のマイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ（*Mycobacterium avium intracellulare*）（MAI）と共に含まれる。

40

## 【0167】

50

したがって、この用語には、結核（TB）、らい病、小児リンパ節炎およびマイコバクテリア皮膚潰瘍の様々な形態が含まれる。したがって、この用語は、非結核性マイコバクテリア、さらには結核性マイコバクテリアの感染から生じるか、またはそれに関連するマイコバクテリアによる状態に及ぶ。

【0168】

したがって、本発明は、

- ・ AIDS 関連マイコバクテリア感染
- ・ 免疫無防備状態の患者におけるマイコバクテリア感染（例えば、悪性病変、臓器移植の受容、免疫除去（immunoablation）またはステロイドの投与に伴う）
- ・ 肺 TB
- ・ 肺外 TB（これに限定されないが、粟粒 TB、中枢神経系 TB、胸膜 TB、心膜 TB、尿生殖器 TB、胃腸 TB、腹膜 TB ならびに骨および関節の TB を含む）
- ・ 潜伏（持続性または無症候性）マイコバクテリア感染
- ・ 活動性マイコバクテリア疾患
- ・ MDR - TB（多剤耐性 TB）
- ・ XDR - TB（広範囲薬剤耐性 TB または極度薬剤耐性 TB）（これは最近認知されたクラスの MDR - TB であり、第二選択薬の 6 つの主なクラスの 3 つ以上に対して耐性を示す）

から選択されるマイコバクテリア状態の処置および予防において特に適用される。

【0169】

したがって、本発明の化合物を、TB の処置に有用な 1 種または複数の追加の化合物と組み合わせて使用することができる。そのような化合物の例には、これに限定されないが、イソニアジド、リファマイシンおよびその誘導体、ピラジニアミド、エタンブトール、シクロセリン、エチオナミド、ストレプトマイシン、アミカシン、カナマイシン、カブレオマイシン、p - アミノサリチル酸、ならびにレボフロキサシン、モキシフロキサシンまたはガチフロキサシンなどのフルオロキノロンが含まれる。リファマイシン誘導体の例には、リファンピン、リファブチンおよびリファペンチンが含まれる。

【0170】

本発明によって処置することができる他の感染には、コリネバクテリウム属（*Corynebacterium*）（ジフテリア菌（*Corynebacterium diphtheria*）を含む）、トロフェリマ・ホイッペリ（*Tropherymawhippelii*）、ノカルジア属（*Nocardia*）（ノカルジア・アステロイデス（*Nocardia asteroides*）およびノカルジア・ブラジリエンシス（*Nocardia brasiliensis*）を含む）、ストレプトマイセス属（*Streptomyces*）（ストレプトマイセス・グリセウス（*Streptomyces griseus*）、ストレプトマイセス・パラグワイエンシス（*Streptomyces paraguayensis*）およびストレプトマイセス・ソマリエンシス（*Streptomyces somaliensis*）を含む）、アクチノマツラ属（*Actinomadura*）、ノカルジオプシス属（*Nocardiaopsis*）、ロドコッカス属（*Rhodococcus*）、ゴルドナ属（*Gordonia*）、ツカムレラ属（*Tsukamurella*）およびオエルスコビア属（*Oerskovia*）、さらには高 G + C グラム陽性菌と呼ばれる群からの他の病原性生体が関与するものが含まれる。処置することができる他の感染には、病原性低 G + C グラム陽性菌が関与するものが含まれる。

【0171】

（d）細菌性中毒症状の処置

細菌性疾患または感染は、例えば内毒素、外毒素および / または毒性酵素を含む 1 種または複数の細菌毒素での中毒症状に関係し得る。

【0172】

したがって、本発明の化合物は、細菌性中毒症状の処置において適用される。このような実施形態では、細菌内毒素、外毒素および / または毒性酵素での、例えば先行セクションに記載した細菌によって産生される内毒素、外毒素および / または毒性酵素での中毒症状の処置が好ましい。

【0173】

10

20

30

40

50

本発明の組合せで使用するための補助薬剤(a) 全般

本発明の化合物に加えて、本発明はまた、次の補助薬剤の 1 種または複数を本発明のさらなる構成成分として使用することを企図している。

【0174】

したがって、本発明は、本発明の化合物を下記のものから選択される 1 種または複数の補助薬剤と組み合わせて含む組成物を提供する。

【0175】(b) 抗ウイルス性補助薬剤

組合せは好ましくはさらに、1 種または複数の補助的抗ウイルス薬（複数可）を含む。そのような補助的抗ウイルス薬は、(a) ウイルス酵素阻害薬（例えば (i) プロテアーゼ阻害薬、(ii) ヘリカーゼ阻害薬および (iii) ポリメラーゼ阻害薬から選択される）；(b) ヌクレオシド/ヌクレオチド逆転写酵素阻害薬；(c) 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬；(d) インテグラーゼ阻害薬；(e) 成熟阻害薬；(f) サイトカインまたはサイトカイン刺激因子；(g) 例えば (i) 結合阻害薬；(ii) 補助受容体結合阻害薬；および (iii) 膜融合阻害薬から選択されるウイルス侵入阻害薬の 1 種または複数から選択され得る。

【0176】(c) 抗菌性補助薬剤

本発明の化合物を、これに限定されないが、次から選択される 1 種または複数の抗生物質を含む、様々な抗菌薬と組み合わせて使用することができる：

- ・アミノグリコシド（例えばアミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシンおよびパロモマイシン）。
- ・アンサマイシン（例えばゲルダナマイシンおよびヘルビマイシン）。
- ・カルバセフェム（例えばロラカルベフ）。
- ・カルバペネム（例えばエルタペネム、ドリベネム、イミペネム/シラスタチンおよびメロペネム）
- ・例えばセファドロキシル、セファゾリン、セファロチン/セファロチンおよびセファレキシンを含むセファロスポリン（第一世代）。
- ・例えばセファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジルおよびセフロキシムを含むセファロスポリン（第二世代）。
- ・例えばセフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシム、セフトジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソンおよびセフジニルを含むセファロスポリン（第三世代）。
- ・例えばセフェピムを含むセファロスポリン（第四世代）。
- ・グリコペプチド（例えばバンコマイシンおよびテイコブラニン）。
- ・マクロライド（例えばアジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシンおよびスペクチノマイシン）。
- ・モノバクタム（例えばアズトレオナム）。
- ・ペニシリン（例えばアモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、ナフシリン、ペニシリン、ピペラシリンおよびチカルシリン）。
- ・ポリペプチド（例えばバシトラシン、ポリミキシン B およびコリスチン）。
- ・キノロン（例えばシプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシンおよびトロバフロキサシン）。
- ・スルホンアミド（例えばマフェニド、プロントジル、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルイミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、トリメトプリム - スルファメトキサゾール（コトリモキサゾール、TMP - SMX

10

20

30

40

50

))。

・テトラサイクリン（例えばデメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリンおよびテトラサイクリン）。

・アミノクマリン（例えばノボピオシン、アルバマイシン、クメルマイシンおよびクロロピオシン）。

・オキサゾリジノン（例えばリネゾリドおよび A Z D 2 5 6 3 ）。

・リボペプチド（例えばダプトマイシン）。

・ストレプトグラミン（例えばキヌプリスチン / ダルホプリスチン）。

・グリシルサイクリン（例えばチゲサイクリン）。

・ランチビオティクス（例えば A 型ランチビオティクス（ナイシン、サブチリン、エビデルミン、ムタシン I I、ムタシン I & I I I など）および B 型ランチビオティクス（メルサシジン、アクタガルジンおよびシンナマイシンなど）。

10

#### 【 0 1 7 7 】

補助薬剤として有用な他の適切な抗生物質には、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、リンコマイシン、エタンブトール、ホスホマイシン、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、ニトロフラントイン、プラテンシマイシン、ピラジニアミド、キヌプリスチン / ダルホプリスチン、リファンピン / リファンピシンおよびチニダゾールから選択される 1 種または複数の抗生物質が含まれる。

#### 【 0 1 7 8 】

20

したがって、本発明の化合物を、ペニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、アンピシリン、アモキシシリン、バカンピシリン、カプレオマイシン、シクロセリン、アズロシリン、カルベニシリン、メズロシリン、ペラシリン、チカルシリン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、エリスロマイシン、リンコマイシン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、エタンブトール、エチオナミド、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、キノロン、シノキサシン、ナリジクス酸、フルオロキノロン（例えばレボフロキサシン、モキサフロキサシン（moxafloxacin）およびガチフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシン、グレパフロキサシン）、カナマイシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、p - アミノサリチル酸、スパルフロキサシン、トロバフロキサシン、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシン B、スルホンアミド、トリメトプリム - スルファメトキサゾール、コ - アモキシクラブ、セファロチン、セフロキシム、セフトリアキソン、バンコマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン、メトロニダゾール、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、ニトロフラントイン、コトリモキサゾール、リファマイシンおよびその誘導体（例えばリファンピシン、リファブチンおよびリファペンチン）、イソニアジド、ピラジニアミド、キロマイシン、チオストレプトン、ミクロコクシン、フシジン酸、チオラクトマイシン、およびホスミドマイシンから選択される 1 種または複数の抗生物質と組み合わせて使用することができる。

30

#### 【 0 1 7 9 】

他の適切な抗菌補助薬剤は、下の表に列挙するものから選択することができる：

40

#### 【 0 1 8 0 】

【表 1】

化合物	部類
DU-6859	フルオロキノロン
エリスロマイシンスチノプレート (erythromycin stinoprate)	マクロライド
オリタバシシン	グリコペプチド
テラバンシン	グリコペプチド
ダルババンシン	グリコペプチド
セフトビプロールメドカリル	セファロスポリン
テビペネムピボキシル	カルバペネム
イクラプリム	DHFR
OPT-80	ジフィミシン
セフトロリンフォサミル	セファロスポリン
RX-3341	フルオロキノロン
セスロマイシン	ケトライド
TD-1792	グリコペプチド- $\beta$ -ラクタム二量体
EDP-420	マクロライド
RX-1741	オキサゾリジノン
MK-2764	グリサイクリン
ネモノキサシン	フルオロキノロン
フロプリスチン+リノプリスチン	ストレプトグラミン
トモペネム	カルバペネム
ラモプラニン	グリコリポデプシペプチド
リネゾリド	オキサゾリジノン
セフジトレンピボキシル	セファロスポリン
エルタペネム	カルバペネム
ゲミフロキサシン	フルオロキノロン
ダプトマイシン	リポペチド(lipopeptide)
テリスロマイシン	リポペチド(lipopeptide)
チゲシリン(tigecycline)	グリシルサイクリン

10

20

30

## 【0181】

## (d) 抗真菌補助薬剤

本発明の化合物は、様々な抗真菌薬（抗糸状菌薬）と組み合わせて使用することができる。

## 【0182】

## (e) 抗原虫補助薬剤

本発明の化合物は、これに限定されないが、クロロキン、ドキシサイクリン、メフロキン、メトロニダゾール、エプロルニチン（eplornithine）、フラゾリドン、ヒドロキシクロロキン、ヨードキノール、ペンタミジン、メベンダゾール、ピペラジン、ハロファントリン、プリマキン、ピリメタミンスルファドキシシン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、硫酸キニーネ、グルコン酸キニジン、二塩酸キニーネ、硫酸ヒドロキシクロロキン、プログアニル、キニーネ、クリンダマイシン、アトバコン、アジスロマイシン、スラミン、メラルソプロール、エフロルニチン、ニフルチモックス、アンホテリシンB、スチボグルコン酸ナトリウム、イセチオン酸ペンタミジン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、ピリメタミンおよびスルファジアジンを含む様々な抗原虫薬と組み合わせて使用することができる。

40

## 【0183】

50

## (f) 他の補助薬剤

本発明の化合物は、抗感染処置に起因し、および／または感染の続発症として現れる副作用を処置または予防する他の様々な共治療剤と共投与することができる。このタイプの補助薬剤は、抗感染活性を有しても有さなくてもよく、これには例えば、(本明細書において上記したとおりの) P P I および H 2 R A が含まれる。

## 【0184】

したがって、本発明の化合物は、これに限定されないが、オメプラゾール(ロセック、プリロセック、ゼゲリッド)、ランソプラゾール(プレバシッド、ゾトン、インヒビトール)、エソメプラゾール(ネキシウム)、パントプラゾール(プロトニックス、ソマック、パントロック、パントゾール、ズーカル、パン)およびラベプラゾール(ラベシッド、アシフェックス、パリエット、ラベロック)を含む P P I と共に補助的に使用することができる。

10

## 【0185】

本発明の化合物はまた、これに限定されないが、シメチジン(タガメット)、ラニチジン(ジネタック、ザンタック)、ファモチジン(ペプシジン、ペプシッド)、ロキサチジン(ロキシット)およびニザチジン(タザック、アキシッド)を含む H 2 R A と共に補助的に使用することもできる。

## 【0186】

本発明の化合物は、P P I または H 2 R A と共に、2種の抗生物質(これに限定されないが、メトロニダゾール、アモキシシリン、レボフロキサシンおよびクラリスロマイシンから選択される抗生物質を含む)の組合せを用いるトリプル療法と併せて補助的に使用することができる。

20

## 【0187】

例えば、サッカロミセス・ブラウディ(*Saccharomyces boulardii*)またはラクトバチルス・アシドフィルス(*Lactobacillus acidophilus*)細胞を含む様々なプロバイオティクスを補助薬剤として使用することもできる。プロバイオティクスは、本来の腸管内マイクロフローラを樹立し直すのを助けることが提唱されている、生きた微生物の単一または混合培養物である。加えて、このような微生物は、患者の免疫系を刺激し、細菌毒素を分解する酵素の産生を誘発することもある。重要な特定の微生物は、これに限定されないが、サッカロミセス属(*Saccharomyces*) (例えばサッカロミセス・ブラウディ(*Saccharomyces boulardii*) およびサッカロミセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)) およびラクトバチルス属(*Lactobacillus*) (例えばラクトバチルス・ラムノサス(*Lactobacillus rhamnosus*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、ラクトバチルス・アシドフィルス(*Lactobacillus acidophilus*)、ラクトバチルス・ブルガリス(*Lactobacillus bulgaris*)、およびラクトバチルス・プランタルム(*Lactobacillus plantarum*)) である。ヒトの腸管の正常なメンバーである任意の他の一般的なプロバイオティクス組成物または微生物も、考慮に入れることができる。

30

## 【0188】

腸内フローラの成長を刺激することを目的としたプレバイオティクス薬剤も、補助薬剤として使用することができる。例えば、オリゴフルクトースを使用すると、ビフィドバクテリウム属(*Bifidobacterium*)のレベルが増大し、患者におけるその後の再発率が低下することが示されている。

40

## 【0189】

正常な腸内のフローラを樹立し直すことを目的とした他の手法には、腸管の正常な微生物を含有する健康な個体の便から調製された糞便生物療法および糞便浣腸が含まれる。したがって、糞便細菌療法も、本発明の化合物と共に補助的に使用することができる。

## 【0190】

本発明の化合物は、様々な免疫グロブリンと共に補助的に使用することができる。

## 【0191】

下痢を軽減することを目的とした薬剤は、感染部位における抗微生物薬のレベルを増大

50

させようとするとき、および／または抗菌薬が腸内の病原体と接触する時間を延ばそうとするときに有益となることがある。そのような薬剤には、これに限定されないが、ロペラミド（ロペックス（Lopex）、イモジウム（Imodium）、ディモール（Dimor）、ペプト（Pepto）、ジフェノキシレート（ロモティル（Lomotil）、コフェノトロープ（Co-phenotrope）、ジフェノキシシン（モトフェン（Motofen））、およびラセカドトリルが含まれる。したがって、本発明の化合物は、上で挙げたもののいずれかを含む様々な下痢止め薬と共に補助的に使用することができる。

#### 【0192】

次の副作用のいずれかを処置または予防する共治療剤を、本発明の化合物と同じ処置レジメンの一部として使用することができる。（a）脂肪異栄養および消耗、（b）顔面脂肪組織萎縮、（c）高脂血症、（d）倦怠、（e）貧血、（f）末梢神経障害、（g）悪心、（h）下痢、（i）肝毒性、（j）骨減少症、（k）脱水、ならびに（l）骨粗鬆症。

10

#### 【0193】

処置または予防は、本明細書で定義するとおりの化合物を、以下の処置または介入の1つまたは複数の補助として投与することを含むものであってもよい。

- （a）がん治療；
- （b）AIDS治療；
- （c）免疫抑制介入；
- （d）移植後の移植片／移植組織管理；
- （e）爪系状菌症の爪手術または壊死組織切除；
- （f）局所の抗真菌治療（例えば、アゾール、アリルアミン（例えば、テルビナフィン）、またはモルホリン（例えば、アモロルフィン）から選択される抗真菌薬を用いるもの）；
- （g）全身の抗真菌治療
- （h）抗菌治療；
- （i）抗ウイルス治療；
- （j）抗炎症治療（例えば、ステロイドを用いるもの）；
- （k）鎮痛薬投与；
- （l）鎮痒薬投与
- （m）プロバイオティック投与
- （n）便細菌療法；または
- （o）皮膚移植。

20

30

#### 【0194】

したがって、本発明は、処置または介入（a）～（o）の1つまたは複数が実施されている（または実施されたことがある）患者集団の処置または予防を含み得る。

#### 【0195】

##### （g）補助的処置

処置または予防は、本明細書で定義するとおりの化合物を、次の処置または介入の1つまたは複数の補助として投与することを含み得る：

40

- 1．がん治療；
- 2．免疫抑制介入；
- 3．免疫刺激介入；
- 4．移植後の移植片／移植組織管理；
- 5．爪系状菌症の爪手術または壊死組織切除；
- 6．抗炎症治療（例えば、ステロイドを用いるもの）；
- 7．鎮痛薬投与；
- 8．鎮痒薬投与；
- 9．手術；
- 10．細胞または組織切除；

50



- 1 1 . 放射線療法 ;
- 1 2 . 冷凍療法 ;
- 1 3 . 便移植療法 ( 便細菌療法 ) ;
- 1 4 . プロバイオティック療法 ; または
- 1 5 . 皮膚移植。

#### 【 0 1 9 6 】

したがって、本発明は、処置または介入 ( 1 ) ~ ( 1 5 ) の 1 つまたは複数が実施されている ( または実施されたことがある ) 患者集団の処置または予防を含み得る。

#### 【 0 1 9 7 】

#### 薬量学

本発明の化合物は、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、気道 ( エアロゾル ) 、直腸、膣内および ( 頬側および舌下を含む ) 局所投与を含む、経口または非経口経路によって投与することができる。

#### 【 0 1 9 8 】

化合物の投与量は、用いる特定の投与単位、処置期間、処置を受ける患者の年齢および性別、処置する障害の性質および程度、ならびに選択した特定の化合物に応じて、広く変動し得る。

#### 【 0 1 9 9 】

一般に、投与する化合物の有効量は通常、 1 日約 0 . 0 1 m g / k g ~ 1 0 0 0 0 m g / k g の範囲である。単位投与量は 0 . 0 5 ~ 5 0 0 m g の化合物を含有することができる、 1 日 1 回または複数回服用することができる。化合物は、以下で記載するように、従来の投与量単位形態を用いて、医薬担体と共に経口、非経口または局所で投与することができる。

#### 【 0 2 0 0 】

好ましい投与経路は経口投与である。一般に、適切な用量は、レシピエントの体重 1 キログラム当たり 1 日 0 . 0 1 ~ 5 0 0 m g の範囲、好ましくは体重 1 キログラム当たり 1 日 0 . 1 ~ 1 0 0 0 m g の範囲、最も好ましくは体重 1 キログラム当たり 1 日 1 ~ 5 m g の範囲になる。

#### 【 0 2 0 1 】

所望の用量を好ましくは、毎日の投与について一回用量として提供する。しかしながら、 1 日の間に適切な間隔で投与する 2 回、 3 回、 4 回、 5 回、または 6 回以上の下位用量を用いてもよい。これらの下位用量を、例えば、 1 単位剤形当たり 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 m g 、好ましくは 0 . 0 1 ~ 1 0 m g 、最も好ましくは 0 . 5 ~ 1 . 0 m g の活性成分を含有する単位剤形で投与することができる。

#### 【 0 2 0 2 】

有効量または用量の決定において、これに限定されないが、使用する化合物の効力および作用持続時間、処置する疾病の性質および重症度、さらには処置される患者の性別、年齢、体重、全身健康、および個々の反応性、また関係のある他の状況を含む、いくつかの要素を主治医が検討する。当業者であれば、Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition (1996), Appendix II, pp. 1707-1711の指針によって投与量を決定してもよいことは理解されよう。

#### 【 0 2 0 3 】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる化合物の量は、処置される対象および特定の投与様式に応じて変動する。例えば、ヒトへの経口投与を目的とする製剤は、全組成物の約 5 ~ 約 9 5 パーセントで変動し得る適切で簡便な量の担体材料を任意選択で混ぜ合わせた約 0 . 5 m g ~ 約 7 g の活性薬剤を含有することができる。本発明の化合物のための投与量単位形態は一般に、約 1 m g ~ 約 5 0 0 m g 、例えば、 5 m g 、 1 0 m g 、 2 0 m g 、 2 5 m g 、 5 0 m g 、 1 0 0 m g 、 2 0 0 m g 、 3 0 0 m g 、 4 0 0 m g 、 5 0 0 m g 、 6 0 0 m g 、 8 0 0 m g 、または 1 0 0 0 m g の活性成分を含有する。

10

20

30

40

50

## 【0204】

本発明の化合物の特定の投与量の有効性は、ある投与量が疾患の進行またはその予防に与える効果をモニターすることによって決定することができる。

## 【0205】

製剤

本発明の化合物はいかなる形態を取ってもよい。本発明の化合物は合成したものであってもよいし、当技術分野に記載の技法を使用して天然の供給源から精製または単離したものであってもよい。

## 【0206】

薬学的に許容される塩の実例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルゲン酸（algenic acid）、- ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸、およびガラクトツロン酸から調製される。

## 【0207】

適切な薬学的に許容される塩基付加塩には、金属イオン塩および有機イオン塩が含まれる。金属イオン塩には、これに限定されないが、適切なアルカリ金属（I a 族）塩、アルカリ土類金属（II a 族）塩、および他の生理的に許容される金属イオンが含まれる。このような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛のイオンから生成することができる。有機塩は、一部ではトリメチルアミン、ジエチルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）、およびプロカインを含む、第三級アミンおよび第四級アンモニウム塩から生成することができる。上記の塩はすべて、当業者によって、対応する化合物から従来の手段によって調製することができる。

## 【0208】

医薬組成物は、安定剤、抗酸化剤、着色剤および希釈剤を含んでよい。薬学的に許容される担体および添加物は、医薬化合物からの副作用が最小限となり、処置が無効になる程に化合物の性能を損なわないように選択する。

## 【0209】

医薬組成物は、腸内および/または非経口で投与することができる。経口（胃内）が典型的な投与経路である。薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知の腸溶コーティングなどのコーティングやシェルと共に調製することができる、錠剤、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤を含む固体剤形であってよい。経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。非経口投与には、皮下、筋肉内、皮内、静脈内、および当技術分野で公知の他の経路が含まれる。腸内投与には、液剤、錠剤、徐放性カプセル剤、腸溶性カプセル剤、およびシロップ剤が含まれる。投与する際、医薬組成物は体温または体温に近い温度であってよい。

## 【0210】

経口の使用を目的とした組成物は、医薬組成物を製造するために当技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬剤として洗練され、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種または複数の薬剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に適する薬学的に許容される非毒性の添加剤が混合された形で活性成分を含有する。これらの添加剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸などの造粒および崩壊剤、デンプン、ゼラチン、またはアカシアなどの結合剤、ならびにステアリン酸

マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなどの滑沢剤であってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、または、例えば、胃腸管における崩壊および吸収を遅らせ、それによってより長い期間にわたり持続性作用を提供するために、既知の技法によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。経口使用のための製剤を、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分がそれ自体として存在しているか、または水もしくは油媒質、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提供することもできる。

#### 【0211】

水性懸濁液の製造に適した添加剤との混合物で活性材料を含有する水性懸濁液を生成することができる。そのような添加剤には、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアカシアゴムが含まれ；分散または湿潤剤は、例えば、天然に存在するリン脂質、例えば、レシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから導かれる部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレイン酸エステル、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から導かれる部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸エステル）であり得る。水性懸濁液は、1種もしくは複数の保存剤、例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn - プロピル、1種もしくは複数の着色剤、1種もしくは複数の着香剤、または1種もしくは複数の甘味剤、例えば、スクロース、もしくはサッカリンを含有してもよい。適切な水性ビヒクルには、リンゲル液および等張性塩化ナトリウムが含まれる。本発明による水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびトラガカントゴムなどの懸濁化剤、ならびにレシチンなどの湿潤剤を含んでよい。水性懸濁液のための適切な保存剤には、p - ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn - プロピルが含まれる。

#### 【0212】

油性懸濁液は、オメガ - 3 脂肪酸、植物油、例えばラッカセイ油、オリブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または流動パラフィンなどの鉱油に、活性成分を懸濁させることによって製剤化することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコールを含有してもよい。

#### 【0213】

例えば上述のものなどの甘味剤および着香剤を添加すると、口当たりのよい経口剤を提供することができる。アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって、これらの組成物を保存することができる。

#### 【0214】

水を加えることによって水性懸濁液を調製するために適した分散性粉末および顆粒は、分散または湿潤剤、懸濁化剤、および1種または複数の保存剤と混合された形で活性成分を提供する。適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤は、上ですでに言及したものによって例示される。追加の添加剤、例えば、甘味剤、着香剤および着色剤が存在してもよい。

#### 【0215】

本発明の化合物を含有するシロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトール、またはスクロースと共に製剤化することができる。このような製剤は、粘滑剤、保存剤ならびに着香および着色剤を含有してもよい。

#### 【0216】

本発明の化合物は、注射可能な水性または油性の滅菌懸濁液の形で、非経口で、例えば、皮下、静脈内もしくは筋肉内で、または点滴によって投与することができる。そのよ

10

20

30

40

50

うな懸濁液は、上で言及したものまたは許容される他の薬剤などの適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。注射可能な滅菌調製物は、非経口的に許容される非毒性の希釈剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液または懸濁液（例えば、1, 3 - ブタンジオール溶液）であってよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発油も溶媒または懸濁媒として従来より用いられている。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発油を用いてよい。加えて、オメガ - 3 多価不飽和脂肪酸も注射剤の調製において使用することができる。投与は、ネブライザー用のエアロゾルまたは溶液の形で、吸入によるものであってもよいし、または、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、そのため直腸で融解して薬物を放出することになる非刺激性の適切な添加剤と薬物を混合することによって調製された坐剤の形で直腸によるものであってもよい。そのような材料は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。本発明には、本明細書に記載の化合物を含むロゼンジ剤、香錠、または咀嚼ガムの形での投与を含む、頬側および舌下投与も含まれる。化合物は、味付けされた基剤、通常はスクロース、およびアカシアまたはトラガントに付着させることができる。

10

#### 【0217】

本発明の化合物の他の投与方法には、医薬品を対象の皮膚内におよび / または皮膚を通じて直接放出する皮膚貼付剤が含まれる。

20

#### 【0218】

局所送達系も本発明に含まれ、それには、軟膏剤、散剤、スプレー剤、クリーム剤、ゼリー剤、洗眼剤、液剤、または懸濁剤が含まれる。

#### 【0219】

本発明の組成物に、例えば、粘度強化剤、保存剤、界面活性剤、透過促進剤などの追加の薬剤を任意選択で補充してもよい。粘度増強剤には、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、または当業者に知られている他の薬剤が含まれる。このような薬剤は典型的には、医薬組成物の約 0.01 重量% ~ 約 2 重量% のレベルで用いられる。

30

#### 【0220】

保存剤は、使用前または使用中の微生物の増殖を防ぐために、任意選択で用いられる。適切な保存剤には、ポリクアテルニウム - 1、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、または当業者に知られている他の薬剤が含まれる。典型的には、このような保存剤を、医薬組成物の約 0.001 重量% ~ 約 1.0 重量% のレベルで用いる。

#### 【0221】

本組成物の構成成分の溶解性を、組成物中の界面活性剤または他の適切な共溶媒によって向上させることができる。そのような共溶媒には、ポリソルベート 20、60 および 80、ポリオキシエチレン / ポリオキシプロピレン界面活性剤（例えば、プルロニック F - 68 (Pluronic F-68)、F - 84 および P - 103)、シクロデキストリン、または当業者に公知の他の薬剤が含まれる。典型的には、このような共溶媒を、医薬組成物の約 0.01 重量% ~ 約 2 重量% のレベルで用いる。

40

#### 【0222】

薬学的に許容される添加剤および担体は、前述のものなどをすべて包含する。有効な製剤および投与手順に関する上記検討事項は、当技術分野で周知であり、標準的な教本に記載されている。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Lippincott, Williams and Wilkins), 2000; Lieberman et al., ed., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y. (1980) および Kibbe et al., ed., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Edition), American Pharmaceutical Ass

50

ociation, Washington (1999)を参照されたい。したがって、本発明の化合物を薬学的に許容される添加剤と共に製剤化する実施形態では、例えば、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤および保存剤を含む、任意の適切な添加剤を使用してもよい。適切な不活性希釈剤には、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウムおよびラクトースが含まれ、コーンスターチおよびアルギン酸は適切な崩壊剤である。結合剤には、デンプンおよびゼラチンが含まれ得、滑沢剤は一般的に、存在する場合、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。医薬組成物は、任意の適切な形態をとってもよく、それには、例えば、錠剤、エリキシル、カプセル剤、液剤、懸濁剤、散剤、顆粒剤、ネイルラッカー剤、ネイルワニス剤、ネイルコート剤 (nail veneer)、皮膚貼付剤およびエアロゾル剤が含まれる。

10

#### 【0223】

医薬組成物は、本発明の組成物を、取扱説明書および/または単位剤形で複数の異なる構成成分と共に(一緒に)含むことができる、キットオブパーツの形をとってもよい。

#### 【0224】

経口投与では、本発明の化合物を、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、溶解錠(melt)、散剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤、分散剤、または乳剤などの固体または液体調製物へと製剤化することができる(溶液剤、懸濁剤、分散剤、または乳剤は、水性でも非水性でもよい)。固体単位剤形は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、ならびにラクトース、スクロース、リン酸カルシウムおよびコーンスターチなどの不活性充填剤を含有する、普通のハードまたはソフトシェルゼラチン型のものでよいカプセル剤であってよい。経口使用のための錠剤は、本発明の化合物を単独で含んでもよいし、または不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤などの薬学的に許容される添加剤と一緒に含んでもよい。適切な不活性希釈剤には、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カルシウム、およびラクトースが含まれ、コーンスターチおよびアルギン酸は、適切な崩壊剤である。結合剤には、デンプンおよびゼラチンが含まれ得、滑沢剤は、存在する場合、一般にステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。所望の場合には、胃腸管での吸収を遅らせるために、錠剤をモノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングしてもよい。経口使用のためのカプセル剤には、本発明の化合物が固体希釈剤と混合される硬ゼラチンカプセル剤、および活性成分が水またはラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリブ油などの油と混合される軟ゼラチンカプセル剤が含まれる。直腸投与用の製剤は、例えばカカオバターまたはサリチレートを含む適切な基剤を用いて坐剤として提供することができる。腔内投与に適する製剤は、活性成分に加えて、適切であることが当技術分野で公知の担体含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供することができる。筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内の使用では、本発明の化合物は一般的に、緩衝剤処理して適切なpHおよび等張性にした水性の滅菌溶液または懸濁液で提供される。

20

30

#### 【0225】

本発明の化合物をまた、リボソーム製剤として提供してもよい。

#### 【0226】

別の実施形態では、本発明の化合物を、アカシア、コーンスターチ、またはゼラチンなどの結合剤、ジャガイモデンプン、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ガーガムなどの、投与後の錠剤の崩壊および溶解を助けるためのものである崩壊剤、錠剤造粒物の流動を改善し、錠剤材料が錠剤ダイスおよびパンチの表面に付着するのを防ぐための滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛、錠剤の審美的品質を向上させ、錠剤を患者により受け入れられるものにするための色素、着色剤および着香剤と組み合わせて、ラクトース、スクロース、およびコーンスターチなどの従来の錠剤基剤と共に錠剤化する。

40

#### 【0227】

経口液体剤形に使用するのに適した添加剤には、水およびアルコール、例えばエタノー

50

ル、ベンジルアルコール、およびポリエチレンアルコールなどの希釈剤に、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤を加えたものまたは加えていないものが含まれる。

#### 【0228】

本発明の化合物は、非経口で、すなわち、皮下、静脈内、筋肉内または腹膜内に投与することもできる。このような実施形態では、化合物は、生理的に許容される希釈剤ならびに医薬担体（無菌の液体または液体混合物でもよい）中の注射可能な用量として提供される。適切な液体には、水、食塩水、デキストロス水溶液および関連した化合物溶液、アルコール（エタノール、イソプロパノール、ヘキサデシルアルコールなど）、グリコール（プロピレングリコールやポリエチレングリコールなど）、グリセロールケタール（2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールなど）、エーテル（ポリ（エチレン - グリコール）400など）、油、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくはグリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドに、薬学的に許容される界面活性剤（石けんまたは洗剤など）、懸濁化剤（ベクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなど）または乳化剤および他の医薬アジュバントを加えたものまたは加えないものが含まれる。本発明の非経口製剤に使用することができる適切な油は、石油、動物油、植物油、または合成起源の油、例えば、ラッカセイ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリブ油、ワセリン、および鉱油である。

10

#### 【0229】

適切な脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、およびイソステアリン酸が含まれる。適切な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。適切な石けんには、脂肪酸のアルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミン塩が含まれ、適切な洗剤には、カチオン性洗剤、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウム、およびアルキルアミンアセテート；アニオン性洗剤、例えば、アルキル、アリール、およびオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル、およびモノグリセリドスルフェート、ならびにスルホサクシネート；非イオン性洗剤、例えば、脂肪族アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマー；および両性洗剤、例えば、アルキル - ベータ - アミノプロピオネートおよび2 - アルキルイミダゾリン第四級アンモニウム塩、さらには混合物が含まれる。

20

30

#### 【0230】

本発明の非経口組成物は典型的には、溶液中に約0.5～約25重量%の本発明の化合物を含有する。保存剤および緩衝剤が使用されることもある。こうした組成物は、注射部位での刺激を最小限に抑える、または無くすために、親水 - 親油平衡（HLB）が約12～約17である非イオン性界面活性剤を含有してもよい。このような製剤中の界面活性剤の量は、約5～約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記HLBを有する単一の構成成分であってもよいし、または所望のHLBを有する2種以上の構成成分の混合物であってもよい。非経口製剤に使用する界面活性剤の例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラスのもの、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、およびエチレンオキシドに、プロピレンオキシドをプロピレングリコールと縮合させて形成される疎水性塩基を付加させた高分子量付加物である。

40

#### 【0231】

本発明の化合物は、局所投与することもでき、そのようにするとき、担体は適切には、溶液、軟膏、またはゲル基剤から構成されてよい。基剤は、例えば、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、水やアルコールなどの希釈剤、乳化剤、および安定剤の1種または複数を含んでもよい。局所製剤は、約0.1～約10% w/v（単位体積当たりの重量）の濃度の化合物を含有してよい。

#### 【0232】

補助的に使用する場合、本発明の化合物は、1種または複数の他の薬物と共に使用するために製剤化することができる。特に、本発明の化合物は、鎮痛薬、抗炎症薬（例えばス

50

テロイド)、免疫調節薬および鎮痙薬と組み合わせて使用することができる。

【0233】

したがって、補助的使用を、他の薬物と適合する(または相乗作用を示す)ように設計された特定の単位投与量において、または化合物に1種または複数の抗炎症薬、サイトカインもしくは免疫抑制薬が混合されている(またはそうでなかったら、単一単位用量内で他の薬物と物理的に関連している)製剤において反映させることができる。補助的使用を、本発明の化合物が抗微生物薬および/または抗炎症薬と(例えば、一揃いの単位用量の一部として)共包装される、本発明の医薬キットの組成物において反映させることもできる。補助的使用は、化合物を抗微生物薬および/または抗炎症薬と共投与することに関する情報および/または説明書においても反映させることができる。

10

【0234】

例示

次いで、具体的な実施例を参照して本発明を説明する。これらは、単に説明目的の例示的なものであり、請求する独占権の範囲または記載の発明を限定することを意図したものではない。これらの実施例は、本発明の実施について現在企図される最良の形態を成している。

【0235】

以下の略語を使用した。

【0236】

## 【表 2 - 1】

Ac	アセチル	
Ac <sub>2</sub> O	無水酢酸	
AcOH	酢酸	
aq	水溶液	
Ar	アリール	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
nBuLi	N-ブチルリチウム	10
calcd	計算値	
CDI	カルボニルジイミダゾール	
conc	濃	
d	日	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIBALH	ジイソブチルアルミニウムヒドリド	20
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩	
ES+	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Ex	実施例	30
h	時間	
HBTU	O-ベンゾトリアゾール-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水和物	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能質量分析	
Int	中間体	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	40
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル濃度	
Me	メチル	
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	



## 【表 2 - 2】

min	分
Ms	メタンスルホネート
MS	質量分析
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMP	N-メチルピロリドン
R <sub>f</sub>	保持時間
RT	室温
sat	飽和
SCX	強カチオン交換樹脂
SM	出発物
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

## 【0238】

実施例および中間体化合物

## 実験方法

特に指定しない限り反応は室温で行った。アルミニウム製蓋およびセプタを装着したプロセスバイアルを使用するCEM Discoverマイクロ波反応器でマイクロ波反応を行った。分取フラッシュクロマトグラフィーを、シリカゲル(100~200メッシュ)を使用して行った。

## 【0239】

以下の方法の一つを使用して分取HPLCを行った：計器 - Agilent - 1260 インフィニティ；カラム：Sunfire C8 (19×250) mm、5 μ または Sunfire C18 (19×250) mm、5 μ；溶媒：溶媒A = 水中5 mM 酢酸アンモニウム；溶媒B = アセトニトリル / 溶媒A = 0.1% TFA；溶媒B = アセトニトリル；検出波長214 nm。計器 - 2998 検出器を有するWaters 2767 auto prep；カラム：X TERRA C18 (19×250) mm、10 μ または Sunfire C18 (19×250) mm、10 μ；溶媒：溶媒A = 水中5 mM 酢酸アンモニウム；溶媒B = アセトニトリル / 溶媒A = アセトニトリル；溶媒B = 水中0.1% TFA；検出波長214 nm。最も純粋なフラクションを集め、濃縮し、真空乾固した。化合物を通常真空乾燥機中40 で乾燥した後、純度を分析した。Waters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA 検出器、SQD；カラム：Acquity BEH C-18、1.7 ミクロン、2.1×100 mm；濃度勾配 [ 時間 ( 分 ) / 溶媒A中B ( % ) ] : 0.00 / 10、1.00 / 10、2.00 / 15、4.50 / 55、6.00 / 90、8.00 / 90、9.00 / 10、10.00 / 10；溶媒：溶媒A = 水中5 mM 酢酸アンモニウム；溶媒B = アセトニトリル；注入量1 μ L；検出波長214 nm；カラム温度30；流速0.3 mL / 分またはWaters Acquity UPLC、Waters 3100 PDA 検出器、SQD；カラム：Acquity HSS-T3、1.8 ミクロン、2.1×100 mm；濃度勾配 [ 時間 ( 分 ) / 溶媒A中B ( % ) ] : 0.00 / 10、1.00 / 10、2.00 / 15、4.50 / 55、6.00 / 90、8.00 / 90、9.00 / 10、10.00 / 10；溶媒：溶媒A = 水中0.1% トリフルオロ酢酸；溶媒B = アセトニトリル；注入量1 μ L；検出波長214 nm；カラム温度30；流速0.3 mL / 分により、化合物分析を行った。

30

40

50

## 【0240】

400 MHz  $^1\text{H}$ 核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、Advance Bruker AV400分光計で記録した。NMRスペクトルにおいて、化学シフト( )は、残留溶媒のピークに対するppmで表されている。略語は、以下の意味を有する：b = 広幅シグナル、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、dd = 二重線の二重線、ddd = 二重二重線の二重線。略語は組み合わせることが可能であり、他のパターンは短縮形で表されない。

## 【0241】

調製した化合物は、CambridgeSoftによりChemBioDraw Ultra 13.0を使用して命名した。

10

## 【0242】

中間体合成が無い場合、化合物は市販されている。

## 【0243】

抗生物質

実施例および中間体化合物

これらを以下に要約する：

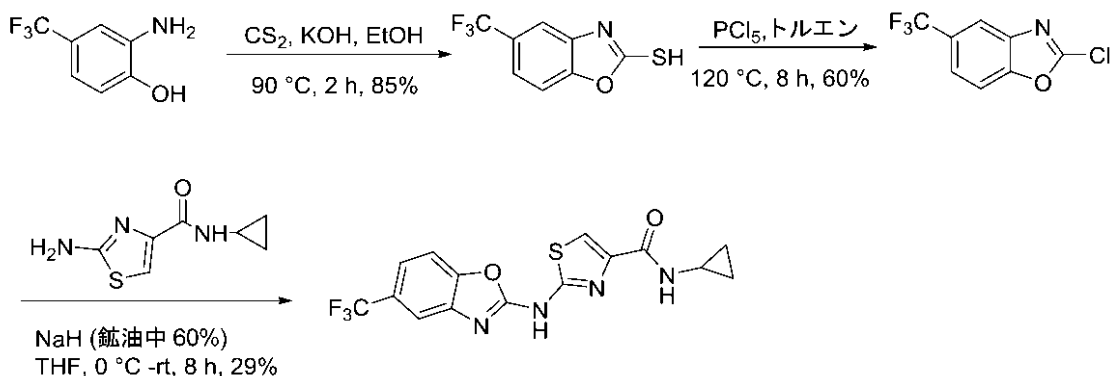
合成経路 1

N - シクロプロピル - 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ)チアゾール - 4 - カルボキサミド(実施例1)

20

## 【0244】

## 【化41】



30

## 【0245】

5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - チオール

KOH (4.75 g、84.8 mmol) の EtOH (100 mL) 中溶液に、室温で 2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノール (5 g、28.25 mmol) および  $\text{CS}_2$  (5.11 mL、84.8 mmol) を加えた。反応混合物を終夜還流した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の残渣を得た。残渣を 1 N HCl (100 mL) で酸性化し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - チオールを灰白色固体として得た。収量：5.2 g (85%)； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 14.25 (bs, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H)；CHNOS の MS (ESI-)、m/z 217.94 [M - H]<sup>+</sup>。

40

## 【0246】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール

5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - チオール (5 g、22.8 mmol) のトルエン (50 mL) 中溶液に、室温で  $\text{PCl}_5$  (47.4 g、2.28

50

mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を120℃で終夜加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をEt<sub>2</sub>Oに溶解した。不溶性固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサンからヘキサン中5%EtOAcで溶出するシリカゲル(100~200メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾールをオレンジ色固体として得た。収量: 2.4 g (48%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

#### 【0247】

N-シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド

2-アミノ-N-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド(415 mg、2.30 mmol)の乾燥THF(30 mL)中溶液に、0℃で水素化ナトリウム(鉱油中60%、170 mg、2.30 mmol)を加えた。得られた混合物を0℃で15分間撹拌した。2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール(500 mg、2.30 mmol)を反応混合物に加え、室温で8時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20 mL)でクエンチし、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O(25 mL)で摩砕し、真空乾固して、N-シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミドを黄色固体として得た。収量: 240 mg (29%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.11 (bs, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79-2.84 (m, 1H), 0.71-0.75 (m, 2H), 0.56-0.60 (m, 2H); CHNOSのMS(E SI<sup>+</sup>)、m/z 369.14 [M+H]<sup>+</sup>。

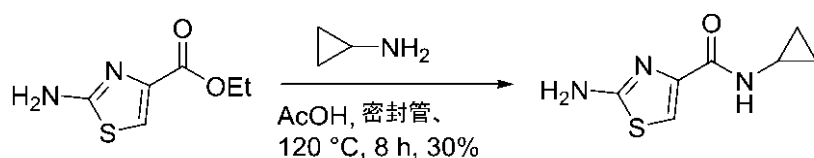
#### 【0248】

中間体 1

2-アミノ-N-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド

#### 【0249】

#### 【化42】



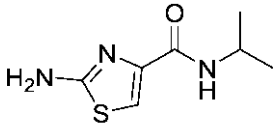
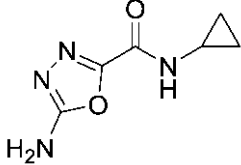
エチル2-アミノチアゾール-4-カルボキシレート(10 g、58.0 mmol)およびシクロプロピルアミン(100 mL)のAcOH(10 mL)中混合物を、密封管中80℃で終夜加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、氷水中にクエンチした。沈殿した固体を濾過し、真空乾固した。得られた固体をEt<sub>2</sub>O(200 mL)で摩砕して、2-アミノ-N-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミドを灰白色固体として得た。収量: 3.2 g (30%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.68 (bs, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (bs, 2H), 2.76-2.77 (m, 1H), 0.66 (bs, 2H), 0.55 (bs, 2H); CHNOSのMS(E SI<sup>+</sup>)、m/z 184.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0250】

中間体合成1に従い2-アミノ-N-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミドと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 2 5 1 】

【 表 3 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-アミノ-N-イソ プロピルチアゾ ール-4-カルボキ サミド	2		55%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.34 (bs, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (bs, 2H), 3.93-4.05 (m, 1H), 1.04-1.26 (m, 6H).
5-アミノ-N-シク ロプロピル- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-カル ボキサミド	3		47%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.92 (bs, 1H), 7.50 (bs, 2H), 2.76-2.79 (m, 1H), 0.60-0.68 (m, 4H).

10

20

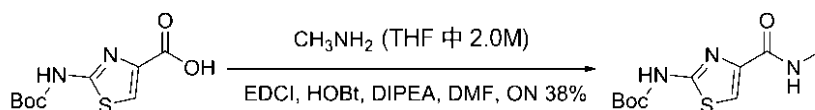
【 0 2 5 2 】

中間体 4

tert - ブチル ( 4 - ( メチルカルバモイル ) チアゾール - 2 - イル ) カルバメート

【 0 2 5 3 】

【 化 4 3 】



30

40

2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボン酸 ( 3 g 、 12.2 mmol ) の DMF ( 30 mL ) 中溶液に、室温で EDCI ( 3.6 g 、 18.7 mmol ) 、 HOBT ( 2.5 g 、 18.7 mmol ) および DIPEA ( 6.6 mL ) を加えた。得られた反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、メチルアミン ( THF 中 2 M 、 12.3 mL 、 24.4 mmol ) を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷冷水 ( 50 mL ) 中に注ぎ入れ、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機層を 1 N HCl ( 50 mL ) 、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) 、水 ( 50 mL ) およびブライン ( 50 mL ) で順次洗浄した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル ( 4 - ( メチルカルバモイル ) チアゾール - 2 - イル ) カルバメートを黄色固体として得た。収量 : 1.2 g ( 38% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.61 (bs, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.77 (bs, 3H), 1.49 (s, 9H); CHNOS の MS (ESI + ) 、 m / z 258.08 [ M + H ]<sup>+</sup>。

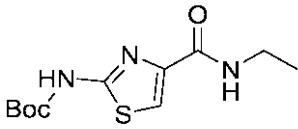
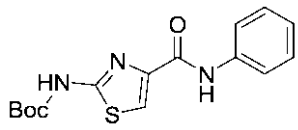
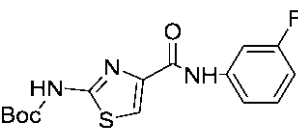
【 0 2 5 4 】

tert - ブチル ( 4 - ( メチルカルバモイル ) チアゾール - 2 - イル ) カルバメートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

50

【 0 2 5 5 】

【 表 4 - 1 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
<i>tert</i> -ブチル(4-(エチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)カルバメート	5		45%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 272.08 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.61 (bs, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 3.28 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H).
<i>tert</i> -ブチル(4-(フェニルカルバモイル)チアゾール-2-イル)カルバメート	6		50%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 320.09 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.73 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.94 (d, $J$ = 9.4 Hz, 1H), 7.71 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).
<i>tert</i> -ブチル(4-((3-フルオロフェニル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)カルバメート	7		63%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 338.06 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.73 (bs, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, $J$ = 11.6 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

10

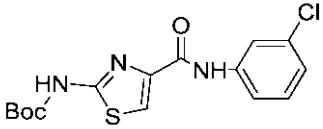
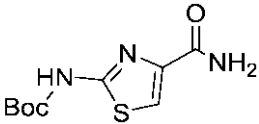
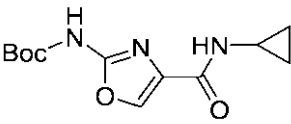
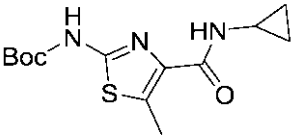
20

30

40

【 0 2 5 6 】

【表 4 - 2】

<i>tert</i> -ブチル(4-((3-クロロフェニル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)カルバメート	8		40%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 354.21 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.72 (bs, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.96 (bs, 2H), 7.62 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.16 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).
<i>tert</i> -ブチル(4-カルバモイルチアゾール-2-イル)カルバメート	9		57%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 244.16 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.61 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).
<i>tert</i> -ブチル(4-(シクロプロピルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)カルバメート	10		45%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 268.28 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 10.72 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 2.74-2.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.58-0.66 (m, 4H).
<i>tert</i> -ブチル(4-(シクロプロピルカルバモイル)-5-メチルチアゾール-2-イル)カルバメート	11		79%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 298.27 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.36 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.67-0.70 (m, 2H), 0.50-0.57 (m, 2H).

10

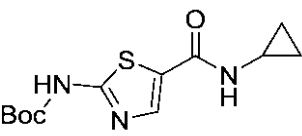
20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 4 - 3】

tert-ブチル(5-(シクロプロピルカルバモイル)チアゾール-2-イル)カルバメート	12		36%	CHNOS の MS (ESI+), m/z 284.23 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 11.68 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.60-0.66 (m, 2H), 0.47-0.53 (m, 2H).
---------------------------------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

【 0 2 5 8 】

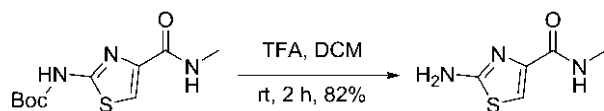
中間体 1 3

2 - アミノ - N - メチルチアゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 2 5 9 】

【 化 4 4 】

20



tert-ブチル(4-(メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)カルバメート(1.2 g、4.6 mmol)のDCM(35 mL)中溶液に、室温でTFA(12 mL)を滴下添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をNaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH 8に塩基性化し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、真空下で濃縮して、2-アミノ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドを黄色固体として得た。収量：600 mg(82%)；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.74 (bs, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (bs, 2H), 2.71 (bs, 3H)；CHNOSのMS(ESI+)、m/z 158.04 [M+H]<sup>+</sup>。

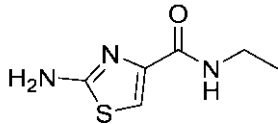
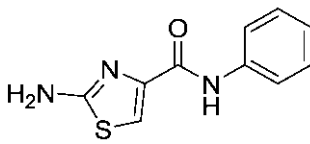
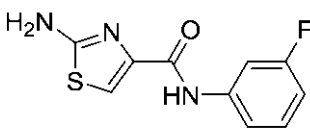
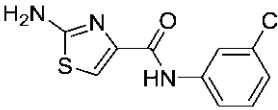
30

【 0 2 6 0 】

2-アミノ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 2 6 1 】

【表 5 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-アミノ-N-エチルチアゾール-4-カルボキサミド	14		79%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 171.92 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.72 (bs, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (bs, 2H), 3.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).
2-アミノ-N-フェニルチアゾール-4-カルボキサミド	15		84%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 220.16 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.61 (bs, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.21 (bs, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H).
2-アミノ-N-(3-フルオロフェニル)チアゾール-4-カルボキサミド	16		81%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 238.19 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.98 (bs, 1H), 7.74 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 6.89-6.93 (m, 1H).
2-アミノ-N-(3-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボキサミド	17		76%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 254.07 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.89 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 3H).

10

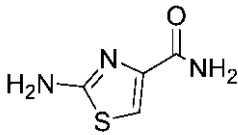
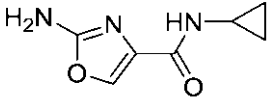
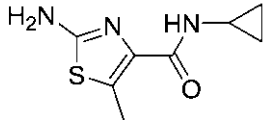
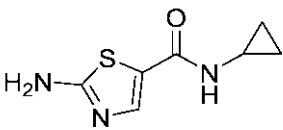
20

30

40



【表 5 - 2】

2-アミノチアゾール-4-カルボキサミド	18		74%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 144.18 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.35 (bs, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (bs, 3H).
2-アミノ-N-シクロプロピルオキサゾール-4-カルボキサミド	19		64%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 167.98 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.80 (s, 1H), 7.69 (bs, 1H), 6.76 (bs, 2H), 2.74-2.77 (m, 1H), 0.55-0.66 (m, 4H).
2-アミノ-N-シクロプロピル-5-メチルチアゾール-4-カルボキサミド	20		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 198.03 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.55 (bs, 1H), 6.80 (bs, 2H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 0.61-0.68 (m, 2H), 0.49-0.56 (m, 2H).
2-アミノ-N-シクロプロピルチアゾール-5-カルボキサミド	21		56%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 184.0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.06 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (bs, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 0.60-0.66 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 2H).

10

20

30

40

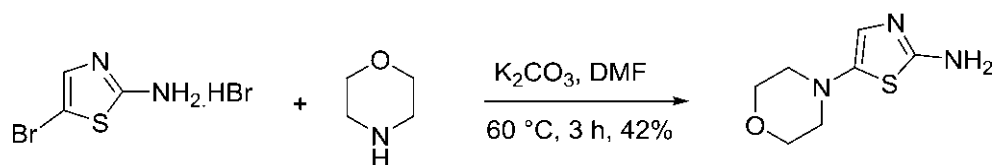
【 0 2 6 3 】

中間体 2 2

5 - モルホリノチアゾール - 2 - アミン

【 0 2 6 4 】

## 【化 4 5】



5 - ブロモチアゾール - 2 - アミン臭化水素酸塩 ( 1 g、3 . 8 5 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 2 . 1 g、1 5 . 2 m m o l ) の DMF ( 1 0 m L ) 中混合物に、 $N_2$  雰囲気下室温でモルホリン ( 0 . 6 7 m L、7 . 7 m m o l ) を加えた。反応混合物を 6 0 で 3 時間加熱した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷  $H_2O$  ( 5 0 m L ) 中に注ぎ入れ、E t O A c ( 3 x 5 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) し、濾過し、真空下で濃縮して、5 - モルホリノチアゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 3 0 0 m g ( 4 2 % ) ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $DMSO-d_6$  ) : 6.46 (bs, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.65 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 2.79 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H); C H N O S の M S ( E S I + )、 $m/z$  186 . 0 5 [ M + H ]  $^+$ 。

10

## 【 0 2 6 5 】

5 - モルホリノチアゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

20

## 【 0 2 6 6 】

【表 6】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-アミン	23		35%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 184.08 [M-H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 6.39 (bs, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.77 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 1.154-1.59 (m, 4H), 1.42-1.50 (m, 2H).
<i>tert</i> -ブチル 4-(2-アミノチアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	24		59%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 285.20 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 6.50 (bs, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.38 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.75 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 1.40 (s, 9H).
5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン	25		32%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 199.12 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 6.42 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.79-2.82 (m, 4H), 2.39 (bs, 4H), 2.19 (s, 3H).

10

20

30

## 【0267】

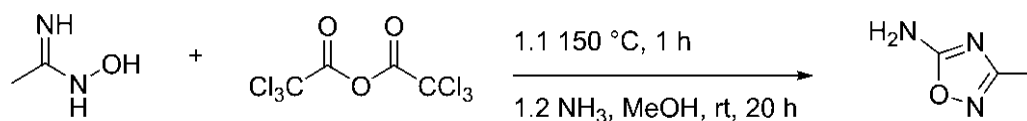
中間体 26

3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン

## 【0268】

## 【化46】

40



N-ヒドロキシアセトイミドアミド (1.1 g、14.8 mmol) およびトリクロロ酢酸無水物 (6 mL) の混合物を、150 で1時間加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、Et<sub>2</sub>O (3 × 25 mL) で抽出した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>S

50

O<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をMeOH(10 mL)に溶解し、NH<sub>3</sub>(ガス)にて-40℃で0.5時間パージした。反応混合物を室温で16時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O(25 mL)で摩砕して、3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミンをオレンジ色固体として得た。収量: 540 mg (38%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.62 (s, 2H), 2.05 (s, 3H); CHNOSのMS (ESI+), m/z 98.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0269】

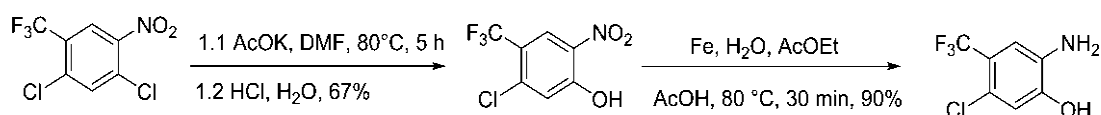
中間体27

2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

10

【0270】

【化47】



【0271】

5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

1,5-ジクロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(4 g、15.4 mmol)のDMF(20 mL)中溶液に、酢酸カリウム(1.7 g、16.9 mmol)を少しずつ加えた。反応物を60℃で1時間および80℃で3時間撹拌した。この反応混合物に酢酸カリウム(1.7 g、16.9 mmol)を加え、これを80℃で1時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、1 N HCl(100 mL)を加え、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。有機層を水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサンからヘキサン中5% EtOAcで溶出するシリカゲル(100~200メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノールを黄色固体として得た。収量: 2.5 g (67%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H); CHNOSのMS (ESI+), m/z 240.11 [M-H]<sup>+</sup>。

20

30

【0272】

2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール

Fe(2.9 g、51.8 mmol)のAcOH(10 mL)およびH<sub>2</sub>O(15 mL)中懸濁液に、80℃でEtOAc(5.0 mL)中の5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(2.5 g、10.3 mmol)を滴下添加した。反応混合物を80℃で30分間加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O(50 mL)を加え、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機層を水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノールを白色固体として得た。収量: 2.0 g (90%); CHNOSのMS (ESI+), m/z 210.12 [M-H]<sup>+</sup>。

40

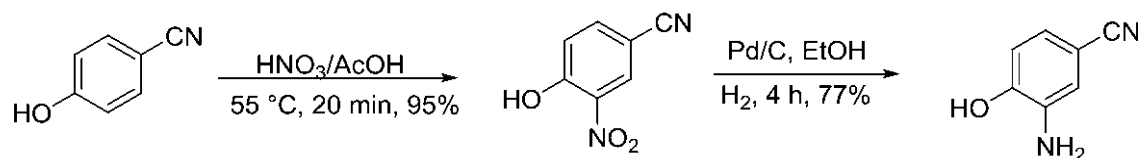
【0273】

中間体28

3-アミノ-4-ヒドロキシベンゾニトリル

【0274】

## 【化 4 8】



## 【 0 2 7 5】

## 4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾニトリル

10

$\text{HNO}_3$  (2.7 mL、63.0 mmol) および  $\text{AcOH}$  (5 mL) の混合物に、40 で  $\text{AcOH}$  (5 mL) 中の 4 - ヒドロキシベンゾニトリル (5 g、42 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 55 で 20 分間加熱した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 (100 mL) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を濾過し、水 (200 mL) で洗浄し、真空乾固して、4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾニトリルを黄色固体として得た。収量：2.5 g (67%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 12.34 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H) ;  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  163.03 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 7 6】

## 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル

20

4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾニトリル (5 g、30.4 mmol) の  $\text{EtOH}$  (100 mL) 中溶液に、10%  $\text{Pd/C}$  (4 g) を加えた。反応混合物を  $\text{H}_2$  風船雰囲気下室温で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトのパッドに通した。セライトを  $\text{EtOH}$  (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、3 - アミノ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリルを黒色固体として得た。収量：2.5 g (67%) ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 9.02 (bs, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.38 (bs, 1H), 6.17 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H) ;  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  165.10 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 7 7】

4 - ヒドロキシ - 3 - ニトロベンゾニトリルと同様の方法で以下の中間体を調製した。

30

## 【 0 2 7 8】

## 【表 7】

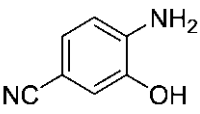
名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
3-ヒドロキシ-4-ニトロベンゾニトリル	29		18%	$\text{CHNOS}$ の MS (ESI-)、 $m/z$ 163.12 [M-H] <sup>+</sup> ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 11.84 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H).

40

3 - アミノ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリルと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【 0 2 7 9】

【表 8】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4-アミノ-3-ヒドロキシベンゾニトリル	30		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 134.97[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 9.77 (bs, 1H), 6.98 (dd, $J$ = 8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (bs, 2H).

10

## 【0280】

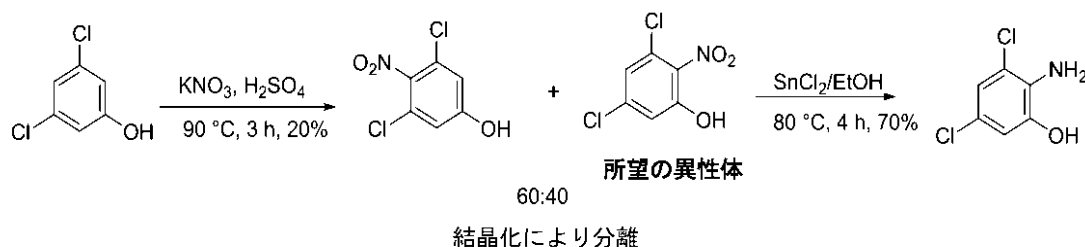
中間体 31

2-アミノ-3,5-ジクロロフェノール

## 【0281】

20

## 【化49】



30

## 【0282】

3,5-ジクロロ-2-ニトロフェノール

3,5-ジクロロフェノール (10 g、6.17 mmol) の H<sub>2</sub>O (30 mL) 中溶液に、硝酸カリウム (0.93 g、9.21 mmol) および H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL の H<sub>2</sub>O で希釈) 1.0 mL を加えた。反応混合物を 90 °C で 3 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。得られた溶液を冷却し、重炭酸ナトリウム溶液 (5 重量/容量%) で中和し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサンからヘキサン中 15% EtOAc で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、位置異性体、3,5-ジクロロ-2-ニトロフェノールおよび 3,5-ジクロロ-4-ニトロフェノールの混合物を茶褐色液体として得た。ヘキサンを茶褐色液体にゆっくり加え、沈殿した固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、所望の 3,5-ジクロロ-2-ニトロフェノールをオレンジ色油状物として得た。収量: 2.5 g (20%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; MeOD):  $\delta$  12.02 (bs, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H); CHNOS の MS (ESI+),  $m/z$  206.06 [M-H]<sup>+</sup>。

40

## 【0283】

2-アミノ-3,5-ジクロロフェノール

3,5-ジクロロ-2-ニトロフェノール (2.5 g、12.1 mmol) および SnCl<sub>2</sub> (3 g、12.1 mmol) の EtOH (30 mL) 中混合物を、90 °C で 4 時間

50

攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50 mL)で洗浄した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-アミノ-3,5-ジクロロフェノールを灰白色固体として得た。収量: 1.5 g (70%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (bs, 2H); CHNOSのMS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 176.07 [M-H]<sup>+</sup>。

【0284】

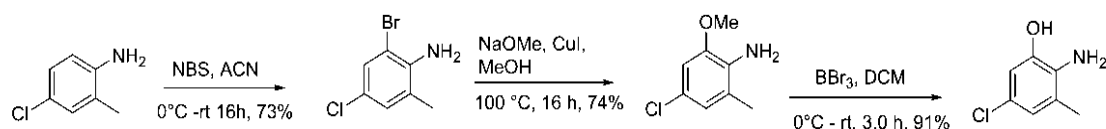
中間体32

2-アミノ-5-クロロ-3-メチルフェノール

10

【0285】

【化50】



【0286】

2-ブromo-4-クロロ-6-メチルアニリン

20

4-クロロ-2-メチルアニリン(15 g、106.38 mmol)のACN(150 mL)中溶液に、0 でNBS(20.8 g、110 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物をH<sub>2</sub>O(200 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)で洗浄した。有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中5% EtOAcで溶出するシリカゲル(100~200メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-ブromo-4-クロロ-6-メチルアニリンを薄茶褐色固体として得た。収量: 17.1 g (73%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H).

30

【0287】

4-クロロ-2-メトキシ-6-メチルアニリン

2-ブromo-4-クロロ-6-メチルアニリン(5.0 g、22.8 mmol)およびCuI(4.78 g、25 mmol)のMeOH(50 mL)中溶液に、室温でナトリウムメトキシド溶液(MeOH中25%、25 mL)をゆっくり加えた。混合物を100で16時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100 mL)で希釈し、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中5% EtOAcで溶出するシリカゲル(100~200メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2-メトキシ-6-メチルアニリンを暗茶褐色液体として得た。収量: 2.9 g (74%); CHNOSのMS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 172.07 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

40

【0288】

2-アミノ-5-クロロ-3-メチルフェノール

4-クロロ-2-メトキシ-6-メチルアニリン(2.7 g、15.7 mmol)のDCM(50 mL)中溶液に、0 でBBr<sub>3</sub>(19.7 g、78 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。

50

反応混合物を 0 にて  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) で中和し、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メチルフェノールを茶褐色固体として得た。収量: 2.27 g (91%);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  156.15 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.46 (bs, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 2.03 (s, 3H).

【0289】

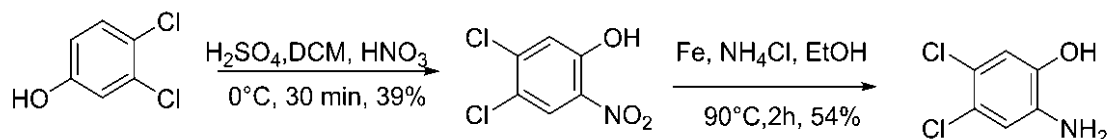
中間体 33

2 - アミノ - 4, 5 - ジクロロフェノール

【0290】

10

【化51】



【0291】

4, 5 - ジクロロ - 2 - ニトロフェノール

3, 4 - ジクロロフェノール (3 g、18.41 mmol) および濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.56 mL、27.6 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液に、0 で発煙  $\text{HNO}_3$  (1.2 mL、18.41 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、氷冷水 (25 mL) でクエンチし、DCM (3 × 25 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 2% EtOAc で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4, 5 - ジクロロ - 2 - ニトロフェノールを黄色固体として得た。収量: 1.5 g (39%);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI-),  $m/z$  205.9 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.46 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

20

【0292】

30

2 - アミノ - 4, 5 - ジクロロフェノール

4, 5 - ジクロロ - 2 - ニトロフェノール (1.5 g、7.21 mmol) の EtOH (20 mL) 中溶液に、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.93 g、36.1 mmol)、Fe 粉 (2.0 g、36.1 mmol) および  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) を加えた。反応混合物を 90 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、 $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 25% EtOAc で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - アミノ - 4, 5 - ジクロロフェノールを黄色固体として得た。収量: 700 mg (54%);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI-),  $m/z$  176.13 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.73 (bs, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 4.95 (bs, 2H).

40

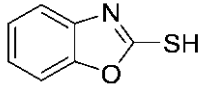
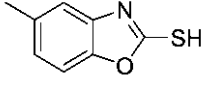
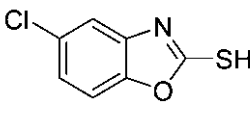
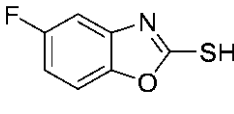
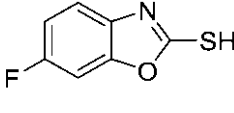
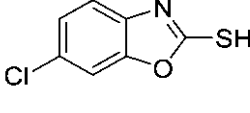
【0293】

5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - チオールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0294】



【表 9 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
ベンゾ[d]オキサ ゾール-2-チオール	34		70%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 149.87 $[M-H]^-$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.0 (bs, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H).
5-メチルベンゾ [d]オキサゾール- 2-チオール	35		80%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 166.10 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.79 (bs, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
5-クロロベンゾ [d]オキサゾール- 2-チオール	36		76%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 184.09 $[M-H]^-$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.05 (bs, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H).
5-フルオロベン ゾ[d]オキサゾー ル-2-チオール	37		84%	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.74 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91-7.01 (m, 2H).
6-フルオロベン ゾ[d]オキサゾー ル-2-チオール	38		80%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 167.8 $[M-H]^-$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.57 (bs, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H).
6-クロロベンゾ [d]オキサゾール- 2-チオール	39		89%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 185.97 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.02 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

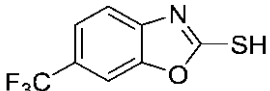
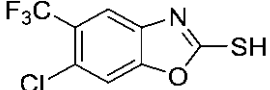
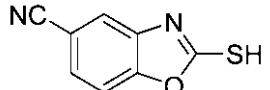
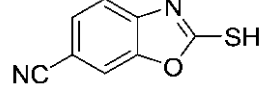
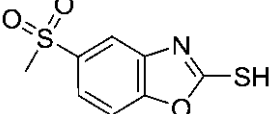
10

20

30

40

【表 9 - 2】

6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	40		80%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 218.11 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.12 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).
6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	41		91%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 254.03 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 10.67 (bs, 1H), 7.56 (s, 2H).
2-メルカプトベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボニトリル	42		65%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 175.03 $[M-H]$ .
2-メルカプトベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボニトリル	43		87%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 174.96 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.33 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).
5-(メチルスルホニル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	44		95%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 227.99 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.33 (bs, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H).

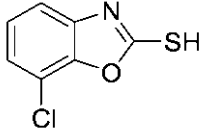
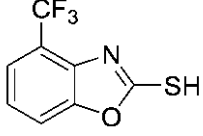
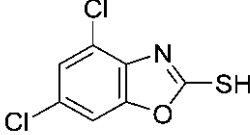
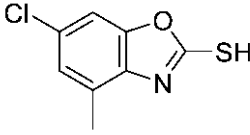
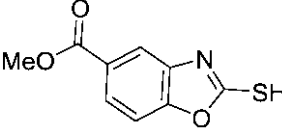
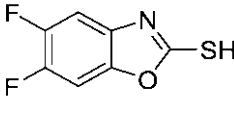
10

20

30

40

【表 9 - 3】

7-クロロベンゾ [d]オキサゾール- 2-チオール	45		80%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 183.97 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.16 (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H).
4-(トリフルオロ メチル)ベンゾ[d] オキサゾール-2- チオール	46		94%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 218.02 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.46 (bs, 1H), 7.81(d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m , 1H), 7.39-7.46 (m, 1H).
4,6-ジクロロベン ゾ[d]オキサゾ ール-2-チオール	47		19%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 218.02 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H).
6-クロロ-4-メチ ルベンゾ[d]オキ サゾール-2-チオ ール	48		85%	(CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 198.10 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.23 (s, 1H), 6.98(s,1H), 2.31 (s, 3H).
メチル 2-メルカ プトベンゾ[d]オ キサゾール-5-カ ルボキシレート	49		74%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 207.96 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.13 (bs, 1H), 7.88 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).
5,6-ジフルオロ ベンゾ[d]オキサ ゾール-2-チオー ル	50		77%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 186.17 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.13 (bs, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H).

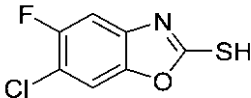
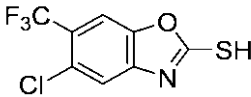
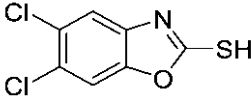
10

20

30

40

【表 9 - 4】

6-クロロ-5-フル オロベンゾ[d]オ キサゾール-2-チ オール	51		80%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 202.11 $[M-H]^-$ $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.17 (bs, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H).
5-クロロ-6-(トリ フルオロメチル) ベンゾ[d]オキサ ゾール-2-チオー ール	52		78%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 252.17 $[M-H]^-$ $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.15 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).
5,6-ジクロロベ ンゾ[d]オキサゾ ール-2-チオール	53		68%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 217.94 $[M-H]^-$ $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.17 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (s, 1H).

10

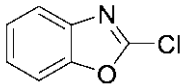
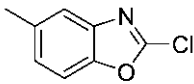
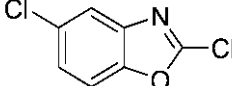
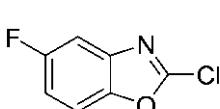
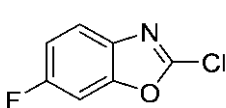
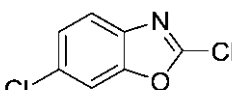
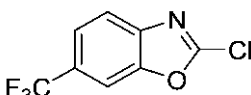
20

【 0 2 9 8 】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾールと同様の方法で以  
下の中間体を調製した。

【 0 2 9 9 】

【表 10 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-クロロベンゾ[d]オキサゾール	54		60%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-5-メチルベンゾ[d]オキサゾール	55		55%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,5-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール	56		50%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール	57		62%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール	58		60%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,6-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール	59		60%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール	60		26%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。

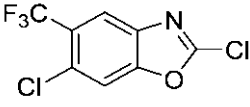
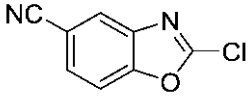
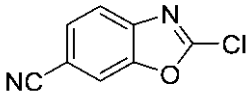
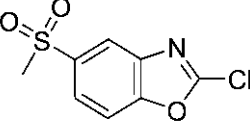
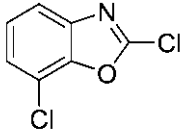
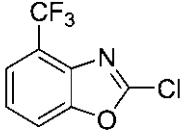
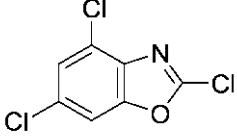
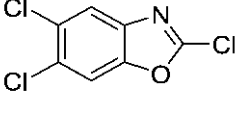
10

20

30

40

【表 10 - 2】

2,6-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール	61		60%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボニトリル	62		50%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボニトリル	63		62%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ベンゾ[d]オキサゾール	64		55%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,7-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール	65		52%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール	66		45%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,4,6-トリクロロベンゾ[d]オキサゾール	67		57%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,5,6-トリクロロベンゾ[d]オキサゾール	68		54%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。

10

20

30

40

50

2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール

【 0 3 0 2 】

【 化 5 2 】



10

2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール

6 - クロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - チオール ( 1 . 3 g 、 6 . 5 mmol ) の DCM ( 50 mL ) 中溶液に、0 で DMF ( 0 . 5 mL ) および  $\text{SOCl}_2$  ( 12 mL ) をゆっくり加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を氷水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 25 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾールを薄茶褐色固体として得た。収量 : 1 . 1 g ( 85 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 7.80 ( s, 1H ), 7.35 ( s, 1H ), 2.48 ( s, 3H ).

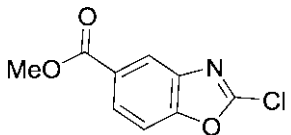
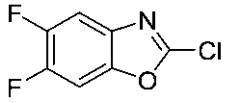
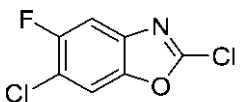
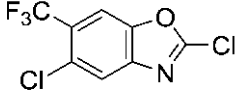
【 0 3 0 3 】

20

2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 3 0 4 】

【表 1 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
メチル 2-クロロベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキシレート	70		60%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-5,6-ジフルオロベンゾ[d]オキサゾール	71		52%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,6-ジクロロ-5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール	72		55%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2,5-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール	73		45%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。

10

20

30

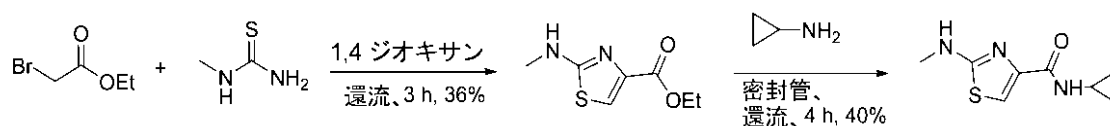
## 【 0 3 0 5 】

中間体 7 4

N - シクロプロピル - 2 - (メチルアミノ)チアゾール - 4 - カルボキサミド

## 【 0 3 0 6 】

## 【化 5 3】



40

エチル 2 - (メチルアミノ)チアゾール - 4 - カルボキシレート

エチル 2 - プロモアセテート (6 g、30.0 mmol) および 1 - メチルチオ尿素 (2.92 g、0.030) の 1, 4 ジオキサン中混合物を、90 で 3 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を H<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (50

50



m L) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) で摩砕して、エチル 2 - (メチルアミノ) チアゾール - 4 - カルボキシレート を灰白色固体として得た。収量: 2.3 g (40%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):

7.72 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.22 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.82 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  187.15 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

【0307】

N - シクロプロピル - 2 - (メチルアミノ) チアゾール - 4 - カルボキサミド

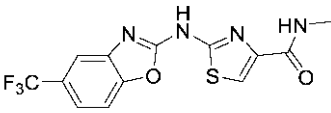
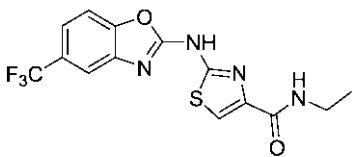
エチル 2 - (メチルアミノ) チアゾール - 4 - カルボキシレート (3 g、10 mmol) およびシクロプロパンアミン (15 mL) の酢酸 (2 mL) 中混合物を、密封管中に 10 入れた。反応混合物を 120 で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 (100 mL) でクエンチした。沈殿した固体を濾過し、水 (100 mL) 続いて  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) で洗浄し、真空乾固して、N - シクロプロピル - 2 - (メチルアミノ) チアゾール - 4 - カルボキサミド を灰白色固体として得た。収量: 600 mg (28%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.74 (q,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 2.84 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 2.74-2.77 (m, 1H), 0.64-0.68 (m, 2H), 0.48-0.58 (m, 2H) ;  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  198.10 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

【0308】

合成経路 1 に従い N - シクロプロピル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボキサミド と同様の方法で 20 以下の実施例を調製した。

【0309】

【表 1 2 - 1】

名称	実施 例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
<i>N</i> -メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	2		28%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 343.23 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.9% (保持時間 5.73 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.10 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.56 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 2.79 (d, $J$ = 4.7 Hz, 3H).
<i>N</i> -エチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	3		21%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 357.12 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.7% (保持時間 5.97 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.16 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.70-7.86 (m, 3H), 7.56 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 3.28 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H).

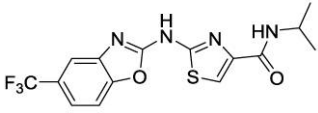
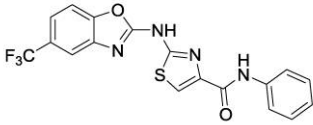
10

20

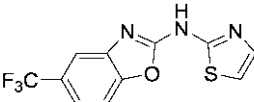
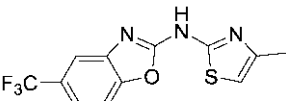
30

40

【表 1 2 - 2】

<p><i>N</i>-イソプロピル -2-((5-(トリフ ルオロメチル) ベンゾ[d]オキ サゾール-2-イル)アミノ)チア ゾール-4-カル ボキサミド</p>	4		17%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 371.31 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 97.4% (保持時間 6.17 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 13.18 (bs, 1H), 8.0 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, <math>J</math> = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 1.17 (d, <math>J</math> = 6.4 Hz, 6H).</p>
<p><i>N</i>-フェニル-2- ((5-(トリフルオ ロメチル)ベン ゾ[d]オキサゾ ール-2-イル)ア ミノ)チアゾール-4-カルボキ サミド</p>	5		9%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 405.92 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.8% (保持時間 6.66 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 13.36 (bs, 1H), 9.99 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71-7.94 (m, 4H), 7.58 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H).</p>

【表 1 2 - 3】

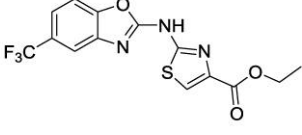
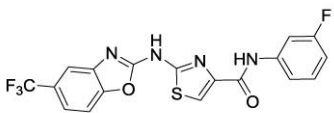
<p><i>N</i>-(チアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	6		17%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 286.23 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.9% (保持時間 5.68 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 13.0 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H).</p>
<p><i>N</i>-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	7		22%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 300.28 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.1% (保持時間 5.92 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.91 (bs, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).</p>

10

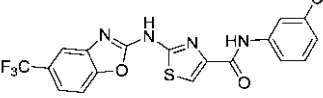
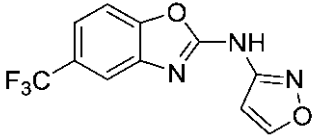
20

30

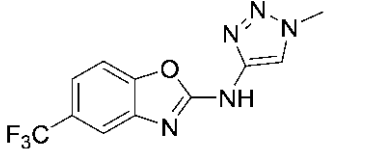
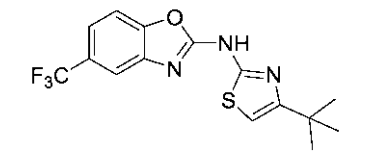
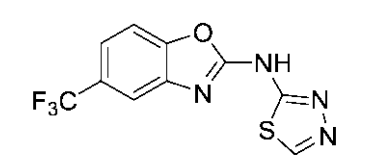
【表 1 2 - 4】

エチル 2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキシレート	8		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 358.27 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.3% (保持時間 6.66 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.57 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, $J$ = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, $J$ = 6.8 Hz, 3H).
N-(3-フルオロフェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	9		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 423.07 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 96.4% (保持時間 6.77 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.22 (bs, 1H), 10.30 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, $J$ = 8.0 Hz, 2H), 7.55- 7.58 (m, 2H), 7.38- 7.44 (m, 1H), 6.94- 6.98 (m, 1H).

【表 1 2 - 5】

<p><i>N</i>-(3-クロロフェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド</p>	10		12%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 439.07 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 95.3 % (保持時間 6.99 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 10.30 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.19 (d, <math>J</math> = 7.6 Hz, 1H).</p>
<p><i>N</i>-(イソオキサゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	11		16%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 270.06 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.5 % (保持時間 5.98 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.02 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.76 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (bs, 1H).</p>

【表 1 2 - 6】

<p><i>N</i>-(1-メチル-1<i>H</i>-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	12		21%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 284.07  [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.7% (保持時間 5.17 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 11.68 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).</p>
<p><i>N</i>-(4-(<i>tert</i>-ブチル)チアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	13		15%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 342.13  [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.8% (保持時間 6.90 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 12.97 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 1.28 (s, 9H).</p>
<p><i>N</i>-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	14		14%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 287.06  [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.6% (保持時間 4.75 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 14.53 (bs, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).</p>

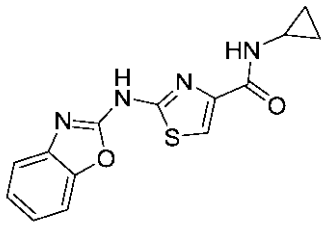
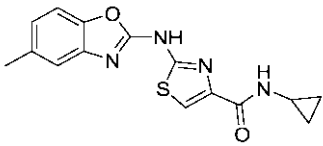
10

20

30

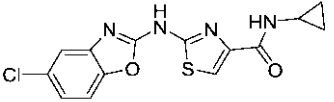
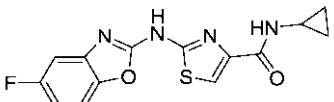
40

【表 1 2 - 7】

2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)-N-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド	15		24%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 301.28 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.9% (保持時間 5.29 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.80 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 1H), 0.71-0.74 (m, 2H), 0.55- 0.61 (m, 2H).
N-シクロプロピル-2-((5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	16		24%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 315.30 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.0% (保持時間 5.12 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.87 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 0.71-0.74 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H).



【表 1 2 - 8】

<p>2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-N-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド</p>	17		23%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 335.27 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.8% (保持時間 5.81 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 13.05 (bs, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.22 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 0.70-0.75 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H).</p>
<p>N-シクロプロピル-2-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド</p>	18		20%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 319.28 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 95.7% (保持時間 4.74 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.91 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.32 (d, <math>J</math> = 7.6 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 0.68-0.75 (m, 2H), 0.55- 0.61 (m, 2H).</p>

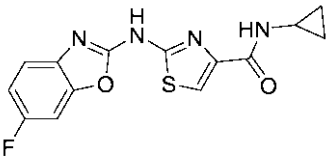
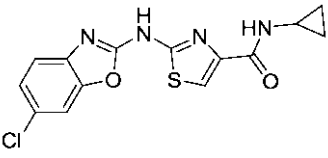
10

20

30

40

【表 1 2 - 9】

<p>N-シクロプロピ ル-2-((6-フルオ ロベンゾ[d]オ キサゾール-2- イル)アミノ)チ アゾール-4-カル ボキサミド</p>	19		27%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 319.29 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.9% (保持時間 4.78 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.71 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.61 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 0.69-0.75 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H).</p>
<p>2-((6-クロロベ ンゾ[d]オキサ ゾール-2-イル) アミノ)-N-シク ロプロピルチア ゾール-4-カル ボキサミド</p>	20		24%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 335.25[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.8% (保持時間 5.83 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.99 (bs, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.73 (bs, 2H), 7.48 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 0.68-0.74 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H).</p>

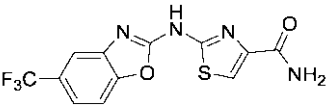
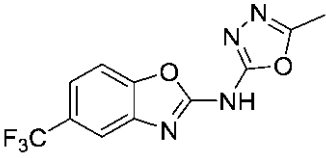
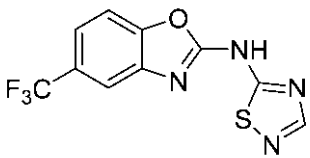
10

20

30

40

【表 12 - 10】

2-((5-(トリフル オロメチル)ベ ンゾ[d]オキサ ゾール-2-イル) アミノ)チアゾ ール-4-カルボ キサミド	21		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 329.35 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 92.4% (保持時間 4.82 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.11 (bs, 1H), 7.58- 7.84 (m, 6H).
N-(5-メチル- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イル) 5-(トリフル オロメチル)ベ ンゾ[d]オキサ ゾール-2-アミ ン	22		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 285.38 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 96.2% (保持時間 4.43 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.67-7.73 (m, 2H), 7.55 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
N-(1,2,4-チアジ アゾール-5-イル) 5-(トリフル オロメチル)ベ ンゾ[d]オキサ ゾール-2-アミ ン	23		11%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 287.21 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 96.8% (保持時間 4.66 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 14.15 (bs, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).

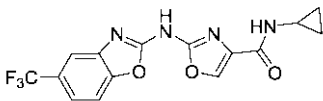
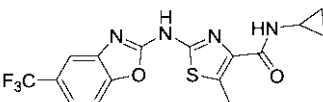
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 1】

<p><i>N</i>-シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド</p>	24		8%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 353.12 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 97.9% (保持時間 5.89 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.55 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 0.74-0.81 (m, 2H), 0.49-0.65 (m, 2H).</p>
<p><i>N</i>-シクロプロピル-5-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド</p>	25		4%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 383.37 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.6% (保持時間 5.75 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.77 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 0.68- 0.77 (m, 2H), 0.55- 0.66 (m, 2H).</p>

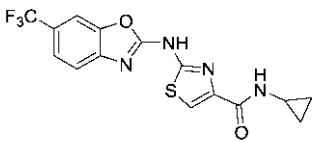
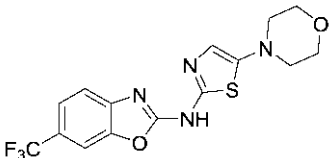
10

20

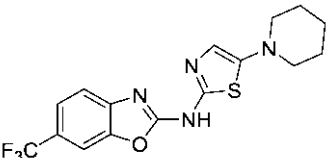
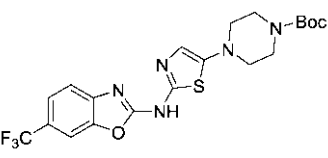
30

40

【表 1 2 - 1 2】

<p><i>N</i>-シクロプロピ ル-2-((6-(トリ フルオロメチ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- イル)アミノ)チ アゾール-4-カ ルボキサミド</p>	26		38%	<p>CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、<i>m/z</i> 369.31[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.4% (保持時間 5.14 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 13.16 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 1H), 0.67-0.76 (m, 2H), 0.57-0.60 (m, 2H).</p>
<p><i>N</i>-(5-モルホリ ノチアゾール- 2-イル)-6-(トリ フルオロメチ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン</p>	27		13%	<p>CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、<i>m/z</i> 371.30 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.1% (保持時間 5.88 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 12.55 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.72 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 4H), 3.00 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 4H).</p>

【表 1 2 - 1 3】

<p><i>N</i>-(5-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	28		10%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 369.40[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.1% (保持時間 6.62 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 7.74 (bs, 1H), 7.47 (bs, 2H), 6.55 (bs, 1H), 2.95-3.01(m, 4H), 1.60-1.63 (m, 4H), 1.48-1.52 (m, 2H).</p>
<p><i>tert</i>-ブチル 4-(2-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート</p>	29		15%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 470.34 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.7% (保持時間 5.78 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.54 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.46 (bs, 4H), 2.98 (bs, 4H), 1.42 (s, 9H).</p>

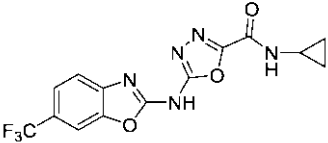
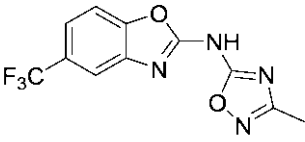
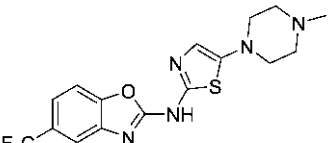
10

20

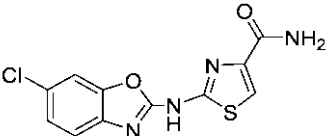
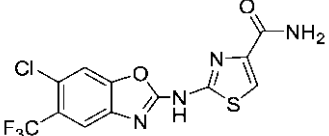
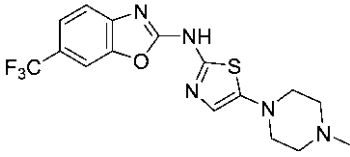
30

【 0 3 2 2 】

【表 1 2 - 1 4】

<p><i>N</i>-シクロプロピル-5-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド</p>	30		41%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 354.28 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.6% (保持時間 4.43 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 8.80 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 0.62-0.70 (m, 4H).</p>
<p><i>N</i>-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	31		4%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 285.25 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.9% (保持時間 4.20 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 7.73-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, <math>J</math> = 8.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).</p>
<p><i>N</i>-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	32		2%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 383.96 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.2 % (保持時間 4.88 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.43 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.02 (bs, 4H), 2.49 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H).</p>

【表 1 2 - 1 5】

2-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	33		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 295.01 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 96.3 % (保持時間 4.75 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.91 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.63-7.77 (m, 3H).
2-((6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	34		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 263.04 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.4 % (保持時間 5.87 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.0 (s, 1H), 7.90 (bs, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).
N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	35		15%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 384.08 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.8 % (保持時間 4.86 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.38 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.02 (bs, 4H), 2.46 (bs, 4H), 2.22 (bs, 3H).

10

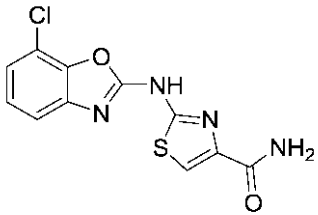
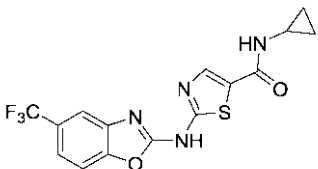
20

30

40



【表 1 2 - 1 6】

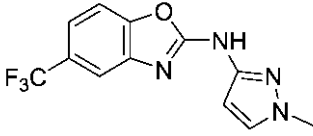
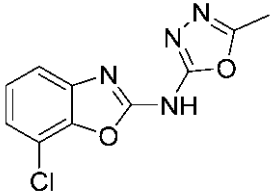
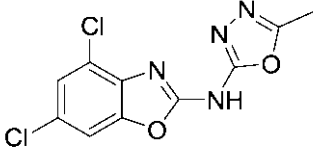
2-((7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	36		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 294.98 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.4% (保持時間 5.31 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.94 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (bs, 2H).
N-シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド	37		15%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 369.33 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.1% (保持時間 4.99 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.22 (bs, 1H), 8.49, (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 2.76- 2.79 (m, 1H), 0.69- 0.73 (m, 2H), 0.53- 0.60 (m, 2H).

10

20

30

【表 1 2 - 1 7】

<p><i>N</i>-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	38		14%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 283.20[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 96.3% (保持時間 5.85 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 11.20 (bs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).</p>
<p>7-クロロ-<i>N</i>-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	39		3%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 251.12 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 97.1 % (保持時間 4.26 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.08 (bs, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)</p>
<p>4,6-ジクロロ-<i>N</i>-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	40		24%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 285.11 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.9 % (保持時間 4.39 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.66 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).</p>

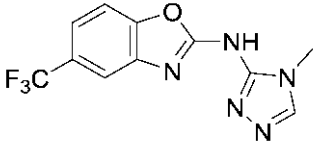
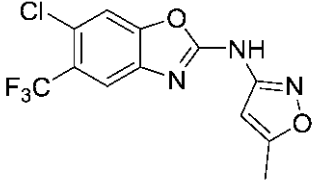
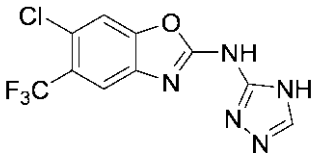
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 8】

<p><i>N</i>-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	41		3%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 284.19[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.4 % (保持時間 5.38 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 8.06 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.50 (d, <math>J</math> = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H).</p>
<p>6-クロロ-<i>N</i>-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	42		49%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 318.31 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.3% (保持時間 6.55); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 12.01 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).</p>
<p>6-クロロ-<i>N</i>-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	43		28%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 304.30 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.4% (保持時間 5.02); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> + <i>d</i>-TFA): <math>\delta</math> 8.72 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).</p>

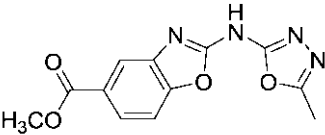
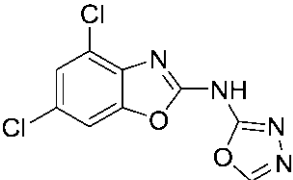
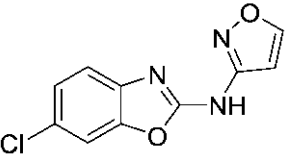
10

20

30

40

【表 1 2 - 1 9】

メチル 2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキシレート	44		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 277.21 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 97.7 % (保持時間 3.81 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.96 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, $J$ = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
4,6-ジクロロ- <i>N</i> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	45		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 270.96 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.7 % (保持時間 3.03 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): δ 8.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).
6-クロロ- <i>N</i> -(イソオキサゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	46		14%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 235.99 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.3% (保持時間 5.78 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.85 (bs, 1H), 8.86 (d, $J$ = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, $J$ = 1.4, Hz, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J$ = 1.4, 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H).

【表 1 2 - 2 0】

6-クロロ-5-フルオロ- <i>N</i> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	47		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 254.99 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.4 % (保持時間 3.97 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.89 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (s, 1H).
5,6-ジフルオロ- <i>N</i> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	48		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 239.05 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.6 % (保持時間 4.59 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.84 (s, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H).

10

20

## 【 0 3 2 9】

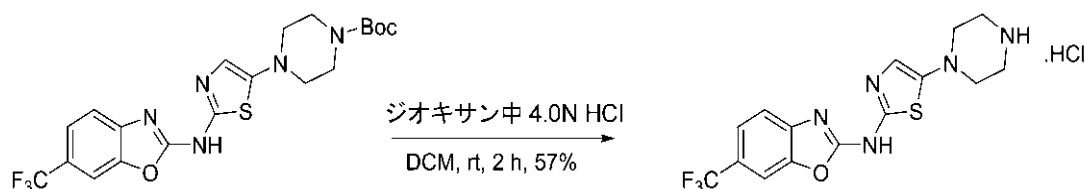
30

## 合成経路 2

*N* - ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) チアゾール - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン塩酸塩 ( 実施例 4 9 )

## 【 0 3 3 0】

## 【 化 5 4】



40

*tert* - ブチル 4 - ( 2 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 200 mg、0.40 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 mL ) 中溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 N HCl ( 4 mL ) を加え、室温で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O ( 10 mL ) で摩砕し、濾過し、真空乾固して、*N* - ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) チアゾール - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン塩酸塩を灰白色固体

50

として得た。収量：90 mg (57%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.18 (bs, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.25 (bs, 8H); C H N O S の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 370.38 [M+H]<sup>+</sup>。

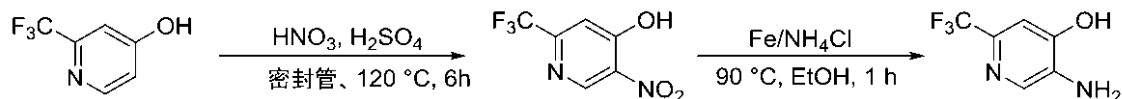
【0331】

中間体 75

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール

【0332】

【化55】



10

【0333】

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール

2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (1.95 g、11.9 mmol) の濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4.8 mL) 中冷却溶液に、密封管中発煙 HNO<sub>3</sub> (12 mL) を滴下添加した。反応混合物を 120 °C で 6 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オールを茶褐色固体として得た。収量：2.2 g (粗製物)；C H N O S の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 209.20 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0334】

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (2.2 g、10.5 mmol) の溶液に、塩化アンモニウム (2.9 g、52.8 mmol)、Fe 粉 (2.9 g、52.8 mmol) および水 (3 mL) を加えた。反応混合物を 90 °C で 1 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オールを茶褐色液体として得た。収量：890 mg (粗製物)；C H N O S の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 179.01 [M+H]<sup>+</sup>。

30

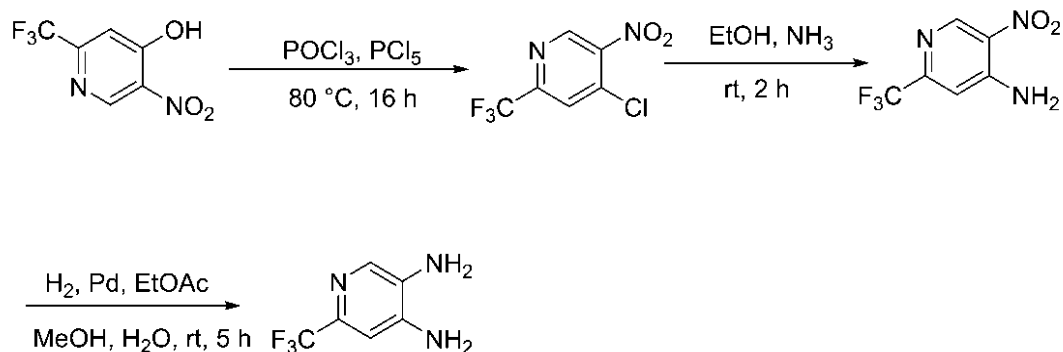
【0335】

中間体 76

6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3,4 - ジアミン

【0336】

【化56】



40

50

## 【0337】

4 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (3.9 g、0.014 mol)、 $\text{PCl}_5$  (4.5 g、0.021 mol) および  $\text{POCl}_3$  (2 mL、0.02 mol) の攪拌溶液を、80 に16時間加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、DCMで希釈し、水 (100 mL)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジンを黄色油状物として得た。収量：3 g (94%)； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  227.34  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

## 【0338】

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン

4 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン (1 g、4.42 mmol) のエタノール (7 mL) 中攪拌溶液に、密封管中  $\text{NH}_3$  ガスを -78 で15分間パージした。反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミンを黄色固体として得た。収量：1 g (粗製物)； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ): 9.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  208.20  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

## 【0339】

6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3, 4 - ジアミン

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン (1 g、4.83 mmol) の  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  (1.5 : 1) 中攪拌溶液に  $\text{Pd}-\text{C}$  を加え、次いで反応混合物を水素雰囲気室温にて5時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄した。メタノール層を真空下で蒸発させて、6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3, 4 - ジアミンを赤色液体として得た。収量：700 mg (81%)； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.69 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.73 (bs, 2H), 5.08 (bs, 2H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  178.03  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

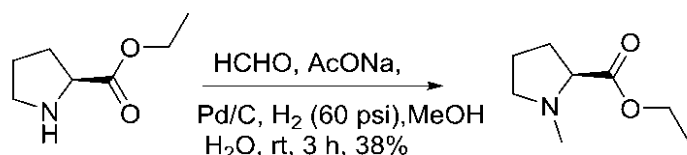
## 【0340】

中間体 77

エチルメチル - L - プロリネート

## 【0341】

## 【化57】



40

エチル L - プロリネート (5 g、3.49 mmol) の  $\text{EtOH}$  (30 mL) 中溶液に、 $\text{Parr}$  反応器中室温で  $\text{AcONa}$  (2.8 g、3.49 mmol)、ホルムアルデヒド ( $\text{H}_2\text{O}$  中 37%、10 mL)、 $\text{Pd}-\text{C}$  (1 g) を加えた。反応混合物を  $\text{H}_2$  雰囲気 (60 psi) 下室温で3時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、 $\text{EtOH}$  (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を 1N  $\text{HCl}$  (100 mL) で酸性化し、 $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) で抽出した。水性層を  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で pH 12 に塩基性化し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 50

50

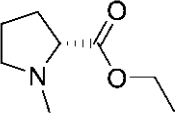
m L) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチルメチル - L - プロリネートを無色油状物として得た。収量: 2.1 g (38%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ): 4.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.61 (bs, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.65-2.15 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  144.20 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

【0342】

エチルメチル - L - プロリネートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0343】

【表13】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
エチルメチル-D-プロリネート	78		37%	$\text{CHNOS}$ の MS (ESI+), $m/z$ 126.21 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 6.80 (bs, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H), 0.90-1.08 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 2H).

10

20

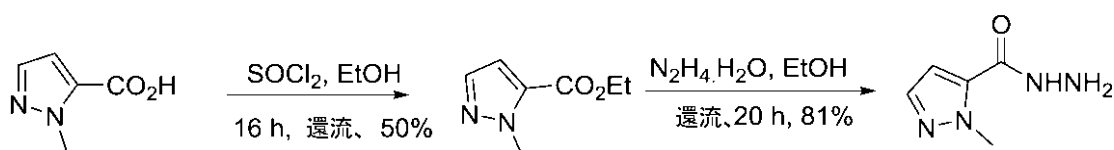
【0344】

中間体 79

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジド

【0345】

【化58】



30

【0346】

エチル 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (5 g, 37.0 mmol) の EtOH (30 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{SOCl}_2$  (4.35 mL, 58.0 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 18 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100 mL) により塩基性化し、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートを淡黄色油状物として得た。収量: 3.0 g (50%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.53 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  155.22 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

40

【0347】

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジド

50



エチル 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート ( 3 g、19.4 mmol ) の EtOH ( 20 mL ) 中溶液に、室温でヒドラジン水和物 ( 10 mL、194 mmol ) を加えた。反応混合物を 90 で 14 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O ( 50 mL ) で摩砕し、真空乾固して、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジドを灰白色固体として得た。収量 : 3 g ( 50 % ) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.74 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.04 (s, 3H); C H N O S の MS ( ESI + )、m / z 141 . 16 [ M + H ]<sup>+</sup>。

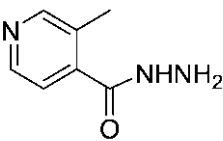
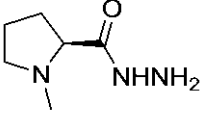
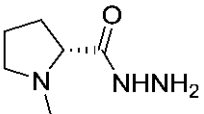
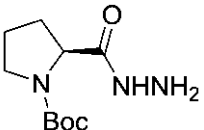
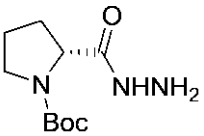
【 0348 】

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボヒドラジドと同様の方法で以下の中間体を調製した。

10

【 0349 】

【表 1 4】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
3-メチルイソニコチノヒドラジド	80		54%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 151.99 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.63 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.53 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H).
(S)-1-メチルピロリジン-2-カルボヒドラジド	81		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 144.22 $[M+H]^+$ . 粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
(R)-1-メチルピロリジン-2-カルボヒドラジド	82		55%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 144.22 $[M+H]^+$ . 粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
tert-ブチル(S)-2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート	83		55%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 230.31 $[M+H]^+$ . 粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
tert-ブチル(R)-2-(ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート	84		50%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 230.31 $[M+H]^+$ . 粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。

10

20

30

40

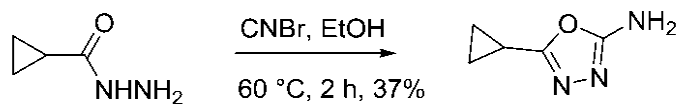
【 0 3 5 0 】

中間体 8 5

5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン

【 0 3 5 1 】

## 【化 5 9】



シクロプロパンカルボヒドラジド (2.0 g、19.9 mmol) の  $\text{EtOH}$  (75 mL) 中溶液に、室温で臭化シアン (4.2 g、39.6 mmol) を加えた。反応混合物を  $60^\circ\text{C}$  で 2 時間加熱した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、 $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100 \text{ mL}$ ) で抽出した。有機物層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{DCM}$  (50 mL) で、続いて  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) で摩砕し、真空乾固して、5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量: 926 mg (37%) ;  $\text{CHNOS}$  の  $\text{MS} (\text{ESI}^+)$ 、 $m/z$  126.21  $[\text{M} + \text{H}]^+$  ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 6.80 (bs, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H), 0.90-1.08 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 2H)

10

## 【0352】

5 - シクロプロピル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【0353】

20

【表 15 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-メチル-1,3,4- オキサジアゾール-2-アミン	86		20%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 100.11 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 6.80 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).
5-クロロベンゾ [d]オキサゾール- 2-アミン	87		78%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 167.18 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.55 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H).
5-イソプロピル- 1,3,4-オキサジア ゾール-2-アミン	88		20%	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 6.83 (s, 2H), 2.91-3.01 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).
オキサゾロ[4,5- c]ピリジン-2-ア ミン	89		46%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 135.95 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).
オキサゾロ[5,4- c]ピリジン-2-ア ミン	90		25%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 163.22 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).
5-(トリフルオロ メチル)ベンゾ[d] オキサゾール-2- アミン	91		32%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 203.0 $[M+H]^+$ .

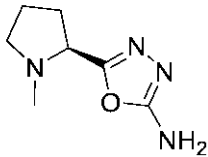
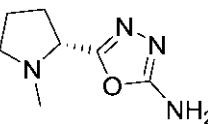
10

20

30

40

【表 15 - 2】

(S)-5-(1-メチル ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサ ジアゾール-2-ア ミン	92		55%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 169.22 $[M+H]^+$ . 粗製物データ は生成物を示した。精製せず に更に進めた。
(R)-5-(1-メチル ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサ ジアゾール-2-ア ミン	93		45%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 169.22 $[M+H]^+$ . 粗製物データ は生成物を示した。精製せず に更に進めた。

10

【 0 3 5 5 】

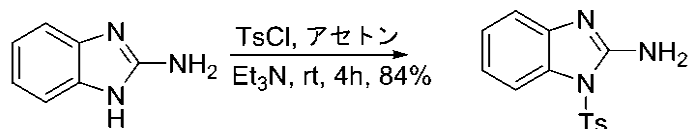
20

中間体 9 4

1 - トシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミン

【 0 3 5 6 】

【 化 6 0 】



30

1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミン ( 5 g 、 37.5 mmol ) のアセトン ( 50 mL ) 中溶液に、アセトン ( 25 mL ) 中のトリエチルアミン ( 15.8 mmol 、 112.7 mmol ) および TsCl ( 8.5 g 、 45.1 mmol ) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) に加え、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機物層をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を DCM ( 100 mL ) で摩砕し、真空乾固して、1 - トシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンを茶褐色固体として得た。収量 : 9 g ( 84% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 10.14 ( bs, 1H ), 7.93 ( d, J = 8.3 Hz, 2H ), 7.66 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 7.45 ( d, J = 8.3 Hz, 2H ), 7.30 ( bs, 2H ), 7.09-7.15 ( m, 2H ), 6.99-7.06 ( m, 1H ), 2.35 ( s, 3H ); CHNOS の MS ( ESI+ ) 、  $m/z$  288.09  $[M+H]^+$  。

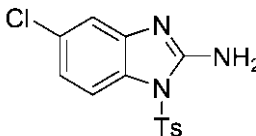
40

【 0 3 5 7 】

1 - トシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 3 5 8 】

【表 16】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-クロロ-1-トシル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン	95		61%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 322.29 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.89-7.97 (m, 2H) 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.12-7.27 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

10

【0359】

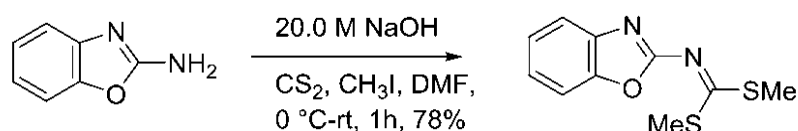
中間体 96

ジメチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルボンイミドジチオエート

20

【0360】

【化 61】



ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン (5.0 g、37.3 mmol) の DMF (50 mL) 中懸濁液に、0 で 20.0 M NaOH (1.86 mL、37.3 mmol) を加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、CS<sub>2</sub> (6.32 mL、93.2 mmol) を 0 で滴下添加し、反応混合物を 0 で 10 分間更に攪拌した。追加の 20.0 M NaOH (1.86 mL、37.3 mmol) を 0 で加え、反応混合物を 0 で 10 分間再度攪拌した。最後に、CH<sub>3</sub>I (5.84 mL、93.2 mmol) を 0 で滴下添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物を氷水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、沈殿した固体を濾過し、水 (50 mL) 続いてヘキサン (30 mL) で洗浄し、減圧乾固して、ジメチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルボンイミドジチオエートを灰白色固体として得た。収量: 6.92 g (78%)。CHNOS の MS (ESI+),  $m/z$  239.03  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.64 (bs, 2H), 7.32 (bs, 2H), 2.67 (bs, 6H)。

30

40

【0361】

ジメチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルボンイミドジチオエートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0362】

【表 17 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
ジメチル(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	97		43%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 204.21 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 2.62 (bs, 6H), 2.44 (s, 3H).
ジメチル(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	98		50%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 273.13 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 2.67 (s, 6H).
ジメチル(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	99		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 230.19 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 2.56-2.80 (bs, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 2H), 0.90-1.07 (m, 2H).
エチル 5-((ビス(メチルチオ)メチレン)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	100		25%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 262.21 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 4.40 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.31 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H).
ジメチル(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	101		13%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 306.91 [M+H] <sup>+</sup> .

【表 17 - 2】

ジメチル(1-トシル -1H-ベンゾ[d]イミ ダゾール-2-イル) カルボンイミドジ チオエート	102		35%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 280.97[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.55-7.69 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).
ジメチル(5-クロロ -1-トシル-1H-ベン ゾ[d]イミダゾール -2-イル)カルボン イミドジチオエー ト	103		10%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 426.12[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

10

20

## 【0364】

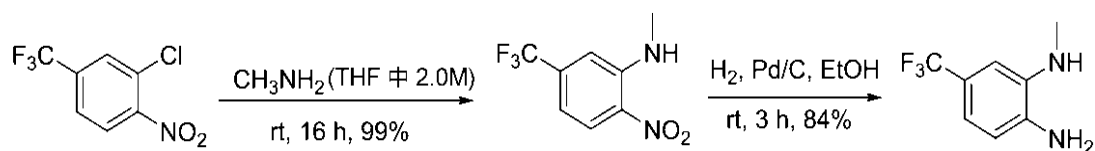
中間体 104

N<sup>1</sup>-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

## 【0365】

30

## 【化62】



## 【0366】

N-メチル-2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン

2-クロロ-1-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (3 g、13.3 mmol) およびメチルアミン (THF 中 2 M) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、N-メチル-2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを黄色固体として得た。収量: 2.9 g (99%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H); CHNOS の MS (ESI+),  $m/z$  221.2 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0367】

N<sup>1</sup>-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

50



N - メチル - 2 - ニトロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) アニリン ( 1 . 5 g 、 6 . 3 1 mmol ) の EtOH ( 20 mL ) 中撹拌溶液に、室温で 10 % Pd / C ( 700 mg ) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> 雰囲気 ( 1 atm ) 下室温で 5 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物をセライトベッドに通して濾過し、EtOH ( 50 mL ) で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させて、N<sup>1</sup> - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを茶褐色液体として得た。収量 : 1 . 1 g ( 84 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 6.73 ( d, J = 7.7 Hz, 1H ), 6.59 ( d, J = 7.7 Hz, 1H ), 6.50 ( s, 1H ), 5.14 ( bs, 2H ), 4.97 ( d, J = 4.5 Hz, 1H ), 2.74 ( d, J = 4.5 Hz, 3H ); CHNOS の MS ( ESI + ) 、 m / z 191 . 17 [ M + H ]<sup>+</sup>。

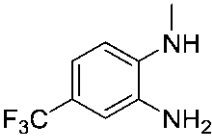
【 0368 】

10

1 N<sup>1</sup> - メチル - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0369 】

【 表 18 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N <sup>1</sup> -メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン	105		97%	CHNOS の MS (ESI+), m/z 190.64 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.86 (bs, 2H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

20

【 0370 】

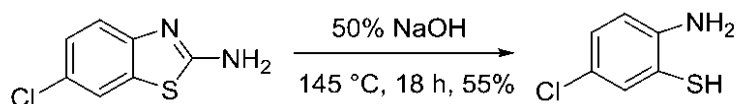
30

中間体 106

2 - アミノ - 5 - クロロベンゼンチオール

【 0371 】

【 化 63 】



6 - クロロベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - アミン ( 8 g 、 43 . 4 mmol ) の 50 % NaOH 水溶液 ( 120 mL ) 中混合物を、145 で 18 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) で希釈し、濾過した。濾液を 0 に冷却し、pH を氷酢酸で 6 ~ 7 に調節した。混合物を Et<sub>2</sub>O ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物を茶褐色液体として二量体 ( 2 , 2' - ジスルファンジイルビス ( 4 - クロロアニリン ) ) として得た。CHNOS の MS ( ESI - ) 、 m / z 315 . 11 [ M - H ]<sup>+</sup>。

40

【 0372 】

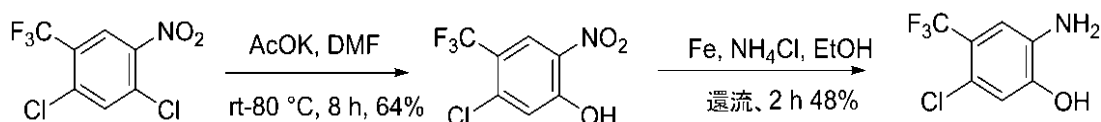
中間体 107

2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェノール

50

【 0 3 7 3 】

【 化 6 4 】



【 0 3 7 4 】

5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノール

10

1, 5 - ジクロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (5 g、19.2 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液に、室温で酢酸カリウム (4.2 g、42.4 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 3 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、1 N HCl でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 5 % EtOAc で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノールを灰白色固体として得た。収量 : 3 g (64 %) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.36 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H); CHNOS の MS (ESI<sup>-</sup>)、m/z 240.11 [M - H]<sup>+</sup>。

20

【 0 3 7 5 】

2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノール

5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノール (500 mg、2.1 mmol) の EtOH (5 mL) および H<sub>2</sub>O (5 mL) 中混合物に、室温で Fe 粉 (576 mg、10.5 mmol) および塩化アンモニウム (553 mg、10.5 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、セライトパッドに通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣を H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノールを無色液体として得た。収量 : 210 mg (48 %) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.02 (s, 1H), 6.83 (s, 1H) ; CHNOS の MS (ESI<sup>-</sup>)、m/z 210.13 [M - H]<sup>+</sup>。

30

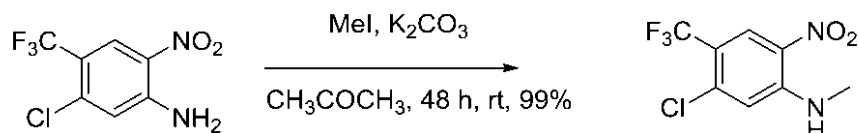
【 0 3 7 6 】

中間体 108

5 - クロロ - N - メチル - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン

【 0 3 7 7 】

【 化 6 5 】



40

5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン (2 g、8.31 mmol) のアセトン (50 mL) 中溶液に、室温で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.45 g、24.94 mmol) および MeI (11.8 g、83.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 48 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - クロロ - N - メチル - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) アニリンを黄色固体として得た。収量 :

50

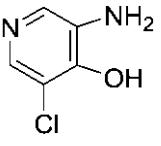
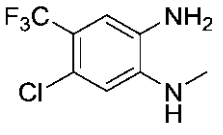
2 g ( 9 5 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 8.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.01 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H); CHNOS の MS (ESI $^-$ )、 $m/z$  253.13 [M-H] $^+$ 。

【0378】

2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0379】

【表19】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
3-アミノ-5-クロロ ピリジン-4-オール	109		粗製物を使用	CHNOS の MS (ESI $^+$ )、 $m/z$ 145.06 [M+H] $^+$ .
5-クロロ-N $^1$ -メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン	110		52%	CHNOS の MS (ESI $^+$ )、 $m/z$ 225.01 [M+H] $^+$ .

10

20

【0380】

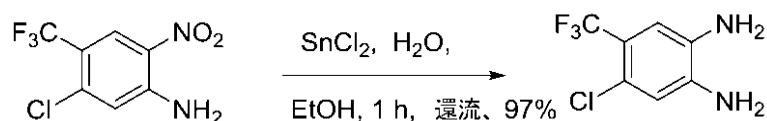
中間体 111

4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

【0381】

【化66】

30



5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)アニリン (2 g、8.31 mmol) の EtOH : H<sub>2</sub>O (5 : 1、10 mL) 中溶液に、室温で SnCl<sub>2</sub> (4.73 g、24.9 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 3 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを黄色半固体として得た。収量 : 1.7 g (97%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.68-5.08 (bs, 4H), CHNOS の MS (ESI $^-$ )、 $m/z$  209.15 [M-H] $^+$ 。

40

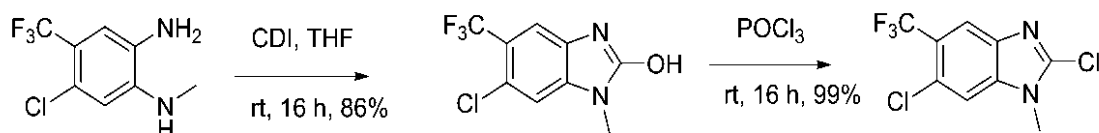
【0382】

中間体 112

2 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール

【0383】

## 【化 6 7】



## 【 0 3 8 4 】

6 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - オール

5 - クロロ - N<sup>1</sup> - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 1 g、4 . 4 5 m m o l ) の T H F ( 5 0 m L ) 中溶液に、室温で C D I ( 3 . 6 1 g、2 2 . 3 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応物を H<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - オールを茶褐色固体として得た。収量 : 9 0 0 m g ( 8 6 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 11.31 ( b s , 1 H ) , 7.51 ( s , 1 H ) , 7.27 ( s , 1 H ) , 3.31 ( s , 3 H ) ; C H N O S の M S ( E S I - ) 、 m / z 2 4 9 . 1 5 [ M - H ]<sup>+</sup>。

10

20

## 【 0 3 8 5 】

2 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール

6 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - オール ( 5 0 0 m g、2 . 0 m m o l ) の P O C l<sub>3</sub> ( 2 0 m L ) 中溶液を、8 0 ° で 1 6 時間加熱した。T L C は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を氷冷水 ( 5 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾールを得た。収量 : 5 0 0 m g ( 9 3 % ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 6 9 . 0 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 3 8 6 】

6 - クロロ - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - オールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【 0 3 8 7 】

## 【表 2 0】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オール	113		20%	CHNOS の MS (ESI-)、 m/z 235.14 [M-H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 11.22 ( b s , 1 H ) , 11.10 ( b s , 1 H ) , 7.24 ( s , 1 H ) , 7.18 ( s , 1 H ) .

40

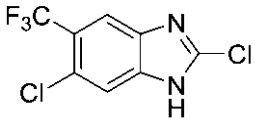
50

## 【 0 3 8 8 】

2, 6 - ジクロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【 0 3 8 9 】

## 【表 2 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2,6-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール	114		66%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 253.13 [M-H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.98 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

10

## 【 0 3 9 0 】

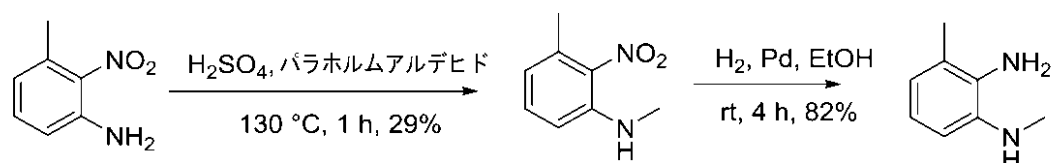
20

中間体 1 1 5

N<sup>1</sup>, 3 - ジメチルベンゼン - 1, 2 - ジアミン

## 【 0 3 9 1 】

## 【化 6 8】



30

## 【 0 3 9 2 】

N, 3 - ジメチル - 2 - ニトロアニリン

3 - メチル - 2 - ニトロアニリン ( 5 0 0 m g 、 3 . 2 8 m m o l ) の H<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ( 2 m L ) 中溶液に、室温でパラホルムアルデヒド ( 4 0 0 m g 、 1 3 . 3 m m o l ) をゆっくり加えた。反応混合物を 8 0 で 1 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応物を H<sub>2</sub> O ( 5 0 m L ) に注ぎ入れ、E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 2 % E t O A c で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、N, 3 - ジメチル - 2 - ニトロアニリンを黄色固体として得た。収量 : 1 6 0 m g ( 2 9 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO- $d_6$ ): 7.21-7.29 ( m , 1 H ) , 6.67 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 6.54 ( d , J = 8.4 H z , 1 H ) , 2.93 ( s , 1 H ) , 2.48 ( s , 2 H ) .

40

## 【 0 3 9 3 】

N<sup>1</sup>, 3 - ジメチルベンゼン - 1, 2 - ジアミン

N, 3 - ジメチル - 2 - ニトロアニリン ( 1 6 0 m g 、 0 . 9 6 m m o l ) の M e O H ( 1 0 m L ) 中溶液に、1 0 % P d - C ( 1 6 0 m g ) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> 風船雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示し、セライトベッドに通して濾過し、M e O H ( 5 0 m L ) で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させて、N<sup>1</sup>, 3 - ジメチルベンゼン - 1, 2 - ジアミンを赤色液体として得た。収量 : 1 0 0 m g (

50

8.2%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ): 6.70-6.81 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.21 (s, 3H);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+),  $m/z$  137.01 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

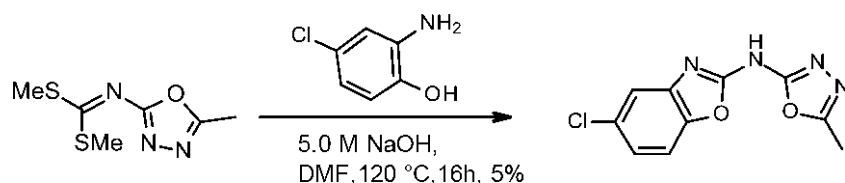
【0394】

合成経路 3

5 - クロロ - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 50 )

【0395】

【化69】



10

【0396】

5 - クロロ - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン

2 - アミノ - 4 - クロロフェノール ( 500 mg、3.49 mmol ) の DMF ( 10 mL ) 中溶液に、室温で 5.0 N NaOH 溶液 ( 1.4 mL、6.96 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、ジメチル ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) カルボンイミドジチオエート ( 708 mg、3.49 mmol ) を室温でこれに加えた。反応混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 ( 50 mL ) 中に注ぎ入れ、1.0 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化し、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機物を氷冷水 ( 2 × 50 mL )、ブライン ( 100 mL ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を DCM ( 5.0 mL ) で、続いて  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 10 mL ) で摩砕し、減圧乾固して、5 - クロロ - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。

収量 : 43 mg ( 5% );  $\text{CHNOS}$  の MS ( ESI+ )、 $m/z$  250.98 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; LC 純度 99.4% ( 保持時間 5.41 分 );  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ): 12.40 (bs, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

20

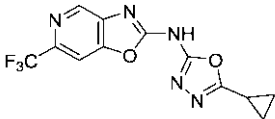
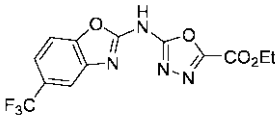
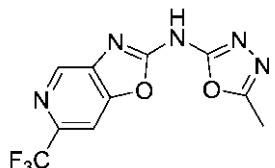
30

【0397】

合成経路 3 を使用し 5 - クロロ - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の実施例を調製した。

【0398】

【表 2 2 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	51		13%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 312.26 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96.9% (保持時間 5.77 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.44 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.01 (bs, 1H), 0.98 (bs, 2H), 0.87 (bs, 2H).
エチル 5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	52		24%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 343.30 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.42% (保持時間 1.79 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	53		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 286.09 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96.6% (保持時間 5.11 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

10

20

30

40

【表 2 2 - 2】

6-フルオロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	54		13%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 235.05 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.2% (保持時間 4.02 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.53 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 2.41 (s, 3H).
エチル 5-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	55		31%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 356.15 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.0% (保持時間 5.91 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.29 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 4.38 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.34 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H).
エチル 5-((5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	56		57%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 342.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.2% (保持時間 5.36 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.50 (bs, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 4.38 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H).

10

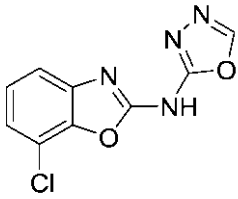
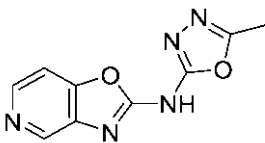
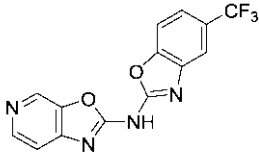
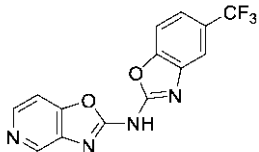
20

30

40



【表 2 2 - 3】

7-クロロ- <i>N</i> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	57		35%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 237.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99% (保持時間 3.88 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.86 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H).
<i>N</i> -(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5- <i>c</i> ]ピリジン-2-アミン	58		17%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 218.14 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.4% (保持時間 5.51 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.87 (s, 1H), 8.57 (d, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 7.91 d, $J$ = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).
<i>N</i> -(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[5,4- <i>c</i> ]ピリジン-2-アミン	59		27%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 321.24 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96.2% (保持時間 4.80 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42-7.74 (m, 2H), 7.20-7.42 (m, 2H).
<i>N</i> -(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5- <i>c</i> ]ピリジン-2-アミン	60		47%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 321.12 $[M+H]^+$ ; LC 純度 94.4%; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.42 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 2H).

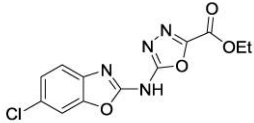
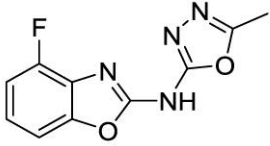
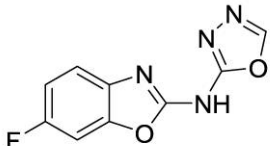
10

20

30

40

【表 2 2 - 4】

エチル 5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	61		28%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 309.17 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 93% (保持時間 1.61 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (q, $J$ = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (t, $J$ = 6.9 Hz, 3H).
4-フルオロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	62		8%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 235.20 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.2% (保持時間 3.53 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.52 (s, 1H), 6.98 (d, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).
6-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	63		9%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 221.02 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.8 % (保持時間 3.38); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.39 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.58 (dd, $J$ = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 1H).

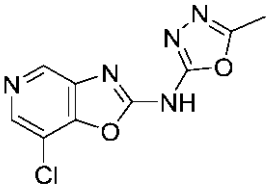
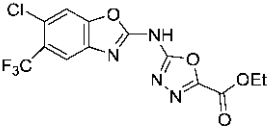
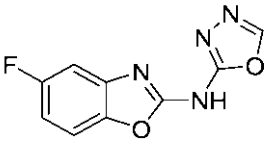
10

20

30

40

【表 2 2 - 5】

7-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	64		17%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 252.22 $[M+H]^+$ ; LC 純度 95.2 % (保持時間 4.25); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).
エチル 5-((6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	65		34%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 377.14 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96%; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H).
5-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	66		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 221.02 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.2 % (保持時間 4.47); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.68 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.47-7.62 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H).

10

20

30

40

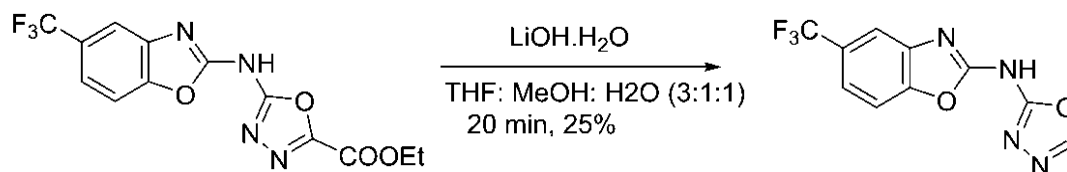
## 【 0 4 0 3 】

合成経路 4

N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 6 7 )

## 【 0 4 0 4 】

## 【化 7 0】



エチル 5 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 1 0 0 m g 、 2 . 9 m m o l ) の THF : MeOH :  $\text{H}_2\text{O}$  ( 3 : 1 : 1 、 5 . 0 m L ) 中 攪拌 溶 液 に 、 室 温 で  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 2 5 m g 、 0 . 5 8 m m o l ) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 2 0 分 間 攪 拌 し た 。 T L C は 反 応 が 完 結 し て い る こ と を 示 し た 。 反 応 混 合 物 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 1 N  $\text{HCl}$  に よ り  $\text{pH} = 2$  に 酸 性 化 し た 。 沈 殿 し た 固 体 を 濾 過 し 、  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 5 m L ) で 摩 砕 し 、 真 空 乾 固 し て 、 N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 2 0 m g ( 2 5 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 8.87 ( s , 1H ) , 7.66 - 7.82 ( m , 2H ) , 7.61 ( d ,  $J = 7.8$  Hz , 1H ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、  $m/z$  2 7 1 . 0 4 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

10

## 【 0 4 0 5】

20

合成経路 4 に従い N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の実施例を調製した。

## 【 0 4 0 6】

【表 2 3】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	68		31%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 270.07 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97% (保持時間 5.06 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.18 (bs, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H).
N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	69		50%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 284.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.7% (保持時間 5.62 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.09 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 3.59 (s, 3H).

10

20

30

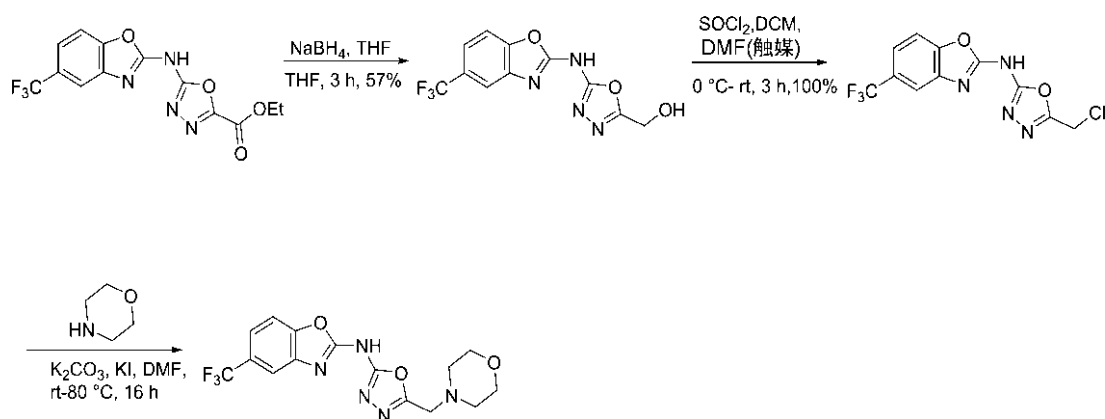
## 【0407】

合成経路 5

N - ( 5 - ( モルホリノメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 7 0 )

## 【0408】

## 【化 7 1】



40

50

## 【0409】

(5 - ((5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタノール

エチル 5 - ((5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート (2 g、5.84 mmol) の攪拌溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下 0 ° で水素化ホウ素ナトリウム (700 mg、17.5 mmol) を少しずつ加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc 中 5% MeOH (100 mL) に溶解し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (100 mL) で洗浄した。水性層を EtOAc 中 5% MeOH (3 × 50 mL) で抽出した。有機物層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O (50 mL) で摩砕して、(5 - ((5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタノールを灰白色固体として得た。収量: 1 g (57%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H); CHNOS の MS (ESI +), m/z 301.23 [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0410】

N - (5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミン

20

(5 - ((5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタノール (400 mg、13.3 mmol) の DCM (20 mL) 中攪拌懸濁液に、0 ° で DMF (触媒) および SOCl<sub>2</sub> (2.0 mL) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を N<sub>2</sub> 雰囲気下蒸発させて、N - (5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミンを灰白色粘稠性固体として得た。収量: 400 mg (粗製物)。残渣を次のステップにそのまま使用した。

## 【0411】

N - (5 - (モルホリノメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミン

30

上記ステップから得られた N - (5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミン (400 mg) の DMF (5 mL) 中混合物に、N<sub>2</sub> 雰囲気下室温で K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.85 g、13.3 mmol)、KI (110 mg、0.66 mmol) およびモルホリン (0.2 mL、1.5 mmol) を加えた。反応混合物を 80 ° で 8 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を H<sub>2</sub>O (25 mL) で希釈し、CHCl<sub>3</sub> 中 10% IPA (3 × 25 mL) で抽出した。有機物層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC により精製して、N - (5 - (モルホリノメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量: 150 mg (32%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.65 (bs, 4H), 2.98 (bs, 4H); CHNOS の MS (ESI +), m/z 370.23 [M + H]<sup>+</sup>。

40

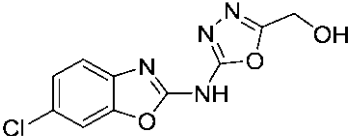
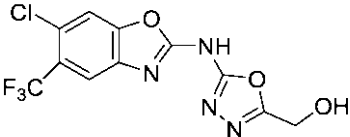
## 【0412】

(5 - ((5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メタノールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【0413】

50

【表 2 4】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
(5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール	116		58%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 267.19 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H).
(5-((6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メタノール	117		63%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 335.02 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.59 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H).

10

20

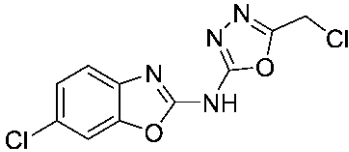
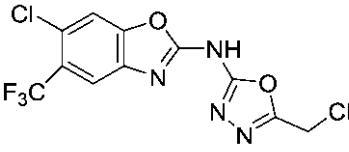
## 【0414】

(N-(5-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

30

## 【0415】

【表 2 5】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-クロロ-N-(5-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	118		粗製物 を使用	データは記録されていない。
6-クロロ-N-(5-(クロロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	119		粗製物 を使用	データは記録されていない。

10

20

30

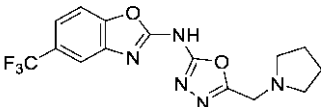
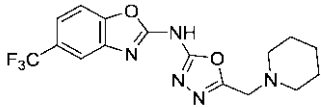
## 【0416】

合成経路5に従いN-(5-(モルホリノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミンと同様の方法で以下の実施例を調製した。

## 【0417】



【表 2 6 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	71		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 354.25 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.2% (保持時間 4.76 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.35 (bs, 4H), 1.96 (bs, 4H).
N-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	72		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 368.0 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98% (保持時間 4.61 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.22 (bs, 4H), 1.74 (bs, 4H), 1.51 (bs, 2H).

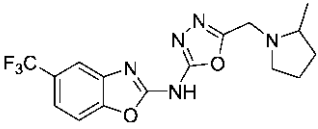
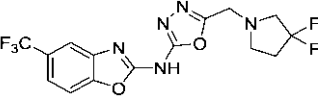
10

20

30

40

【表 2 6 - 2】

<p>N-(5-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	73		2%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 368.32  <math>[M+H]^+</math>; LC 純度 99.5% (保持時間 4.61 分); <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>+D<sub>2</sub>O): <math>\delta</math> 7.77 (d, <math>J</math> = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, <math>J</math> = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (d, <math>J</math> = 15.0Hz, 1H), 4.54 (d, <math>J</math> = 15.0Hz, 1H), 3.58 (bs, 2H), 3.29 (bs, 1H), 2.20 (bs, 1H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.63 (bs, 1H), 1.34 (d, <math>J</math> = 6.5, 3H).</p>
<p>N-(5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	74		3%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 390.28  <math>[M+H]^+</math>; LC 純度 98.9% (保持時間 4.74 分); <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 7.69-7.76 (m, 2H), 7.61 (d, <math>J</math> = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.05-3.13 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 2H).</p>

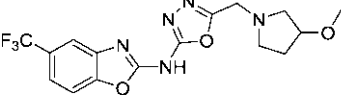
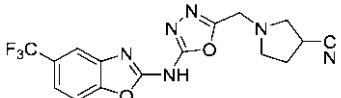
10

20

30

40

【表 2 6 - 3】

<p><i>N</i>-(5-((3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	75		3%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 384.23 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 91.7% (保持時間 4.28 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): <math>\delta</math> 7.70 (d, <math>J</math> = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.65 (d, <math>J</math> = 8.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.40-3.58 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.09 (bs, 1H).</p>
<p>1-((5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボニトリル</p>	76		3%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 379.22 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 95.8% (保持時間 4.39 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 7.74 (d, <math>J</math> = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, <math>J</math> = 8.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.41 (bs, 1H), 2.70-3.20 (m, 4H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H).</p>

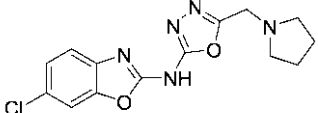
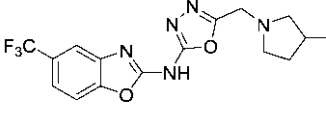
10

20

30

40

【表 2 6 - 4】

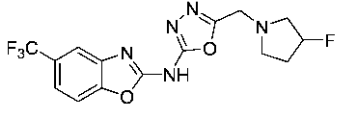
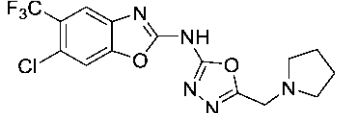
<p>6-クロロ-<i>N</i>- (5-(ピロリジ ン-1-イルメチ ル)-1,3,4-オキ サジアゾール -2-イル)ベン ゾ[d]オキサゾ ール-2-アミン</p>	77		2%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 320.20 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.7% (保持時間 4.18 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 7.67 (d, <math>J</math> = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <math>J</math> = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, <math>J</math> = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.61 (bs, 4H), 1.73 (bs, 4H).</p>
<p><i>N</i>-(5-((3-メチ ルピロリジン -1-イル)メチ ル)-1,3,4-オキ サジアゾール -2-イル)-5-(ト リフルオロメ チル)ベンゾ [d]オキサゾ ール-2-アミン</p>	78		2%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 368.0[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 97.3% (保持時間 5.90 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): <math>\delta</math> 7.60- 7.71 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 3.50-3.80 (m, 3H), 3.06 (bs, 1H), 2.54 (bs, 1H), 2.30 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.16 (s, 3H).</p>

10

20

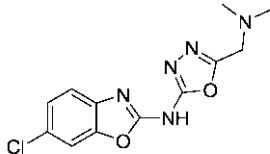
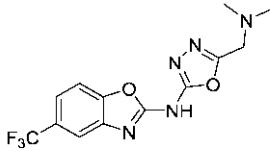
30

【表 2 6 - 5】

<p><i>N</i>-(5-((3-フル オロピロリジ ン-1-イル)メ チル)-1,3,4-オ キサジアゾー ル-2-イル)-5- (トリフルオ ロメチル)ベン ゾ[d]オキサ ゾール-2-アミ ン</p>	79		4%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 372.36 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.1% (保持時間 4.45 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> + <i>d</i>TFA): <math>\delta</math> 7.72 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 0.5H), 5.42 (s, 0.5H), 4.83 (s, 2H), 3.48-4.01 (m, 4H), 2.26 (bs, 2H).</p>
<p>6-クロロ-<i>N</i>- (5-(ピロリジ ン-1-イルメチ ル)-1,3,4-オキ サジアゾール -2-イル)-5-(ト リフルオロメ チル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン</p>	80		21%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 388.2 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 97.7% (保持時間 2.70); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): <math>\delta</math> 10.99 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.38 (bs, 4H), 1.97 (bs, 4H).</p>

【 0 4 2 2 】

【表 2 6 - 6】

6-クロロ-N-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	81		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 294.25 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.8% (保持時間 4.06); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.77 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, $J$ = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (s, 6H).	10
N-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	82		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 328.14 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.2% (保持時間 4.62); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.76 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.84 (s, 6H).	20 30

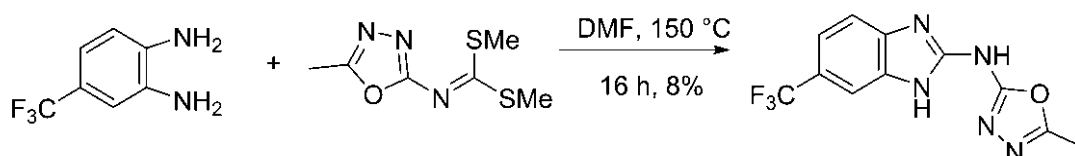
## 【0423】

## 合成経路 6

5-メチル-N-(6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (実施例 83)

## 【0424】

## 【化 7 2】



4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン (500 mg、2.84 mmol) およびジメチル(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボ

10

20

30

40

50

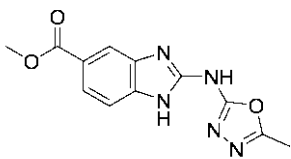
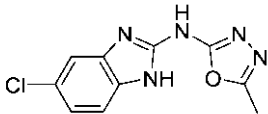
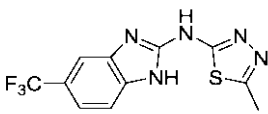
ンイミドジチオエート ( 576 mg、2.84 mmol ) の DMF ( 5 mL ) 中反応混合物を、150 で16時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 ( 50 mL ) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を濾過し、H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) で洗浄し、Et<sub>2</sub>O ( 25 mL ) で摩砕し、減圧乾固して、5 - メチル - N - ( 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 62 mg ( 8.0 % ) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.1 (bs, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (bs, 2H), 2.38 (s, 3H); CHNOS の MS (ESI+)、m/z 284.11 [M+H]<sup>+</sup>。

【0425】

合成経路6に従い5 - メチル - N - ( 6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の実施例を調製した。

【0426】

【表 27 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
メチル 2-((5- メチル-1,3,4- オキサジアゾ ール-2-イル) アミノ)-1H-ベン ゾ[d]イミダ ゾール-5-カル ボキシレート	84		24%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 274.10 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.2% (保持時間 4.29 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.5 (bs, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
N-(5-クロロ- 1H-ベンゾ[d] イミダゾール -2-イル)-5-メ チル-1,3,4-オ キサジアゾー ール-2-アミン	85		26%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 250.02 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.4% (保持時間 4.58 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.90 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).
5-メチル-N- (5-(トリフル オロメチル)- 1H-ベンゾ[d] イミダゾール -2-イル)- 1,3,4-チアジ アゾール-2-ア ミン	86		18%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 300.10 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.2% (保持時間 5.10 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.05 (bs, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

10

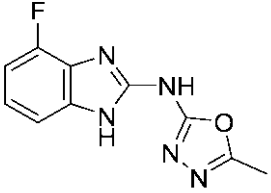
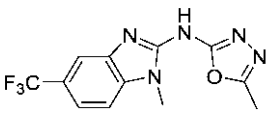
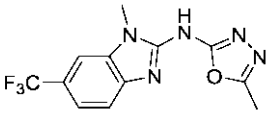
20

30

40



【表 2 7 - 2】

N-(4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	87		10%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 234.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.7% (保持時間 4.09 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.50 (bs, 2H), 7.31 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.96-7.12 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).
5-メチル-N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	88		16%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 298.08 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.8% (保持時間 5.46 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.01 (bs, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
5-メチル-N-(1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	89		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 298.12 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98% (保持時間 5.45 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) Hz, 1H).

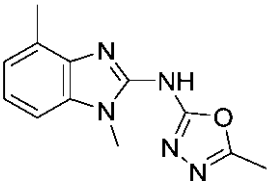
10

20

30

40

【表 27 - 3】

N-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	90		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 244.15[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.2% (保持時間 4.86 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.25 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
--------------------------------------------------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------	----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

【0429】

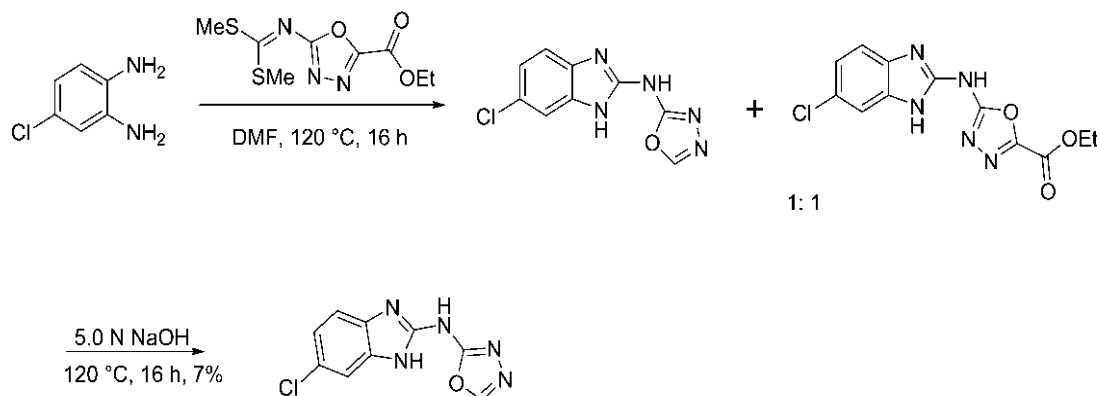
合成経路 7

N - ( 6 - クロロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン ( 実施例 9 1 )

【0430】

【化 7 3】

20



30

4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 5 0 0 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) およびジメチル ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) カルボンイミドジチオエート ( 5 7 6 m g 、 2 . 8 4 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中反応混合物を、120 で16時間撹拌した。TLCは出発物が完全に消費されていることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 ( 5 0 m L ) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を濾過し、H<sub>2</sub>O ( 3 0 m L ) で洗浄し、乾燥して、N - ( 6 - クロロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンおよびエチル 5 - ( ( 6 - クロロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート の 1 : 1 比での混合物を茶褐色固体として得た。この D M F ( 5 m L ) 中の残渣に 5 N NaOH 溶液 ( 5 m L ) を加えた。得られた反応混合物を 120 で16時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。水性層を 1 N HCl 溶液で pH 1 に酸性化し、EtOAc ( 3 × 2 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM 中 5 % MeOH で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、N - ( 6 - クロロ - 1 H - ベンゾ

40

50

[ d ] イミダゾール - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンを茶褐色固体として得た。収量 : 6 0 m g ( 7 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 12.70 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), ;  $\text{CHNOS}$  の MS ( ESI + ) 、  $m/z$  231 . 66 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

【 0 4 3 1 】

合成経路 7 に従い N - ( 6 - クロロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の実施例を調製した。

【 0 4 3 2 】

【 表 2 8 】

10

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ $^1\text{H}$ NMR および LCMS
N-(6-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	92		7%	$\text{CHNOS}$ の MS (ESI+), $m/z$ 250.03 [M+H] $^+$ ; LC 純度 98.5 % (保持時間 4.29 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 12.26 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

20

30

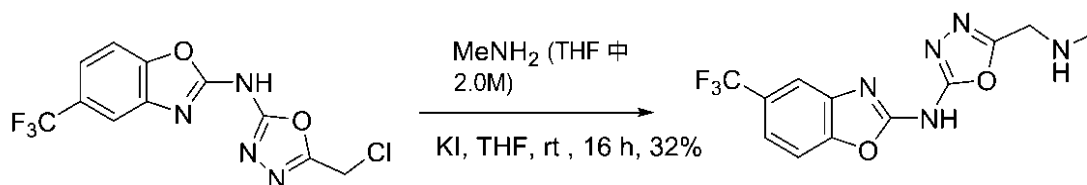
【 0 4 3 3 】

合成経路 8

N - ( 5 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 9 3 )

【 0 4 3 4 】

【 化 7 4 】



40

N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 2 5 0 m g 、 0 . 7 8 6 m m o l ) のメチルアミン ( T H F 中 2 M 、 2 5 m L ) 中溶液に、室温で 1 6 時間 K I ( 2 6 1 m g 、 1 . 5 7 m m o l ) を加えた。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣を分取により精製して、N - ( 5 - ( ( メチルアミノ ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 9 5 m g ( 3 2

50

%); CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  314.21 [M+H]<sup>+</sup>; LC純度99.6% (保持時間4.03); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

【0435】

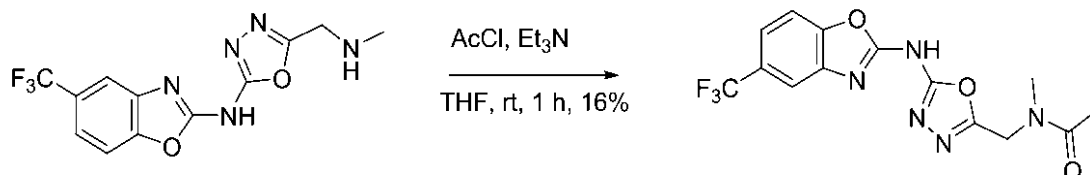
合成経路9

N-メチル-N-((5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)アセトアミド (実施例94)

【0436】

【化75】

10



N-((5-((メチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン (75 mg, 0.239 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、0 で Et<sub>3</sub>N (0.1 mL, 0.718 mmol) を、続いて THF 中塩化アセチル (21 mg, 0.264 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。粗製の残渣を分取 HPLC により精製して、N-メチル-N-((5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)アセトアミドを灰白色固体として得た。収量: 14 mg (16%); CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  356.23 [M+H]<sup>+</sup>; LC純度94.3% (保持時間5.29); <sup>1</sup>H NMR at 373 K (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.05 (bs, 3H), 2.09 (s, 3H).

20

30

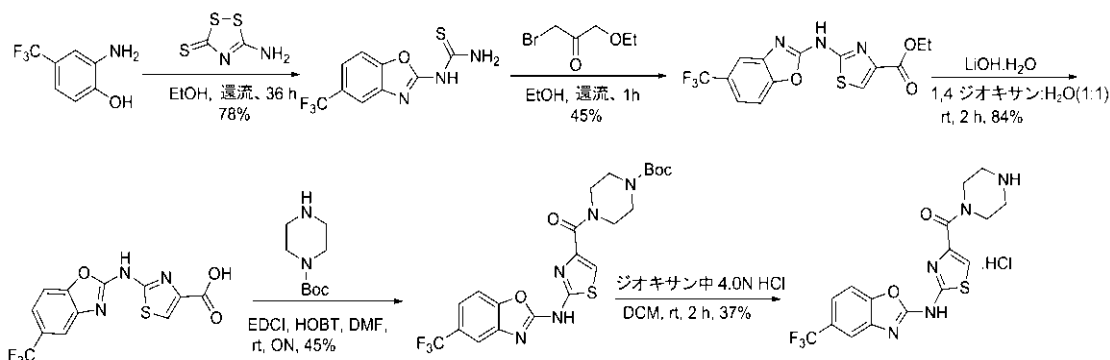
【0437】

合成経路10

ピペラジン-1-イル(2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-イル)メタノン塩酸塩 (実施例95)

【0438】

【化76】



40

【0439】

50

1 - ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) チオ尿素

2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノール ( 2 . 3 g、1 2 . 0 m m o l ) の E t O H ( 2 0 m L ) 中撹拌溶液に、キサントゲン酸水素化物 ( 2 . 3 3 g、1 5 . 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で 3 6 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で半量に減少させた。固体を濾過し、ジエチルエーテル ( 5 0 m L ) で摩砕し、減圧乾固して、1 - ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) チオ尿素を灰白色固体として得た。収量 : 3 . 0 g ( 8 8 % ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 12.44 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.96 (1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H); C H N O S の M S ( E S I + )、m / z 2 6 0 . 1 5 [ M - H ]  $^+$ 。

10

【 0 4 4 0 】

エチル 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボキシレート

1 - ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) チオ尿素 ( 1 . 1 g、4 . 2 m m o l ) の撹拌溶液に、1 0 0 でエチルプロモピルベート ( 0 . 8 2 m L、5 . 5 m m o l ) を加え、反応混合物を 1 0 0 で 0 . 5 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、1 5 分間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテル ( 2 0 m L ) で洗浄して、エチル 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボキシレートを灰白色固体として得た。収量 : 3 . 0 g ( 8 8 % ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) : 13.57 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H); C H N O S の M S ( E S I + )、m / z 3 5 8 . 1 3 [ M + H ]  $^+$ 。

20

【 0 4 4 1 】

2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボン酸

エチル 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボキシレート ( 4 0 0 m g、1 . 1 2 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) 中溶液に、室温で L i O H ( 3 2 8 m g、7 . 8 2 m m o l ) の H  $_2$  O ( 1 0 m L ) 中溶液を加えた。反応物を 2 時間更に撹拌した。反応混合物を氷水 ( 2 0 m L ) 中に注ぎ入れ、E t O A c ( 3  $\times$  2 0 m L ) で抽出した。水性層を 1 N H C l 溶液を使用して p H 1 に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、水 ( 2 5 m L ) で洗浄し、真空乾固して、2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボン酸を灰白色固体として得た。収量 : 3 1 0 m g ( 8 4 % ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, DMSO ) 13.37 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H); C H N O S の M S ( E S I + )、m / z 2 7 8 . 1 0 [ M + H ]  $^+$ 。

30

【 0 4 4 2 】

t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボン酸 ( 3 1 0 m g、0 . 9 4 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中撹拌溶液に、E D C I ( 2 6 9 m g、1 . 4 1 m m o l )、H O B t ( 1 9 0 m g、1 . 4 1 m m o l )、D i P E A ( 0 . 5 m L、2 . 8 3 m m o l ) および 1 - B o c - ピペラジン ( 2 6 2 m g、1 . 4 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を D C M ( 2 0 m L ) で希釈し、1 N H C l ( 2 0 m L )、N a H C O  $_3$  水溶液 ( 2 0 m L ) およびブライン溶液 ( 2 0 m L ) で順次洗浄した。有機物を乾燥 ( N a  $_2$  S O  $_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。粗製物を E t  $_2$  O ( 2 0 m L ) で摩砕し、濾過し、真空乾固して、t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール

50

- 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート  
を灰白色固体として得た。収量：200 mg (45%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):

13.28 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 3.63 (bs, 4H), 3.39 (bs, 4H), 1.42 (s, 9H); CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  498.16 [M+H] $^+$ 。

【0443】

ピペラジン - 1 - イル (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - イル) メタノン塩酸塩

tert - ブチル 4 - ((2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、0.40 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL) 中溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4N HCl (10 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) で摩砕し、濾過し、真空乾固して、ピペラジン - 1 - イル (2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - イル) メタノン塩酸塩を灰白色固体として得た。収量：60 mg (37%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.37 (bs, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.77 (bs, 4H), 3.17 (bs, 4H) ; CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  398.34 [M+H] $^+$ 。

10

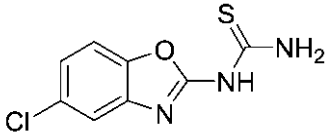
【0444】

1 - ((5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) チオ尿素と同様の方法で以下の中間体を調製した。

20

【0445】

【表 29】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ $^1\text{H}$ NMR および LCMS
1-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)チオ尿素	120		60%	CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$ 226.0 [M-H]; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.34 (s, 1H), 9.54 (s, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

30

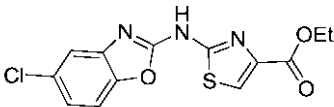
【0446】

エチル 2 - ((5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボキシレートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

40

【0447】

【表 3 0】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
エチル 2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキシレート	121		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 324.14 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13.45 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.28 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

10

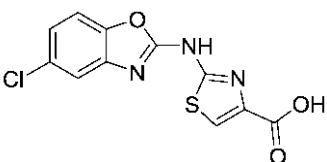
## 【0448】

合成経路 10 に従い 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボン酸と同様の方法で以下の実施例を調製した。

20

## 【0449】

【表 3 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボン酸	96		48%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 296.09 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12.82 (bs, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.55 (bs, 2H), 6.96 (bs, 1H).

30

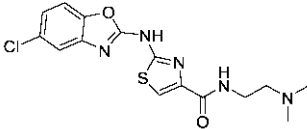
## 【0450】

合成経路 10 に従い *tert* - ブチル 4 - ( 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボニル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートと同様の方法で以下の実施例を調製した。

40

## 【0451】

【表 3 2】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド	97		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 366.16 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.5 % (保持時間 4.80 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.40 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 6.85 (bs, 1H), 3.23 (bs, 2H), 2.40 (bs, 2H), 2.19 (s, 6H).

10

20

## 【0452】

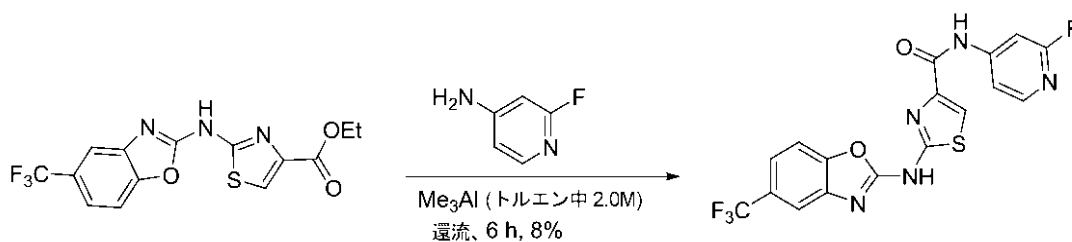
## 合成経路 11

N - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミド ( 実施例 9 8 )

## 【0453】

## 【化 7 7】

30



40

エチル 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキシレート ( 400 mg、1.1 mmol ) および 2 - フルオロピリジン - 4 - アミン ( 125 mg、1.1 mmol ) の溶液に、室温で Me<sub>3</sub>Al (トルエン中 2 M、2.8 mL、5.6 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 6 時間還流させた。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温にし、水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、N - ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) - 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミドを茶褐色固体として得た。収量 : 40 mg (8.0 % ) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 13.35 (bs, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (

50



d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ; CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  424.29 [M+H]<sup>+</sup>。

【0454】

合成経路 11 に従い N - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 2 - ( (5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - カルボキサミドと同様の方法で以下の実施例を調製した。

【0455】

【表 33】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	99		2%	CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$ 295.18 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.6 % (保持時間 5.29 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.94 (bs, 1H), 8.47 (bs, 1H), 6.75-7.40 (m, 5H).

10

20

【0456】

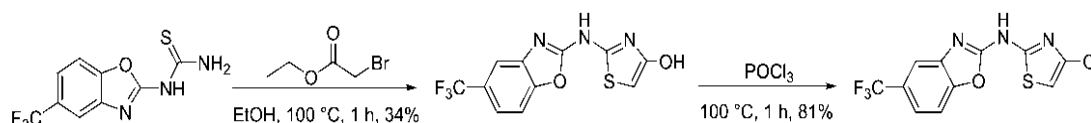
合成経路 12

N - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - アミン (実施例 100)

【0457】

【化 78】

30



【0458】

2 - ( (5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - オール

1 - (5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) チオ尿素 (800 mg、3.06 mmol) の EtOH (5 mL) 中撹拌溶液に、100 でエチルプロモピルベート (665 mg、3.98 mmol) を加え、100 で30分間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却した。沈殿した固体を濾過し、Et<sub>2</sub>O で洗浄して、2 - ( (5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) アミノ) チアゾール - 4 - オールを灰白色固体として得た。収量: 300 mg (34%) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 12.65 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.14 (s, 2H); CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  302.22 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0459】

N - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [d] オ

50

## キサゾール - 2 - アミン

2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ )  
チアゾール - 4 - オール ( 350 mg、1.16 mmol ) の  $\text{POCl}_3$  ( 1.7 mL、  
11.6 mmol ) 中溶液を、100 で1時間加熱した。TLCは反応が完結している  
ことを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  で再結晶化して、N - ( 4 - ク  
ロロチアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール -  
2 - アミンを茶褐色固体として得た。収量：300 mg ( 81% ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz, D  
MSO- $\text{d}_6$  ) : 13.42 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J =  
8.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H); CHNOSのMS (ESI+)、 $m/z$  320.18 [M  
+ H] $^+$ 。

10

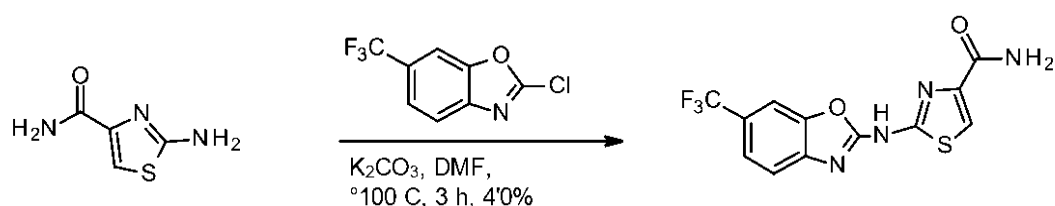
【0460】

## 合成経路 13

2 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チ  
アゾール - 4 - カルボキサミド ( 実施例 101 )

【0461】

【化79】



20

【0462】

2 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チ  
アゾール - 4 - カルボキサミド

2 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール ( 500 mg、2  
.26 mmol ) の DMF ( 8.0 mL ) 中溶液に、2 - アミノチアゾール - 4 - カルボ  
キサミド ( 323 mg、2.26 mmol ) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 937 mg、6.78 m  
mol ) を加えた。得られた混合物を100 で3時間撹拌した。TLCは反応が完結し  
ていることを示した。反応混合物を氷水 ( 50 mL ) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を濾  
過し、水 ( 50 mL ) で洗浄し、トルエンを使用する共沸蒸留により乾燥した。このよう  
に得られた固体をDCM ( 10 mL ) で、続いて  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 10 mL ) で摩砕し、真空乾  
固した。固体を分取HPLCにより更に精製して、2 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチル )  
ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミドを灰白  
色固体として得た。収量：30 mg ( 4.0% ) ; CHNOSのMS (ESI+)、 $m/z$  328.99 [M + H] $^+$  ; LC純度98.0% ( 保持時間5.55分 ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 40  
0 MHz, DMSO- $\text{d}_6$  ) : 13.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7  
.58-7.73 (m, 3H).

30

40

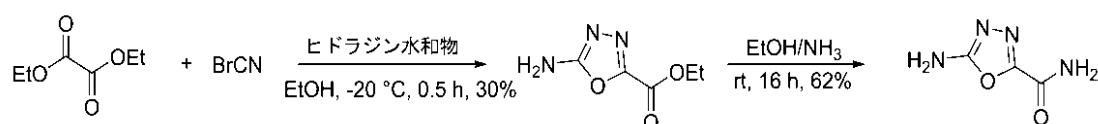
【0463】

## 中間体 122

5 - アミノ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド

【0464】

【化80】



50

## 【 0 4 6 5 】

エチル 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート

シュウ酸ジエチル ( 3 0 g 、 2 0 5 m m o l ) の E t O H ( 5 0 m L ) 中溶液に、 - 2 0 で E t O H ( 2 0 m L ) 中のヒドラジン水和物 ( 8 . 1 m L ) を滴下添加した。反応混合物を - 2 0 で 0 . 5 時間攪拌し、濾過した。濾液に室温で水 ( 1 5 m L ) および臭化シアン ( 1 6 . 5 g 、 1 6 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、E t <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、真空乾固して、エチル 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート白色固体として得た。収量 : 1 0 g ( 3 1 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) : 7.78 ( s , 2H ) , 4.32 ( q , J = 7.0 Hz , 2H ) , 1.29 ( t , J = 7.0 Hz , 3H ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 5 8 . 0 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

## 【 0 4 6 6 】

5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド

エチル 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 1 . 5 g 、 9 5 m m o l ) の E t O H ( 5 . 0 m L ) 中溶液に、密封管中 - 7 8 で E t O H / N H <sub>3</sub> ( 2 0 . 0 m L ) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。沈殿した固体を濾過し、H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) 続いて E t <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) で洗浄し、真空乾固して、5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド白色固体として得た。収量 : 1 . 0 1 g ( 8 1 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) : 8.13 ( s , 1H ) , 7.80 ( s , 1H ) , 7.50 ( bs , 2H ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 2 8 . 9 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

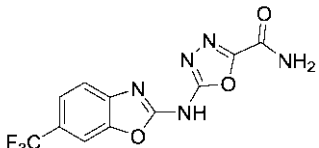
20

## 【 0 4 6 7 】

合成経路 1 3 に従い 2 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミドと同様の方法で以下の実施例を調製した。

## 【 0 4 6 8 】

## 【 表 3 4 】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	102		3%	CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 361.07 [M-H] <sup>+</sup> ; LC 純度 97.6 % (保持時間 5.43 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.03-8.24 (m, 2H), 7.79-7.90 (m, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.23-7.38 (m, 2H).

30

40

## 【 0 4 6 9 】

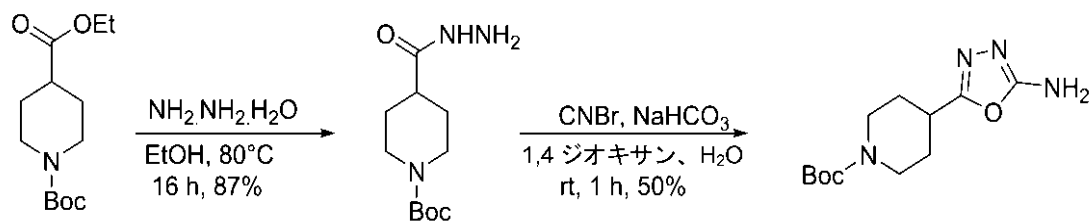
50

## 中間体 1 2 3

*tert*-ブチル 4-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0470】

【化81】



10

【0471】

*tert*-ブチル 4-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1-(*tert*-ブチル)4-エチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート (5 g、19.4 mmol) の EtOH (50 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (9.7 g、19.4 mmol) を滴下添加した。混合物を 16 時間還流させた。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を Et<sub>2</sub>O (100 mL) で摩擦して、*tert*-ブチル 4-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを灰白色固体として得た。収量：4.1 g (87%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

20

8.99 (s, 1H), 3.91 (bs, 6H), 2.67 (bs, 2H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、*m/z* 244.31 [M+H]<sup>+</sup>。

【0472】

*tert*-ブチル 4-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

*tert*-ブチル 4-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (2 g、8.0 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液に、室温で NaHCO<sub>3</sub> (800 mg、8.4 mmol)、H<sub>2</sub>O (1.0 mL) および BrCN (937 mg、8.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出して、*tert*-ブチル 4-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレートを灰白色固体として得た。収量：1.1 g (50%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.89 (s, 2H), 3.84-3.89 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 3H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、*m/z* 268.29 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0473】

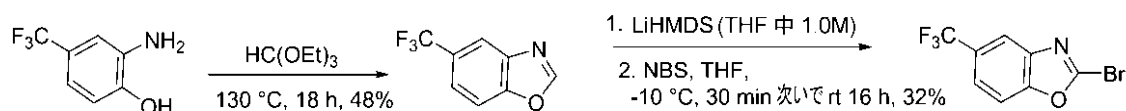
## 中間体 1 2 4

2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール

40

【0474】

【化82】



【0475】

5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール

50

2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノール (5 g、28.2 mmol) のトリエトキシメタン (30 g、283 mmol) 中溶液を、130 で5時間加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ヘキサン中4% EtOAcで溶出するシリカゲル (100 ~ 200メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾールを黄色固体として得た。収量: 2.5 g (48%) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63-7.74 (m, 2H).

【0476】

2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール

5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール (2 g、10.98 mmol) の乾燥 THF (20 mL) 中溶液に、-10 でLiHMDS (6 mL、THF中1M、32.96 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を-10 で30分間攪拌し、NBS (2.8 g、16.48 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、16時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50 mL) 続いてブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、ヘキサン中3% EtOAcで溶出するシリカゲル (100 ~ 200メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾールを白色固体として得た。収量: 900 mg (32%) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.99 (s, 1H), 7.59-7.69 (m, 2H).

10

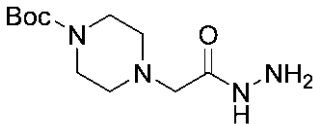
20

【0477】

tert - ブチル 4 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0478】

【表35】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
tert-ブチル 4-(2-ヒドラジニル-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	125		72%	CHNOS の MS (ESI+), <i>m/z</i> 259.09 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): δ 3.29 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.35 (s, 9H).

30

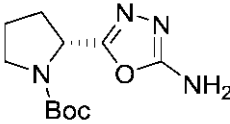
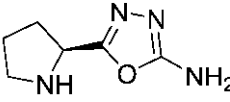
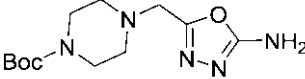
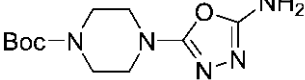
40

【0479】

tert - ブチル 4 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0480】

【表 3 6】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
tert-ブチル(R)-2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート	126		72%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 255.11 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 6.93 (bs, 2H), 4.70-4.82 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 1.80 (bs, 3H), 1.39 (s, 4H), 1.26 (s, 5H).
tert-ブチル(S)-2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート	127		82%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 255.11 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 6.93 (bs, 2H), 4.70-4.82 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 1.80 (bs, 3H), 1.39 (s, 4H), 1.26 (s, 5H).
tert-ブチル 4-((5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート	128		34%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 284.23 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 6.99 (bs, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.37 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).
tert-ブチル 4-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	129		51%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 270.10 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 4.63 (bs, 2H), 3.50-3.53 (m, 4H), 3.34-3.35 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

10

20

30

40

【 0 4 8 1 】

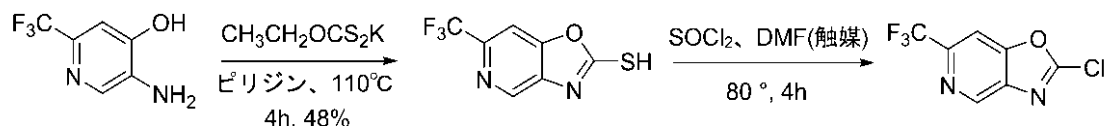
中間体 1 3 0

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

【 0 4 8 2 】

50

## 【化 8 3】



## 【0483】

6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - チオール

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール ( 2 . 0 g 、 1 1 . 2 mmol ) のピリジン ( 2 0 mL ) 中溶液に、室温でカリウムエチルキサンテート ( 2 . 2 g 、 1 3 . 4 mmol ) を加えた。反応混合物を 1 1 0 で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、1 . 0 N HCl をゆっくり加えることにより pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応混合物を EtOAc ( 3 × 2 5 mL ) で抽出した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O ( 2 5 mL ) で摩砕して、6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - チオールを茶褐色固体として得た。収量 : 1 . 1 g ( 5 0 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 220 . 93 [M + H]<sup>+</sup>。

10

## 【0484】

20

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン

6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - チオール ( 3 0 0 mg 、 1 . 7 7 mmol ) の SOCl<sub>2</sub> ( 3 mL ) 中溶液に、室温で DMF ( 触媒 ) を加えた。反応混合物を 8 0 で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を N<sub>2</sub> 下減圧下で除去して、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジンを茶褐色液体として得た。収量 : 4 0 0 mg ( 粗製物 ) 。全く精製せずに粗製物を更に進めた。

## 【0485】

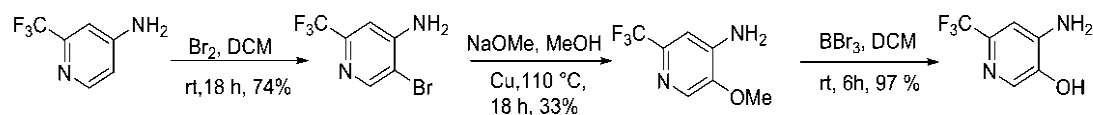
中間体 1 3 1

4 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - オール

30

## 【0486】

## 【化 8 4】



## 【0487】

40

5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - アミン

2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - アミン ( 1 0 g 、 6 2 . 0 mmol ) の DCM ( 1 5 0 mL ) 中溶液に、0 で Br<sub>2</sub> の DCM 中溶液 ( 3 . 2 mL 、 6 2 . 0 mmol ) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 1 8 時間更に撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 mL ) で洗浄した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。固体を、DCM で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 1 1 g ( 7 4 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.47 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.92 (bs, 2H)。

## 【0488】

50

## 5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン

5 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン (2.5 g、10.4 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液に、密封管中 Cu 粉 (660 mg、10.4) および調製したのナトリウムメトキシド (MeOH (40 mL) 中 Na (2.5 g)、104 mmol) をゆっくり加えた。管を密封し、反応混合物を 100 で 18 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、DCM で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミンをピンク色固体として得た。収量: 1.3 g (33%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H); CHNOS の MS (ESI $^+$ )、 $m/z$  193.24 [M + H] $^+$ 。

10

## 【0489】

## 4 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - オール

5 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン (800 mg、4.2 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、0 で BBr<sub>3</sub> (1.2 mL、12.5 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液により pH 8 に塩基性化し、EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - オールをピンク色半固体として得た。収量: 720 mg (97%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.71 (bs, 2H); CHNOS の MS (ESI $^+$ )、 $m/z$  179.23 [M + H] $^+$ 。

20

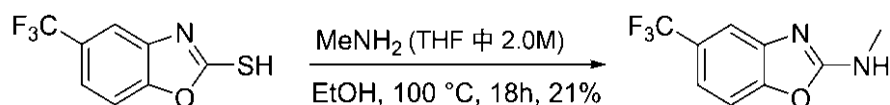
## 【0490】

## 中間体 132

## N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - アミン

## 【0491】

## 【化85】



30

5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - チオール (1 g、4.56 mmol) およびメチルアミン (THF 中 2 M) の EtOH (7 mL) 中混合物を、密封管中に入れた。管を密封し、反応混合物を 100 で 18 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。収量: 410 mg (29%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.61 (s, 1H), 7.29 (bs, 2H), 4.95 (bs, 1H), 3.15 (d, J = 4.6 Hz, 3H); CHNOS の MS (ESI $^+$ )、 $m/z$  217.0 [M + H] $^+$ 。

40

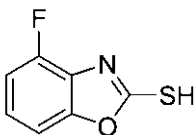
## 【0492】

6 - (トリフルオロメチル)オキサゾロ [4,5-c]ピリジン - 2 - チオールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【0493】



【表 3 7】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4-フルオロベン ゾ[d]オキサゾー ル-2-チオール	133		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 168.17 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.49 (bs, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 2H).

10

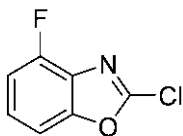
【 0 4 9 4 】

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジンと同様の  
方法で以下の中間体を調製した。

【 0 4 9 5 】

【表 3 8】

20

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-クロロ-4-フルオ ロベンゾ[d]オキサ ゾール	134		粗製 物を使 用	粗製物データは所望の 生成物を示した。

30

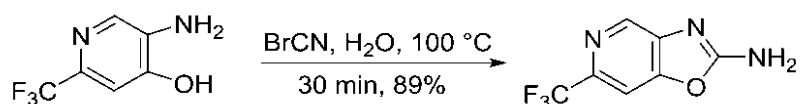
【 0 4 9 6 】

中間体 1 3 5

6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン

【 0 4 9 7 】

【化 8 6】



40

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール ( 5 0 0 m g 、 2 . 8  
0 m m o l ) の H<sub>2</sub> O ( 5 m L ) 中溶液に、室温で臭化シアン ( 4 4 2 m g 、 4 . 2 1 m  
m o l ) を少しずつ加えた。得られた混合物を 1 0 0 で 3 0 分間攪拌した。T L C は反  
応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、N a H C O<sub>3</sub> 水溶液で塩基性化  
し、E t O A c ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。有機層を乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し  
、減圧下で濃縮して、6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン -  
2 - アミンを茶褐色固体として得た。収量 : 5 1 0 ( 8 9 % ) ;  $^1H$  NMR ( 400 MHz, DMSO-  
 $d_6$  ) : 8.58 (s, 1H), 8.16 (bs, 2H), 8.02 (s, 1H); C H N O S の M S ( E S I + ) 、  
 $m / z$  2 0 2 . 2 3 [ M - H ]<sup>+</sup>。

50

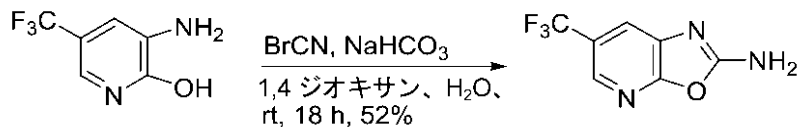
【 0 4 9 8 】

中間体 1 3 6

6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミン

【 0 4 9 9 】

【 化 8 7 】



10

3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - オール ( 1 . 5 g 、 8 . 4 m m o l ) のジオキサン : H<sub>2</sub>O ( 7 : 3 、 3 0 m L ) 中溶液に、室温で重炭酸ナトリウム ( 3 . 5 g 、 4 2 m m o l ) および臭化シアン ( 1 . 8 g 、 1 6 . 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機層を乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を E t<sub>2</sub>O ( 2 5 m L ) で摩砕し、真空乾固して、6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 5 , 4 - b ] ピリジン - 2 - アミンを薄黄色固体として得た。収量 : 8 9 0 m g ( 5 2 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.24 (s, 1H), 8.13 (bs, 2H), 7.88 (s, 1H); C H N O S の M S ( E S I - ) 、 m / z 2 0 2 . 0 6 [ M - H ]<sup>+</sup>。

20

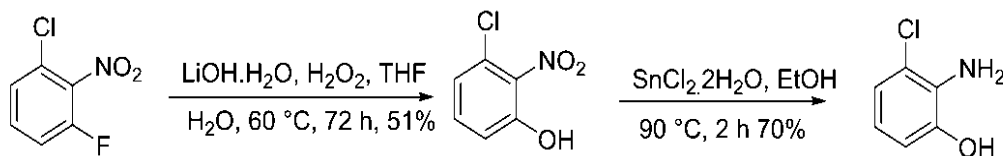
【 0 5 0 0 】

中間体 1 3 7

2 - アミノ - 3 - クロロフェノール

【 0 5 0 1 】

【 化 8 8 】



30

【 0 5 0 2 】

3 - クロロ - 2 - ニトロフェノール

1 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン ( 1 0 g 、 5 7 . 1 m m o l ) の T H F ( 6 5 m L ) および H<sub>2</sub>O ( 1 0 0 m L ) 混合物中溶液に、室温で L i O H · H<sub>2</sub>O ( 9 . 6 g 、 2 2 . 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を密封し、6 0 で 7 2 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m L ) に注ぎ入れた。得られた混合物を 1 N H C l で酸性化し、E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 1 0 % E t O A c で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - クロロ - 2 - ニトロフェノールを黄色液体として得た。収量 : 6 . 0 g ( 5 1 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 11.50 (bs, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H); C H N O S の M S ( E S I - ) 、 m / z 1 7 2 . 0 7 [ M - H ]<sup>+</sup>。

40

【 0 5 0 3 】

2 - アミノ - 3 - クロロフェノール

3 - クロロ - 2 - ニトロフェノール ( 2 . 5 g 、 1 4 . 5 m m o l ) の E t O H ( 3 0 m L ) 中溶液に、室温で S n C l<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O ( 1 3 g 、 5 7 . 8 m m o l ) を加えた。

50

反応混合物を 90 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。氷水 (50 mL) を残渣に加え、NH<sub>3</sub> 水溶液で pH 7 に塩基性化した。混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン (25 mL) で摩砕して、2 - アミノ - 3 - クロロフェノールを灰白色固体として得た。収量: 1.8 g (80%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.58 (bs, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38-6.48 (m, 1H), 4.05 (bs, 2H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 144.09 [M + H]<sup>+</sup>。

【0504】

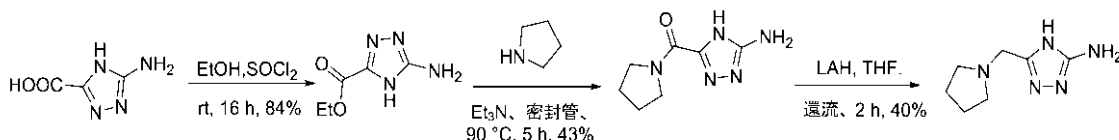
中間体 138

10

5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン

【0505】

【化 89】



【0506】

20

エチル 5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレート

5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸 (3 g、23.4 mmol) の EtOH (30 mL) 中溶液に、室温で塩化チオニル (6.8 mL、93.6 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 6 に塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、H<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄し、減圧乾固して、エチル 5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレートを灰白色固体として得た。収量: 3.0 g (84%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.63 (bs, 1H), 6.22 (bs, 2H), 4.21 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 6.2 Hz, 3H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 157.17 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【0507】

(5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン

エチル 5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキシレートおよびピロリジン (2 g、12.7 mmol) の混合物に、室温で Et<sub>3</sub>N (3.6 mL、25.6 mmol) を加えた。反応混合物を密封し、90 で 5 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水 (10 mL) で希釈した。沈殿した固体を濾過し、H<sub>2</sub>O (10 mL) で洗浄し、真空乾固して、5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノンを灰白色固体として得た。収量: 700 mg (30%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.14 (bs, 1H), 6.93 (bs, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.42 (bs, 2H), 1.79-1.85 (m, 4H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 182.23 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【0508】

5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - アミン

5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン (500 mg、2.76 mmol) の乾燥 THF (5 mL) 中溶液に、0 で LAH (2.3 mL、THF 中 2.4 M、5.5 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温に加温し、2 時間還流させた。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、10% NaOH 水溶液でゆっくりクエンチし、小セライトパッドに通して濾過した。セライトパッドを DCM 中 10% MeOH (25 mL) で洗浄した。濾

50

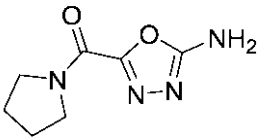
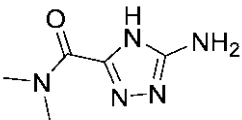
液を減圧下で濃縮した。残渣をC 1 8 カラム上でのコンピフラッシュにより精製して、5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 7 0 0 m g ( 3 0 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 4.12 (s, 2H), 3.25 (bs, 4H), 1.90 (bs, 4H); C H N O S の M S ( E S I + ) 、  $m/z$  168 . 29 [ M + H ]  $^+$ 。

【 0 5 0 9 】

( 5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ( ピロリジン - 1 - イル ) メタノンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 5 1 0 】

【 表 3 9 】

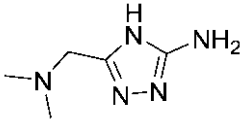
名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	139		51%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 183.17[M+H] $^+$ ; $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.53 (bs, 2H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H).
5-アミノ-N,N-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド	140		粗製物を使用	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 156.09[M+H] $^+$ .

【 0 5 1 1 】

( 5 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 5 1 2 】

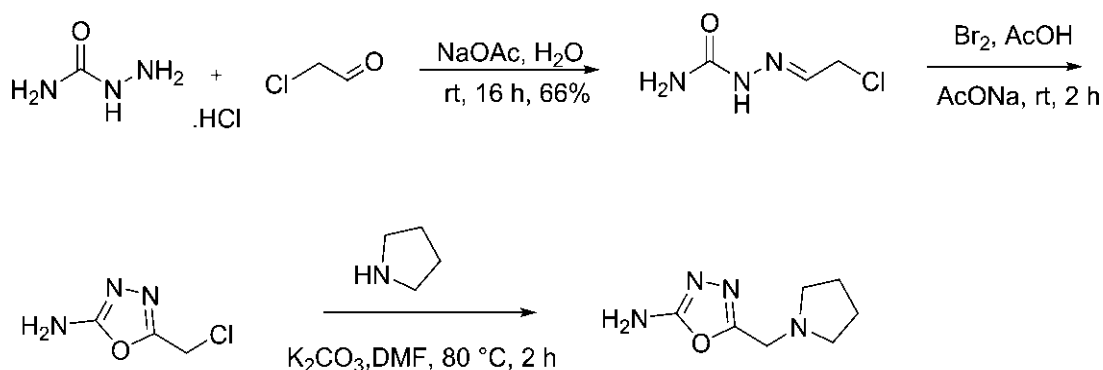
【 表 4 0 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-((ジメチルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン	141		粗製物を使用	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 141.10 [M-H] $^+$ .

【 0 5 1 3 】

中間体 1 4 2

5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン  
 【0514】  
 【化90】



10

【0515】

(E) - 2 - (2 - クロロエチリデン) ヒドラジン - 1 - カルボキサミド

ヒドラジンカルボキサミド塩酸塩 (10 g、90 mmol) の  $H_2O$  (100 mL) 中溶液に、室温で  $AcONa$  (11.1 g、135 mmol) および 2 - クロロアセトアルデヒド ( $H_2O$  中 50%、14.5 g、180 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。沈殿した固体を濾過し、 $H_2O$  (200 mL) で洗浄し、減圧乾固して、(E) - 2 - (2 - クロロエチリデン) ヒドラジン - 1 - カルボキサミドを灰白色固体として得た。収量：8.0 g (66%)； $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 10.21 (bs, 1H), 7.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.31 (bs, 2H), 4.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H).

20

【0516】

5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン：

(E) - 2 - (2 - クロロエチリデン) ヒドラジン - 1 - カルボキサミド (10 g、74.0 mmol) および  $AcONa$  (60.7 g、740 mmol) の氷酢酸 (100 mL) 中溶液に、室温で  $AcOH$  中  $Br_2$  (11.39 g、222 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 (200 mL) 中に注ぎ入れ、 $EtOAc$  ( $3 \times 100$  mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の化合物 5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンを得た。5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン。収量：8 g (粗製物)； $CHNOS$  の MS ( $ESI^+$ )、 $m/z$  134.17 [ $M + H$ ] $^+$ 。粗製の残渣を更には精製せずに次のステップに使用した。

30

【0517】

5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン

5 - (クロロメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン (3 g、22.5 mmol) の DMF (50 mL) 中溶液に、室温でピロリジン (3.2 g、45.1 mmol) および  $K_2CO_3$  (9.3 g、67.6 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を  $H_2O$  (100 mL) で希釈し、 $EtOAc$  ( $3 \times 100$  mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を  $Et_2O$  (100 mL) で摩砕して、5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンを茶褐色固体として得た。これを分取 HPLC により更に精製した。収量：380 mg (10%)； $CHNOS$  の MS ( $ESI^+$ )、 $m/z$  169.26 [ $M + H$ ] $^+$ ；6.93 (bs, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.45-2.51 (m, 4H), 1.65-1.70 (m, 4H).

40

50

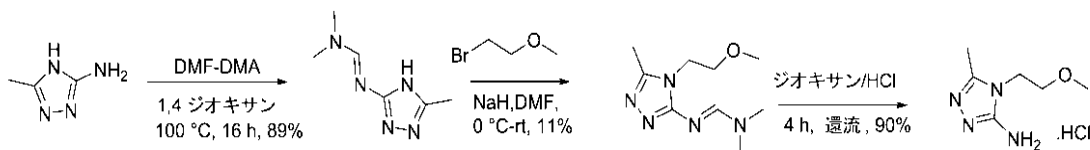
## 【 0 5 1 8 】

中間体 1 4 3

4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩

## 【 0 5 1 9 】

## 【 化 9 1 】



10

## 【 0 5 2 0 】

( E ) - N , N - ジメチル - N ' - ( 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ホルムイミドアミド

5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン ( 5 g 、 5 1 . 1 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 0 m L ) 中 攪 拌 溶 液 に 、 室 温 で D M F - D M A ( 1 2 . 1 g 、 1 0 2 m m o l ) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 1 0 0 で 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 T L C は 反 応 が 完 結 し て い る こ と を 示 し た 。 沈 殿 し た 固 体 を 濾 過 し 、 E t <sub>2</sub> O ( 2 5 m L ) で 洗 浄 し 、 真 空 乾 固 し て 、 ( E ) - N , N - ジメチル - N ' - ( 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ホルムイミドアミドを白色固体として得た。収量：6 . 9 9 g ( 8 9 % ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 5 4 . 1 5 [ M + H ] <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) : 12.38 ( bs , 1H ) , 8.37 ( s , 1H ) , 3.06 ( s , 3H ) , 2.93 ( s , 3H ) , 2.08 ( s , 3H ) .

20

## 【 0 5 2 1 】

( E ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - N , N - ジメチルホルムイミドアミド :

( E ) - N , N - ジメチル - N ' - ( 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) ホルムイミドアミド ( 5 . 4 g 、 3 5 . 3 m m o l ) の D M F ( 1 0 0 m L ) 中 懸 濁 液 に 、 0 で N a H ( 鈹 油 中 6 0 % 、 4 . 3 g 、 1 0 6 m m o l ) を 少 し ず つ 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 1 時 間 攪 拌 し 、 1 - プ ロ モ - 2 - メ ト キ シ エ タ ン ( 5 m L 、 5 2 . 9 m m o l ) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 に ゆ っ く り 加 温 し 、 1 6 時 間 攪 拌 し た 。 T L C は 反 応 が 完 結 し て い る こ と を 示 し た 。 反 応 混 合 物 を H <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) で 希 釈 し 、 D C M 中 1 0 % M e O H ( 3 × 1 0 0 m L ) で 抽 出 し た 。 有 機 層 を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で 脱 水 し 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 ( E ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - N , N - ジメチルホルムイミドアミドを薄黄色固体として得た。収量 8 0 0 m g ( 1 1 % ) 。 C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 1 2 . 1 4 [ M + H ] <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.37 ( s , 1H ) , 3.90 ( t , J = 5.7 Hz , 2H ) , 3.63 ( t , J = 5.7 Hz , 2H ) , 3.21 ( s , 3H ) , 2.89 ( s , 3H ) , 2.98 ( s , 3H ) , 2.26 ( s , 3H ) .

30

40

## 【 0 5 2 2 】

4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩

( E ) - N ' - ( 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) - N , N - ジメチルホルムイミドアミド ( 4 0 0 m g 、 1 . 8 9 m m o l ) の 4 M ジオキサン / H C l ( 4 m L ) 中 混 合 物 を 、 1 0 0 で 4 時 間 攪 拌 し た 。 T L C は 反 応 が 完 結 し て い る こ と を 示 し た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 蒸 発 さ せ 、 E t <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) で 摩 碎 し 、 乾 燥 し て 、 4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩を蠟状固体として得た。収量：2 7 5 m g ( 9 0 % ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 5 7 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

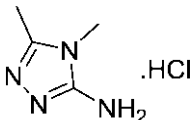
50

## 【 0 5 2 3 】

4 - ( 2 - メトキシエチル ) - 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - アミン塩酸塩と同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【 0 5 2 4 】

## 【表 4 1 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン塩酸塩	144		95%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 113.14 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.75 (bs, 1H), 8.92 (bs, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

10

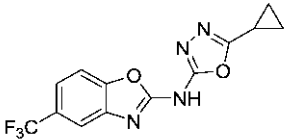
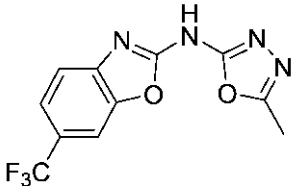
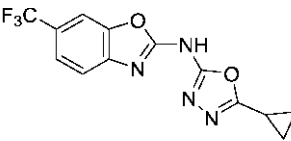
## 【 0 5 2 5 】

20

合成経路 1 3 に従い 2 - ( ( 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミドと同様の方法で以下の実施例を調製した。

## 【 0 5 2 6 】

【表 4 2 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	103		21%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 311.08 $[M+H]^+$ ; LC 純度 94.2 % (保持時間 5.05 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.47 (s, 1H), 7.26 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 2.03-2.07 (m, 1H), 0.93-0.97 (m, 2H), 0.85 (bs, 2H).
N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	104		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 285.04 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.5 % (保持時間 5.73 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.0 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37-7.51 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	105		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 311.08 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.9 % (保持時間 6.16 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.89 (s, 1H), 7.38-7.51 (m, 2H), 1.97 (bs, 1H), 0.95 (bs, 2H), 0.78 (bs, 2H).

10

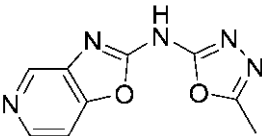
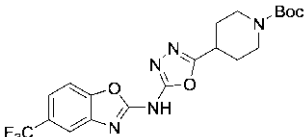
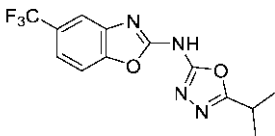
20

30

40



【表 4 2 - 2】

<p><i>N</i>-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-<i>c</i>]ピリジン-2-アミン</p>	106		10%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 218.04 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 81.2 % (保持時間 5.46 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H).</p>
<p>tert-ブチル 4-(5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート</p>	107		40%	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.47 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 3.89 (bs, 2H), 3.01 (bs, 3H), 1.99 (bs, 2H), 1.51 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H).</p>
<p><i>N</i>-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	108		3%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 313.3 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.3 % (保持時間 6.36 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.39-7.75 (m, 3H), 2.90 (bs, 1H), 1.08 (bs, 6H).</p>

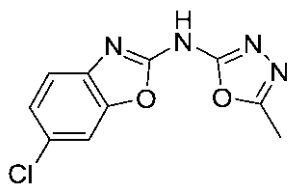
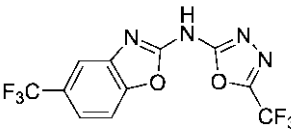
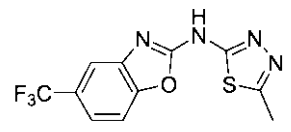
10

20

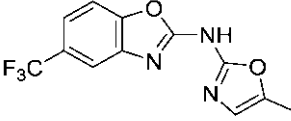
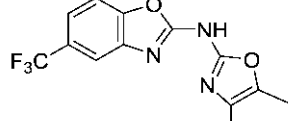
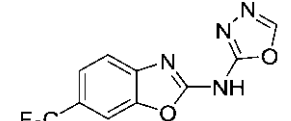
30

40

【表 4 2 - 3】

6-クロロ- <i>N</i> -(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	109		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 251.1 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.0% (保持時間 5.07 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.71 (s, 1H), 7.41(d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).	10
5-(トリフルオロメチル)- <i>N</i> -(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	110		32%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 339.05 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.7% (保持時間 4.86 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H).	20
<i>N</i> -(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	111		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 301.04 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.8% (保持時間 6.24 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.24-7.36 (m, 2H), 7.14 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).	30

【表 4 2 - 4】

<p><i>N</i>-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	112		2%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 284.08[M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.6% (保持時間 3.83 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7.62-7.66 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).</p>
<p><i>N</i>-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	113		6%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 298.10 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.1% (保持時間 6.04 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 11.76 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).</p>
<p><i>N</i>-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	114		7%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 271.04 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 95.5% (保持時間 4.25 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.84 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H).</p>

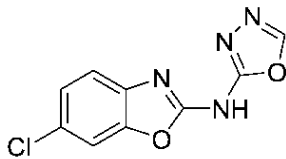
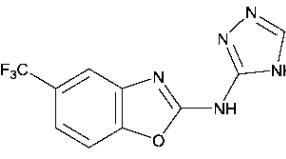
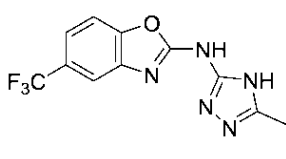
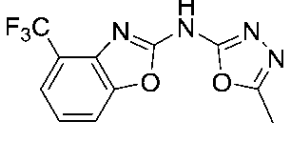
10

20

30

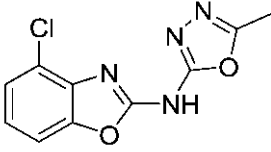
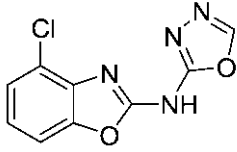
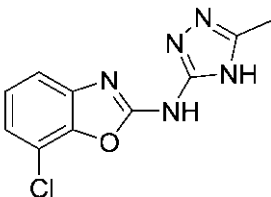
40

【表 4 2 - 5】

6-クロロ- <i>N</i> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	115		10%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 237.01 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96.3% (保持時間 4.15 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d, $J$ = 8.1Hz, 1H), 7.33 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H)	10
<i>N</i> -(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	116		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 270.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.1% (保持時間 4.60 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.25 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.48 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H).	20
<i>N</i> -(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	117		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 284.14 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99% (保持時間 4.73 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + $d$ -TFA): $\delta$ 7.71 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, $J$ = 8.5Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).	30
<i>N</i> -(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	118		18%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 285.18 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.4% (保持時間 4.22 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.31 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 1H), 2.28 (s, 3H).	40

【 0 5 3 1 】

【 表 4 2 - 6 】

4-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	119		15%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 251.14 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.4% (保持時間 3.91 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).
4-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	120		32%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 237.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.4% (保持時間 3.42 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.36 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 -6.80 (m, 1H).
7-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	121		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 250.11 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96.4% (保持時間 4.38 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + dTFA): 7.29-7.35 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

10

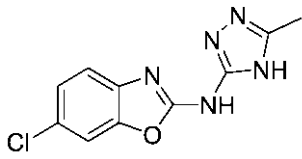
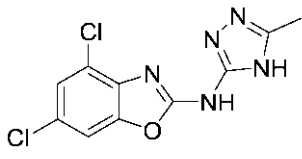
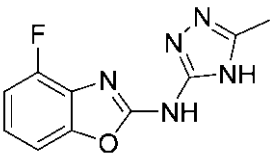
20

30

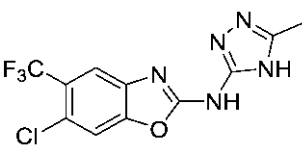
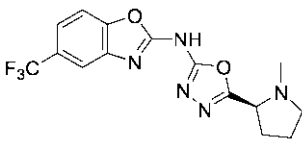
40

【 0 5 3 2 】

【表 4 2 - 7】

6-クロロ- <i>N</i> -(5-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	122		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 250.15 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.3% (保持時間 4.94 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + <i>d</i> TFA): 7.97 (d, $J$ = 1.8 Hz), 7.71 (dd, $J$ = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J$ = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).	10
4,6-ジクロロ- <i>N</i> -(5-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	123		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 284.15 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.4% (保持時間 5.01 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + <i>d</i> -TFA): $\delta$ 7.62 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).	20
4-フルオロ- <i>N</i> -(5-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	124		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 234.20 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99% (保持時間 4.02 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): $\delta$ 7.19-7.33 (m, 1H), 6.92-7.18 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).	30

【表 4 2 - 8】

6-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	125		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 318.20 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8% (保持時間 5.15 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + d-TFA): $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).
(S)-N-(5-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	126		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 354.33 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.2% (保持時間 4.73 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.60-7.66 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 2H).

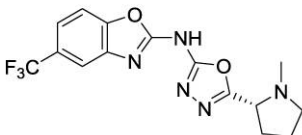
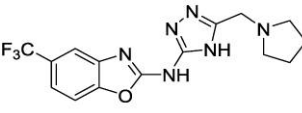
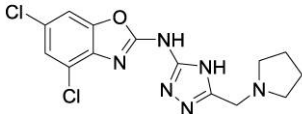
10

20

30

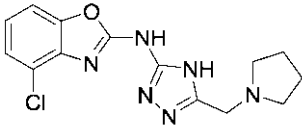
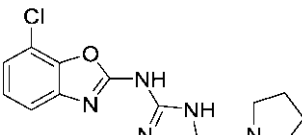
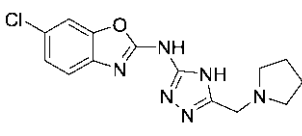
【 0 5 3 4 】

【表 4 2 - 9】

(R)-N-(5-(1-メ チルピロリジ ン-2-イル)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)-5-(トリフル オロメチル)ベ ンゾ[d]オキサ ゾール-2-アミ ン	127		1%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 354.0 $[M+H]^+$ ; LC 純 度 96% (保持時間 4.93 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.64-7.72 (m, 2H), 7.56 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.62 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16- 2.22 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 2H).	10
N-(5-(ピロリジ ン-1-イルメチ ル)-4H-1,2,4-ト リアゾール-3- イル)-5-(トリフ ルオロメチル) ベンゾ[d]オキ サゾール-2-ア ミン	128		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 353.32 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99% (保持時間 4.72 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.49-7.69 (m, 2H), 7.39 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.75 (bs, 4H), 1.71 (bs, 4H).	20
4,6-ジクロロ- N-(5-(ピロリジ ン-1-イルメチ ル)-4H-1,2,4-ト リアゾール-3- イル)ベンゾ[d] オキサゾール- 2-アミン	129		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 353.33 $[M+H]^+$ ; LC 純度 96.7% (保持時間 4.82 分); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$ ): $\delta$ 7.29 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.19-3.24 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 4H).	40



【表 4 2 - 1 0】

4-クロロ- <i>N</i> -(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	130		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 319.36[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.8% (保持時間 4.33 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.37 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.02 (bs, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.67 (bs, 4H), 1.77 (bs, 4H).
7-クロロ- <i>N</i> -(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	131		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 319.35 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99% (保持時間 4.48 分); 1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 7.28 (dd, $J=0.9, 7.6$ Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=0.9, 7.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.90-2.95 (m, 4H), 1.89-1.98 (m, 4H).
6-クロロ- <i>N</i> -(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	132		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 319.35[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.5% (保持時間 4.48 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.55 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=1.6, 8.3$ Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.63 (bs, 4H), 1.70-1.75 (m, 4H).

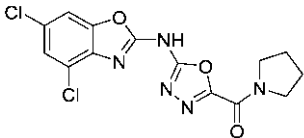
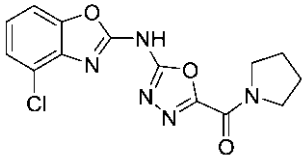
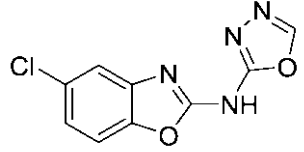
10

20

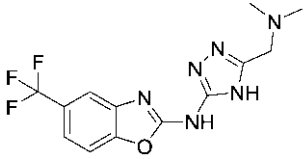
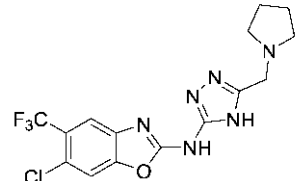
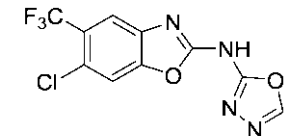
30

40

【表 4 2 - 1 1】

(5-((4,6-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	133		14%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 368.35 $[M+H]^+$ ; LC 純度 93.9 % (保持時間 5.61); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H).	10
(5-((4-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	134		11%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 334.37 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.4 % (保持時間 3.98); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.77-6.90 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H).	20
5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	135		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 236.92 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.8 % (保持時間 4.11); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.70 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 1H).	40

【表 4 2 - 1 2】

<p><i>N</i>-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	136		2%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 327.35 <math>[M+H]^+</math>; LC 純度 99.5% (保持時間 4.24); <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 12.24 (bs, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.57 (d, <math>J</math> = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <math>J</math> = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).</p>
<p>6-クロロ-<i>N</i>-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	137		5%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 387.33 <math>[M+H]^+</math>; LC 純度 97.1% (保持時間 5.07); <math>^1H</math> NMR (400 MHz, MeOD) <math>\delta</math> 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (bs, 4H), 2.01 (bs, 4H).</p>
<p>6-クロロ-<i>N</i>-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	138		13%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 305.02 <math>[M+H]^+</math>; LC 純度 99.0% (保持時間 4.49); <math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math> + <math>d</math>-TFA): <math>\delta</math> 8.85 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).</p>

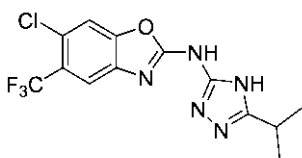
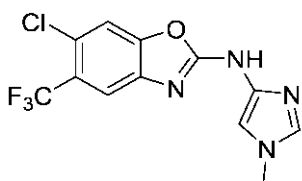
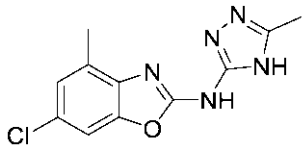
10

20

30

40

【表 4 2 - 1 3】

6-クロロ-N-(5-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	139		25%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 346.28 $[M+H]^+$ ; LC 純度 90.5% (保持時間 3.09; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.72 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).
6-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	140		20%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 317.34 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.9% (保持時間 5.13; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ ; 11.21 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.67 (s, 3H).
6-クロロ-4-メチル-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	141		10%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 264.27 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.90 % (保持時間 4.83; $^1H$ NMR、295.5 K (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

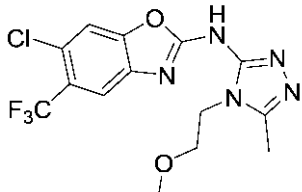
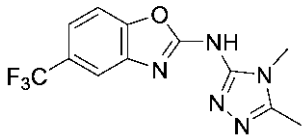
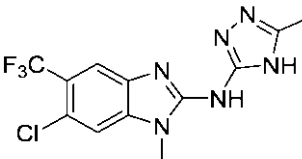
10

20

30

40

【表 4 2 - 1 4】

6-クロロ-N-(4-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	142		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 376.13 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.2% (保持時間 5.52); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 11.42 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H) 3.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	10
N-(4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	143		10%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 298.22 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8% (保持時間 5.60 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.45 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	20 30
6-クロロ-1-メチル-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン	144		63%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 331.06 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.5% (保持時間 5.90 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.08 (s, 2H), 7.52 (bs, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	40

【 0 5 4 0 】

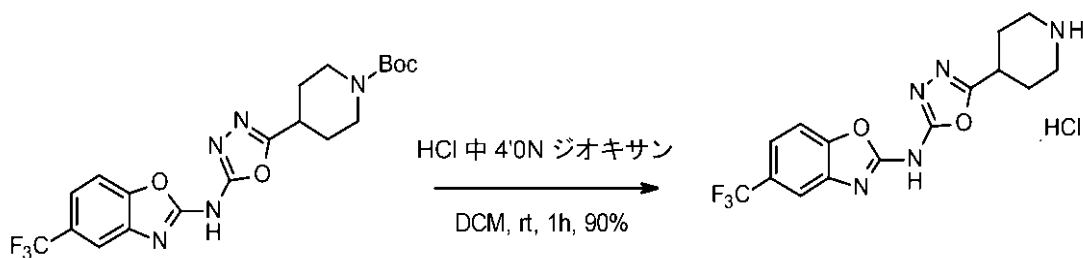
合成経路 1 4

N - ( 5 - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5  
 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン塩酸塩 ( 実施例 1 4 5

)

【 0 5 4 1 】

【 化 9 2 】



10

tert - ブチル 4 - ( 5 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 250 mg、53 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 mL ) 中溶液に、1 , 4 - ジオキサン中 4 N HCl ( 8 mL ) を加え、室温で 1 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM ( 10 mL ) で摩砕し、濾過し、真空乾固して、N - ( 5 - ピペリジン - 4 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン塩酸塩を灰白色固体として得た。収量 : 185 mg ( 90% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.96 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.61(d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.23-3.34 (m, 3H), 2.99-3.07 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 2H); CHNOS の MS (ESI+)、m/z 354.10 [M+H]<sup>+</sup>。

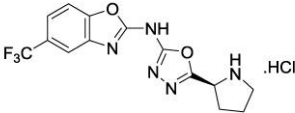
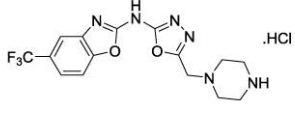
20

【 0 5 4 2 】

合成経路 13 および 14 に従い以下の実施例を調製した。

【 0 5 4 3 】

【表 4 3 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
(S)-N-(5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン塩酸塩	146		38%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 340.24 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8 % (保持時間 4.19 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 10.25 (bs, 2H), 7.76 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 4.93 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 3.31 (t, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 2.35-2.49 (m, 1H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.97- 2.18 (m, 2H).
N-(5-(ピペラジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン塩酸塩	147		55%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 369.15 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.8 % (保持時間 4.60 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.20 (bs, 2H), 7.75 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.93 (s, 4H).

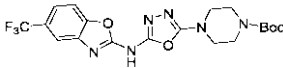
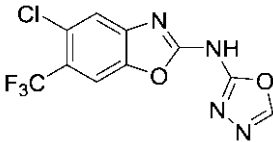
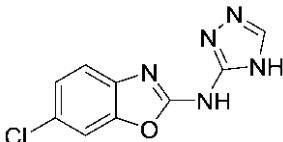
10

20

30

40

【表 4 3 - 2】

tert-ブチル 4-(5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	148			CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 455.08 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 95.0% (保持時間 3.11 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 10.86 (bs, 1H), 7.90-8.14 (m, 2H) 7.65-7.82 (m, 1H), 3.37- 3.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).
5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	149		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 305.03 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.8% (保持時間 3.30 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H)
6-クロロ-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	150		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 236.06[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.5% (保持時間 3.87 分); 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.40 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.36 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J$ = 1.7, 8.4 Hz, 1H),

10

20

30

40



【表 4 3 - 3】

6-クロロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	151		15%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 253.01[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.2% (保持時間 5.78 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 14.39 (bs, 1H), 8.91 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J$ = 1.8, 8.4 Hz, 1H).
5,6-ジクロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	152		19%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 271.00 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.2% (保持時間 3.11 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.67 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

10

20

## 【0546】

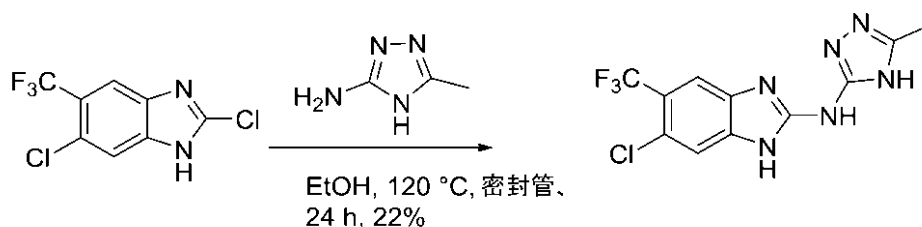
30

## 合成経路 15

6-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン (実施例 153)

## 【0547】

## 【化 93】



40

2,6-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (150 mg、590 mmol) および 5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (63 mg、649 mmol) の EtOH (10 mL) 中混合物を、密封管中 120 で 24 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC 精製により精製して、6-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンを白色固体として得た。収量: 41 mg (22

50

% ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ ) : 7.58-8.20 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).  $^{\text{C}}$  H N O S の M S ( E S I + ) 、  $m/z$  316.99 [ M + H ]  $^+$ 。

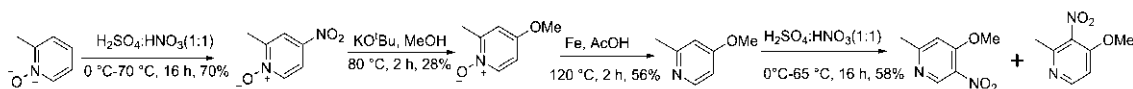
【0548】

合成経路 16

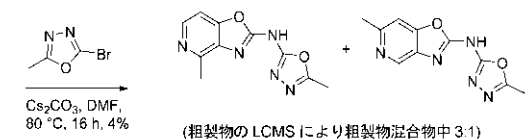
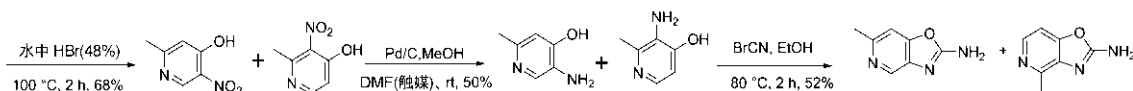
4 - メチル - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 154 )

【0549】

【化94】



10



20

【0550】

2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド

2 - メチルピリジン 1 - オキシド ( 4 g 、 36.0 mmol ) の濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( 10 mL ) 中溶液に、密封管中 0 で発煙  $\text{HNO}_3$  ( 10 mL ) をゆっくり加えた。反応混合物を 70 で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、氷冷水 ( 100 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機物を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中 10 % EtOAc ( 50 mL ) で摩砕して、2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシドを黄色固体として得た。収量 : 4 g ( 70 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8.41-8.45 (m, 2H), 8.06-8.10 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

30

【0551】

4 - メトキシ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド

2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド ( 2 g 、 12.9 mmol ) の MeOH ( 15 mL ) 中溶液に、室温で  $t\text{BuOK}$  ( 4.4 g 、 38.9 mmol ) を加えた。反応混合物を 80 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 20 mL ) で希釈し、1 N HCl で pH 6 に酸性化し、DCM 中 10 % MeOH ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 50 mL ) 、ブライン ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - メトキシ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシドを茶褐色油状物として得た。収量 : 500 mg ( 28 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 8.11 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.12 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

40

【0552】

4 - メトキシ - 2 - メチルピリジン

4 - メトキシ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド ( 500 g 、 3.59 mmol ) の酢酸 ( 10 mL ) 中溶液に、室温で Fe ( 602 g 、 10.79 mmol ) を加えた。反応混合物を 120 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混

50

合物を室温に冷却し、セライトパッドに通して濾過した。濾液を $H_2O$  (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を $H_2O$  (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - メトキシ - 2 - メチルピリジンを経褐色油状物として得た。収量: 250 mg (56%) ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.23 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  124.23 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0553】

4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジンおよび4 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン

4 - メトキシ - 2 - メチルピリジン (700 mg、5.69 mmol) の濃 $H_2SO_4$  (10 mL) 中冷却溶液に、密封管中 $H_2SO_4$  :  $HNO_3$  の混合物 (1 : 1、2 mL) を滴下添加した。反応混合物を65 で16時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサンからヘキサン中70% EtOAcで溶出するシリカゲル (100 ~ 200メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、位置異性体、4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジンおよび4 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジンの85 : 15比での混合物 ( $^1H$  NMRによる) を黄色固体として得た。収量: 550 g (58%) ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.80 (s, 0.15H), 8.52 (d,  $J = 5.8$  Hz, 0.85H), 7.35 (s, 0.15H), 7.30 (d,  $J = 5.8$  Hz, 0.85H), 4.04 (s, 0.45H), 3.96 (s, 2.55H), 2.53 (s, 0.45H), 2.42 (s, 2.55H)。

#### 【0554】

2 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - オールおよび2 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 4 - オール

位置異性体4 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ニトロピリジンおよび4 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジンの混合物 (400 mg、2.38 mmol) の33% HBr / AcOH (10 mL) 中溶液を、100 で2時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 $NaHCO_3$  水溶液でpH 8に塩基性化し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - オールおよび2 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 4 - オールの位置異性体混合物を灰白色固体として得た。収量: 250 mg (68%) ; CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  154.98 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0555】

5 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オールおよび3 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オール

位置異性体、2 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - オールおよび2 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 4 - オールの混合物 (300 g、1.94 mmol) のMeOH (10 mL) 中溶液に、10% Pd / C (300 mg) DMF (0.1 mL) を加えた。反応混合物を $H_2$  風船雰囲気下室温で2時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトのパッドに通した。セライトをMeOH (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEt<sub>2</sub>O (20 mL) で摩砕し、真空乾固して、5 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オールおよび3 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オールの位置異性体混合物を灰白色固体として得た。収量: 120 mg (50%) ; CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  125.03 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0556】

6 - メチルオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミンおよび4 - メチルオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミン

5 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オールおよび3 - アミノ - 2 - メチルピリジン

10

20

30

40

50

- 4 - オールの混合物 (1.6 g、12.9 mmol) の EtOH (20 mL) 中溶液に、室温で BrCN (2 g、19.35 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O (20 mL) で摩砕し、真空乾固して、6 - メチルオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミンおよび 4 - メチルオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミンの位置異性体混合物を茶褐色固体として得た。収量: 1 g (52%) ; CHNOS の MS (ESI+)、m/z 150.01 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0557】

10

4 - メチル - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミン

6 - メチルオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミンおよび 4 - メチルオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミン (500 mg、3.35 mmol) の DMF (10 mL) 中位置異性体混合物に、室温で 2 - ブロモ - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール (597 mg、3.62 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.27 g、10.1 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣 (粗製物 LCMS により 3 : 1) を得た。粗製の残渣を分取 HPLC により精製して、主要な位置異性体 4 - メチル - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量: 30 mg (4%) ; CHNOS の MS (ESI+)、m/z 232.09 [M + H]<sup>+</sup> ; LC 純度 99.8% (保持時間 3.12) ; NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。少量の位置異性体 (6 - メチル - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - アミン) は分取 HPLC により単離できなかった。

20

#### 【0558】

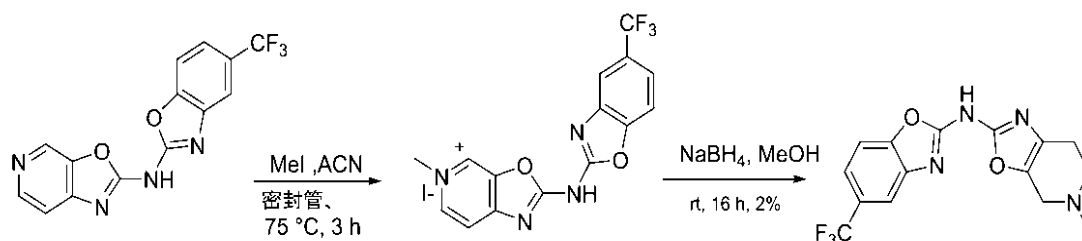
合成経路 17

30

5 - メチル - N - (5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - アミン (実施例 155)

#### 【0559】

#### 【化95】



40

#### 【0560】

5 - メチル - 2 - ((5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル)アミノ)オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 5 - イウムヨード

N - (5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - アミン (300 mg、0.93 mmol) および CH<sub>3</sub>I (200 mg、1.4 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (6 mL) 中混合物を、密封管中 70 で

50

3 時間撈拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、5 - メチル - 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) オキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イウムヨージドを白色固体として得、更には精製せずに次のステップに使用した。収量 : 1 8 0 m g ( 粗製物、L C M S により 7 4 % ) 。C H N O S の M S ( E S I + ) 、m / z 3 3 5 . 1 3 [ M + H ] <sup>+</sup>。

【 0 5 6 1 】

5 - メチル - N - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロオキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 2 - アミン

5 - メチル - 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) オキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イウムヨージド ( 3 0 0 m g 、 0 . 8 9 m m o l ) の M e O H ( 1 0 m L ) 中撈拌溶液に、0 で N a B H <sub>4</sub> ( 1 0 2 m g 、 2 . 6 8 m m o l ) を加えた。混合物を室温で 1 6 時間撈拌した。T L C は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を H <sub>2</sub> O ( 2 5 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 H P L C により精製して、5 - メチル - N - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロオキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 2 - アミンを薄黄色固体として得た。収量 : 6 m g ( 2 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.40 ( bs , 1H ) , 7.20 ( d , J = 8.0 H z , 1H ) , 7.07 ( d , J = 8.0 H z , 1H ) , 2.60 ( t , J = 5.6 H z , 2H ) , 2.56 ( bs , 2H ) , 2.44 ( bs , 2H ) , 2.35 ( s , 3H ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、m / z 3 3 9 . 3 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

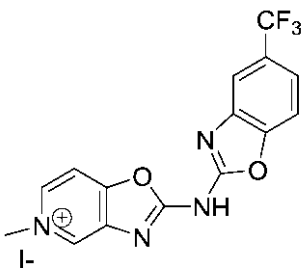
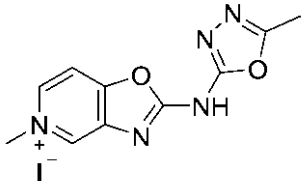
20

【 0 5 6 2 】

5 - メチル - 2 - ( ( 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) オキサゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イウムヨージドと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 5 6 3 】

【表 4 4】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イウムヨージド	145		63%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 335.0 [M] <sup>+</sup> .
5-メチル-2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5-イウムヨージド	146		55%	CHNOS の MS (ES+), $m/z$ 232.26 [M] <sup>+</sup> .

10

20

## 【0564】

30

合成経路 17 に従い 5 - メチル - N - ( 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロオキサゾロ[5 , 4 - c]ピリジン - 2 - アミンと同様の方法で以下の実施例を調製した。

## 【0565】

【表 4 5】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	156		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 339.35 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 90.05% (保持時間 4.80); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta$ 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.95 (t, $J$ = 5.7 Hz, 2H), 2.78 (bs, 2H), 2.57 (s, 3H).

10

20

## 【0566】

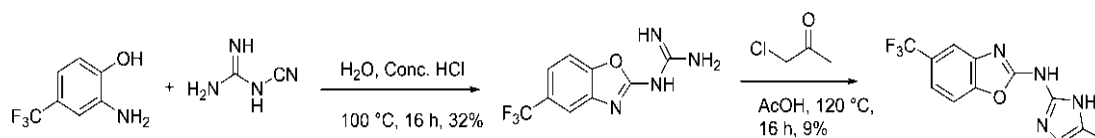
## 合成経路 18

N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン (実施例 157)

## 【0567】

## 【化 9 6】

30



2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェノール (1 g、5.6 mmol) の H<sub>2</sub>O (10 mL) 中撹拌溶液に、室温でシアノ-グアニジン (470 mg、5.6 mmol) および濃 HCl (0.4 mL、11.3 mmol) を加えた。混合物を 100 で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却した。沈殿した固体を濾過した。固体を、ヘキサン中 40% EtOAc で溶出するシリカゲル (100~200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)グアニジンを白色固体として得た。収量: 420 mg (32%); CHNOS の MS (ESI+),  $m/z$  245.20 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.6% (保持時間 4.78; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 7.57 (s, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H).

40

## 【0568】

N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

50

1 - (5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)グアニジン (100 mg、0.40 mmol) のクロロアセトン (0.5 mL) 中撹拌溶液に、室温で AcOH (0.2 mL) を加えた。混合物を 120 で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温にし、氷冷水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサンからヘキサン中 40% EtOAc で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、N - (5 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量: 10 mg (9%); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 283.21 [M + H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.7% (保持時間 4.99; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (bs, 2H), 2.02 (s, 3H).

10

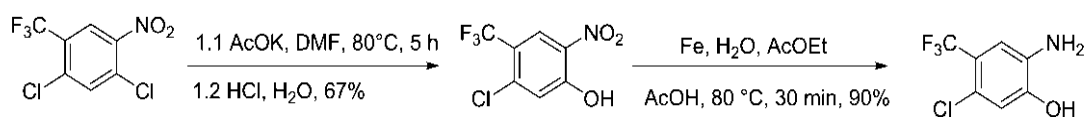
【0569】

中間体 147

2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノール

【0570】

【化97】



20

【0571】

5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノール

1, 5 - ジクロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (4 g、15.4 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液に、酢酸カリウム (1.7 g、16.9 mmol) を少しずつ加えた。反応物を 60 で 1 時間および 80 で 3 時間撹拌した。酢酸カリウム (1.7 g、16.9 mmol) を加え、これを 80 で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N HCl (100 mL) を加え、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、真空で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノールを黄色固体として得た。収量: 2.5 g (67%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 240.11 [M - H]<sup>+</sup>。

30

【0572】

2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノール

Fe (2.9 g、51.8 mmol) の AcOH (10 mL) および H<sub>2</sub>O (15 mL) 中懸濁液に、80 で EtOAc (5 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノール (2.5 g、10.3 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 80 で 30 分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O (50 mL) を加え、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、真空で濃縮して、2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェノールを白色固体として得た。収量: 2.0 g (90%); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 210.12 [M - H]<sup>+</sup>。

40

【0573】

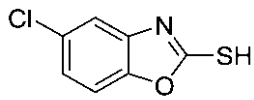
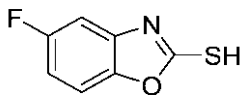
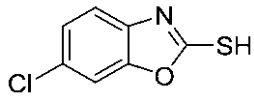
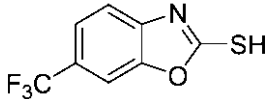
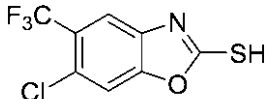
5 - (トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - チオールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0574】

50



【表 4 6】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-クロロベンゾ[d] オキサゾール-2-チ オール	148		76%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 184.09 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.05 (bs, 1H), 7.53 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H).
5-フルオロベンゾ [d]オキサゾール-2- チオール	149		84%	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.74 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.91-7.01 (m, 2H).
6-クロロベンゾ[d] オキサゾール-2-チ オール	150		89%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 185.97 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.02 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H).
6-(トリフルオロメ チル)ベンゾ[d]オキ サゾール-2-チオー ル	151		80%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 218.11 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.12 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H).
6-クロロ-5-(トリフ ルオロメチル)ベン ゾ[d]オキサゾール- 2-チオール	152		91%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 254.03 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 10.67 (bs, 1H), 7.56 (s, 2H).

10

20

30

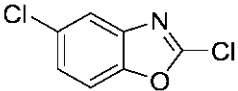
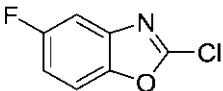
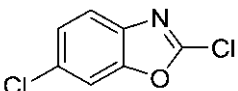
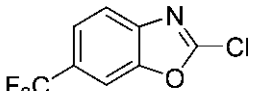
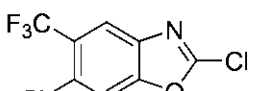
40

【 0 5 7 5 】

2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 5 7 6 】

【表 4 7】

名称	中間 体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2,5-ジクロロベン ゾ[d]オキサゾール	153		50%	精製せずに更に 進めた。
2-クロロ-5-フルオ ロベンゾ[d]オキサ ゾール	154		62%	精製せずに更に 進めた。
2,6-ジクロロベン ゾ[d]オキサゾール	155		60%	精製せずに更に 進めた。
2-クロロ-6-(トリフ ルオロメチル)ベン ゾ[d]オキサゾール	156		26%	精製せずに更に 進めた。
2,6-ジクロロ-5-(ト リフルオロメチル) ベンゾ[d]オキサゾ ール	157		60%	精製せずに更に 進めた。

10

20

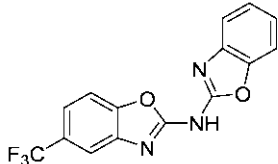
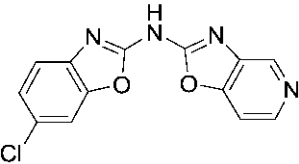
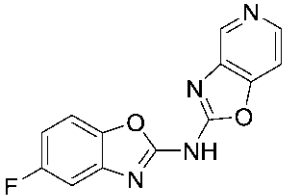
## 【 0 5 7 7 】

合成経路 1 に従い N - シクロプロピル - 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミドと同様の方法で以下の実施例を調製した。

30

## 【 0 5 7 8 】

【表 4 8】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	158		14%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 320.29 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 97.6% (保持時間 6.19 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12.61 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.25-7.38 (m, 2H).
N-(6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	159		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 287.06 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 95.5 % (保持時間 4.17 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.48 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H).
N-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	160		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 271.08 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.4% (保持時間 3.85 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.16-8.18 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H).

10

20

30

40

## 【0579】

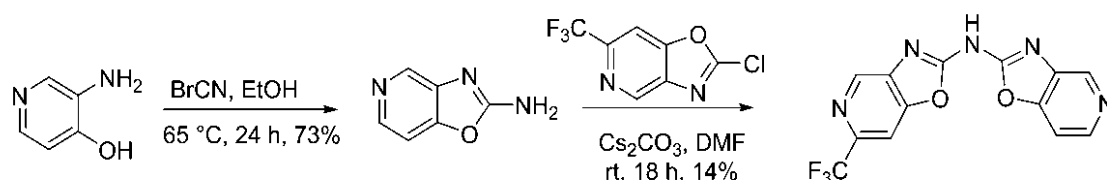
合成経路 19

N - ( オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 161 )

50

【 0 5 8 0 】

【 化 9 8 】



【 0 5 8 1 】

10

オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - アミン

3 - アミノピリジン - 4 - オール (3 g、27.2 mmol) の EtOH (40 mL) 中溶液に、室温で臭化シアン (3.5 g、32.7 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を 65 で 24 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) で塩基性化し、EtOAc (5 × 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O (100 mL) で摩砕し、真空乾固して、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - アミンを得た。収量: 2.7 g (73%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 135.95 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【 0 5 8 2 】

N - (オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - アミン

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン (500 mg、2.25 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - アミン (334 mg、2.47 mmol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.4 g、22.5 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 24 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 (50 mL) 中に注ぎ入れ、10% MeOH / DCM 混合物 (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を分取 HPLC により精製して、N - (オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン - 2 - アミンをオフ固体として得た。収量: 104 mg (14%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 322.02 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【 0 5 8 3 】

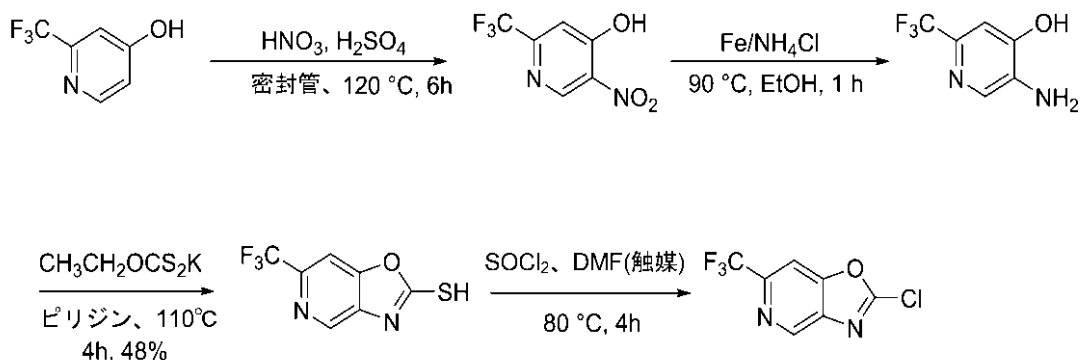
中間体 158

2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ[4, 5 - c]ピリジン

【 0 5 8 4 】

40

## 【化 9 9】



10

## 【0585】

## 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール

2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (1.95 g、11.9 mmol) の濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4.8 mL) 中冷却溶液に、密封管中発煙  $\text{HNO}_3$  (12 mL) を滴下添加した。反応混合物を 120 で 6 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オールを茶褐色固体として得た。収量：2.2 g (粗製物)； $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  209.20 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>。

20

## 【0586】

## 5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (2.2 g、10.5 mmol) の溶液に、塩化アンモニウム (2.9 g、52.8 mmol)、Fe 粉 (2.9 g、52.8 mmol) および水 (3.0 mL) を加えた。反応混合物を 90 で 1 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オールを茶褐色液体として得た。収量：890 mg (粗製物)； $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  179.01 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>。

30

## 【0587】

## 6 - (トリフルオロメチル)オキサゾロ [4, 5 - c]ピリジン - 2 - チオール

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (2.0 g、11.2 mmol) のピリジン (20 mL) 中溶液に、室温でカリウムエチルキサンテート (2.2 g、13.4 mmol) を加えた。反応混合物を 110 で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、1.0 N HCl をゆっくり加えることにより pH 4 ~ 5 に酸性化した。反応混合物を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O (25 mL) で摩砕して、6 - (トリフルオロメチル)オキサゾロ [4, 5 - c]ピリジン - 2 - チオールを茶褐色固体として得た。収量：1.1 g (50%)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)； $\text{CHNOS}$  の MS (ESI+)、 $m/z$  220.93 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>。

40

## 【0588】

## 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル)オキサゾロ [4, 5 - c]ピリジン

6 - (トリフルオロメチル)オキサゾロ [4, 5 - c]ピリジン - 2 - チオール (300 mg、1.77 mmol) の  $\text{SOCl}_2$  (3 mL) 中溶液に、室温で DMF (触媒) を加えた。反応混合物を 80 で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示し

50

た。溶媒を  $N_2$  下減圧下で除去して、2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジンを茶褐色液体として得た。収量：400 mg (粗製物)。全く精製せずに粗製物を更に進めた。

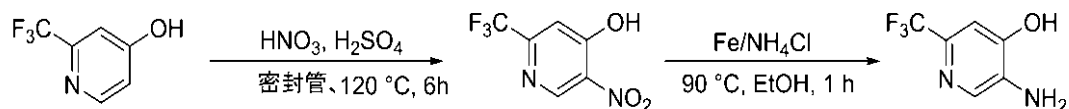
【0589】

中間体 159

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール

【0590】

【化100】



10

【0591】

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール

2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール (1.95 g、11.9 mmol) の濃  $H_2SO_4$  (4.8 mL) 中冷却溶液に、密封管中発煙  $HNO_3$  (12 mL) を滴下添加した。反応混合物を 120 で 6 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチした。混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、有機物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、真空で濃縮して、5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オールを茶褐色固体として得た。収量：2.2 g (粗製物)；CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  209.20 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0592】

5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オール (2.2 g、10.5 mmol) のエタノール (20 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (2.9 g、52.8 mmol)、Fe 粉 (2.9 g、52.8 mmol) および水 (3.0 mL) を加えた。反応混合物を 90 で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過した。濾液を真空で濃縮し、水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、真空で濃縮して、5 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - オールを茶褐色液体として得た。収量：890 mg (粗製物)；CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  179.01 [M+H]<sup>+</sup>。

30

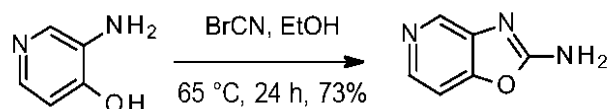
【0593】

中間体 160

オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン

【0594】

【化101】



40

【0595】

オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン

3 - アミノピリジン - 4 - オール (3 g、27.2 mmol) の EtOH (40 mL) 中溶液に、室温で臭化シアン (3.5 g、32.7 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を 65 で 24 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (200 mL) で塩基性化し、EtOAc

50

c ( 5 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 1 0 0 m L ) で摩砕し、真空乾固して、オキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミンを得た。収量 : 2 . 7 g ( 7 3 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 8.46 ( s , 1H ) , 8.19 ( d ,  $J = 5.2$  Hz , 1H ) , 7.74 ( bs , 2H ) , 7.43 ( d ,  $J = 5.2$  Hz , 1H ) ;  $\text{CHNOS}$  の MS ( ESI + ) 、  $m/z$  135 . 95 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

【 0 5 9 6 】

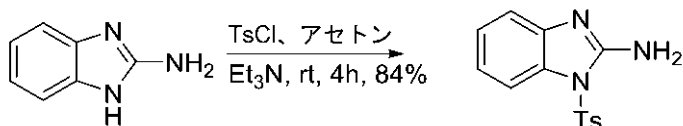
中間体 1 6 1

1 - トシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミン

【 0 5 9 7 】

10

【 化 1 0 2 】



1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミン ( 5 g 、 3 7 . 5 m m o l ) のアセトン ( 5 0 m L ) 中溶液に、アセトン ( 2 5 m L ) 中のトリエチルアミン ( 1 5 . 8 m m o l 、 1 1 2 . 7 m m o l ) および  $\text{TsCl}$  ( 8 . 5 g 、 4 5 . 1 m m o l ) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を  $\text{H}_2\text{O}$  ( 5 0 m L ) に加え、 $\text{EtOAc}$  ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機物層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を  $\text{DCM}$  ( 1 0 0 m L ) で摩砕し、真空乾固して、1 - トシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンを茶褐色固体として得た。収量 : 9 g ( 8 4 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : 10.14 ( bs , 1H ) , 7.93 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , 2H ) , 7.66 ( d ,  $J = 8.0$  Hz , 1H ) , 7.45 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , 2H ) , 7.30 ( bs , 2H ) , 7.09-7.15 ( m , 2H ) , 6.99-7.06 ( m , 1H ) , 2.35 ( s , 3H ) ;  $\text{CHNOS}$  の MS ( ESI + ) 、  $m/z$  288 . 09 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

20

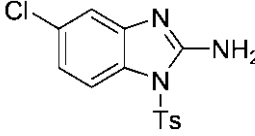
【 0 5 9 8 】

30

1 - トシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 5 9 9 】

【表 4 9】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-クロロ-1-トシル-1H-ベンゾ[d] イミダゾール-2-アミン	162		61%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 322.29 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.89-7.97 (m, 2H) 7.63 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.12-7.27 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

10

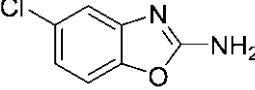
## 【0600】

20

オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【0601】

【表 5 0】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	163		78%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 167.18 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.55 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H).

30

## 【0602】

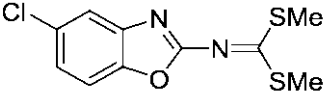
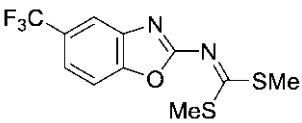
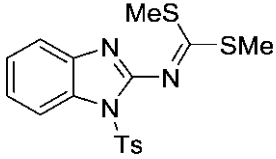
ジメチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルボンイミドジチオエートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

40

## 【0603】



【表 5 1 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
ジメチル(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	164		50%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 273.13 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 2.67 (s, 6H).
ジメチル(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	165		13%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 306.91 [M+H] <sup>+</sup> .
ジメチル(1-トシル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	166		35%.	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 280.97[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 7.96 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.55-7.69 (m, 1H), 7.46 (d, $J$ = 8.2 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35 (s, 3H).

10

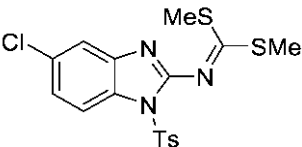
20

30

40

【 0 6 0 4 】

【表 5 1 - 2】

ジメチル(5-クロロ-1-トシル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	167		10%.	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 426.12[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.01 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).
-----------------------------------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

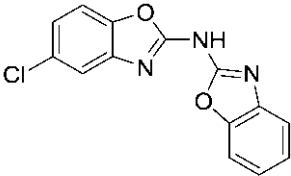
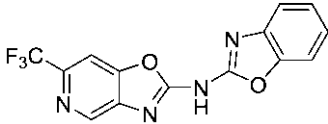
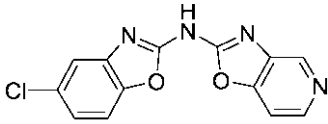
## 【 0 6 0 5 】

合成経路 3 に従い 5 - クロロ - N - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の化合物を調製した。

20

## 【 0 6 0 6 】

【表 5 2 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	162		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 286.06 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.0% (保持時間 4.39 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.70 (bs, 1H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.18-7.31 (m, 3H).
N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	163		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 320.71 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.9% (保持時間 5.03 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.32- 7.38 (m, 2H), 7.10- 7.16 (m, 1H), 6.99- 7.06 (m, 1H).
N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	164		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 287.02 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.7% (保持時間 4.51 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.34 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 7.40-7.70 (m, 3H), 7.23 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H).

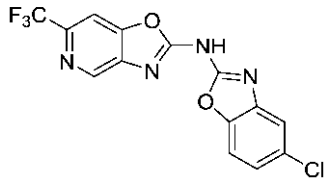
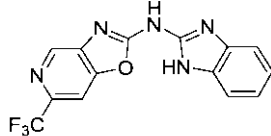
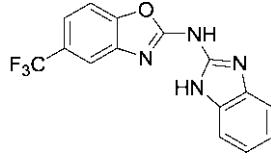
10

20

30

40

【表 5 2 - 2】

<p><i>N</i>-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-<i>c</i>]ピリジン-2-アミン</p>	165		15%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 355.03 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.8% (保持時間 6.71 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H).</p>
<p><i>N</i>-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-<i>c</i>]ピリジン-2-アミン</p>	166		27%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 320.09 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.7% (保持時間 5.82 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 12.45 (bs, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H).</p>
<p><i>N</i>-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン</p>	167		30%	<p>CHNOS の MS (ESI+), <math>m/z</math> 319.10 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 99.8% (保持時間 4.62 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 12.33 (bs, 2H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.16-7.25 (m, 2H).</p>

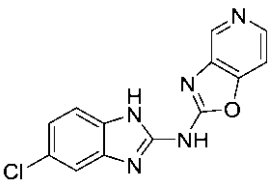
10

20

30

40

【表 5 2 - 3】

<p><i>N</i>-(5-クロロ-1<i>H</i>-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-<i>c</i>]ピリジン-2-アミン</p>	168		28%	<p>CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、<i>m/z</i> 286.04 [M+H]<sup>+</sup>; LC 純度 97.5% (保持時間 4.62 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>+<i>d</i>-TFA): δ 8.87 (s, 1H), 8.62 d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.05 d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).</p>
----------------------------------------------------------------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

20

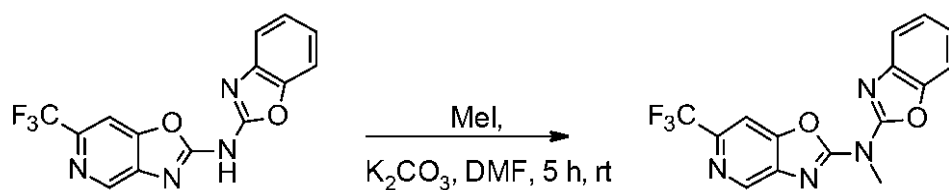
【0609】

合成経路 20

*N* - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - *N* - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - *c* ] ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 1 6 9 )

【0610】

【化 1 0 3】



30

*N* - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - *c* ] ピリジン - 2 - アミン ( 3 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l ) の DMF ( 5 m L ) 中溶液に、室温で  $K_2CO_3$  ( 3 8 8 m g 、 2 . 8 1 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 0 . 2 m L 、 2 . 8 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を真空で除去し、水 ( 5 . 0 m L ) を残渣に加え、EtOAc ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。有機物層をブライン ( 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、*N* - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - *N* - メチル - 6 - ( トリフルオロメチル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - *c* ] ピリジン - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 1 6 0 m g ( 5 1 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 4.11 (s, 3H); CHNOS の MS ( ESI<sup>+</sup> ) 、 *m/z* 335 . 0 9 [ M + H ]<sup>+</sup>。

40

【0611】

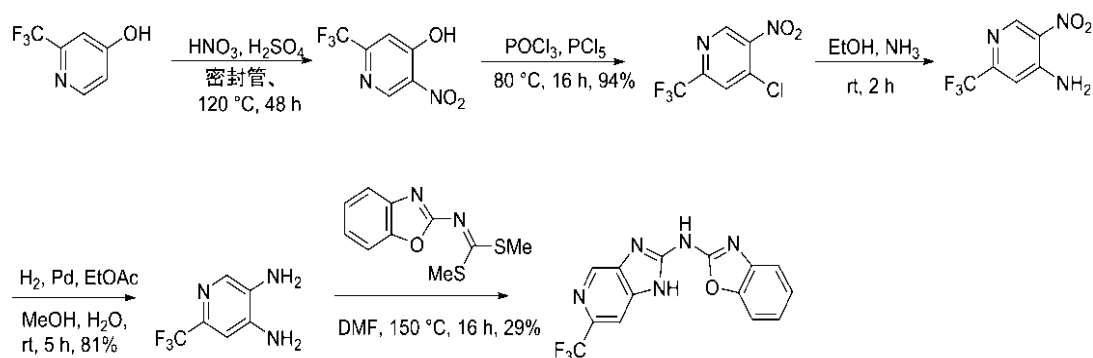
合成経路 21

*N* - ( 6 - ( トリフルオロメチル ) - 1 *H* - イミダゾ [ 4 , 5 - *c* ] ピリジン - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 7 0 )

50

【 0 6 1 2 】

【 化 1 0 4 】



10

【 0 6 1 3 】

## 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール

2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (10 g、11.9 mmol) の濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4.8 mL) 中冷却溶液に、発煙  $\text{HNO}_3$  (12 mL) を滴下添加した。反応混合物を密封管中 120 で 48 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オールを茶褐色固体として得た。収量：3.0 g (23%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.08 (s, 1H), 7.43 (s, 1H) CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  208.98 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【 0 6 1 4 】

## 4 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - オール (3.9 g、0.014 mol) の  $\text{POCl}_3$  (2 mL、0.021 mol) 中撹拌溶液に、室温で  $\text{PCl}_5$  (4.5 g、0.021 mol) を加えた。反応物を 80 で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、DCM (100 mL) で希釈し、水 (100 mL)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機物を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、4 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジンを黄色油状物として得た。収量：3.0 g (94%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  227.34 [M + H]<sup>+</sup>。

30

【 0 6 1 5 】

## 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン

4 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン (1.0 g、4.42 mmol) の EtOH (20 mL) 中撹拌溶液に、 $\text{NH}_3$  ガスを -78 で 15 分間パージした。反応混合物を密封管中室温で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミンを黄色固体として得た。収量：1.0 g (粗製物) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 9.02 (s, 1H), 7.39 (s, 1H); CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  208.20 [M + H]<sup>+</sup>。

40

【 0 6 1 6 】

## 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3, 4 - ジアミン

5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - アミン (1 g、4.83 mmol) の MeOH / EtOAc (1.5 : 1) 中撹拌溶液に、50% Pd / C (1 g) を室温に加えた。反応混合物を  $\text{H}_2$  雰囲気 (1 atm) 下室温で 5 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物をセライトベッドに通して濾過し、MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液を真空下で蒸発させて、6 - (トリフルオロメチル)ピリジ

50

ン - 3 , 4 - ジアミンを粘稠性液体として得た。収量 : 700 mg ( 81% );  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$  ): 7.69 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.73 (bs, 2H), 5.08 (bs, 2H);  $\text{CHNOS}$  の  $\text{MS (ESI+)}$ 、 $m/z$  178.03 [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$ 。

# 【 0 6 1 7 】

N - ( 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン

6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 , 4 - ジアミン ( 400 mg、2.25 mmol ) およびジメチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イルカルボンイミドジチオエート ( 537 mg、2.25 mmol ) の DMF ( 10 mL ) 中混合物を、150 で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 ( 50 mL ) 中に注ぎ入れた。沈殿した固体を濾過し、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 100 mL ) で洗浄し、 $\text{Et}_2\text{O}$  ( 25 mL ) で摩砕し、減圧乾固して、N - ( 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 210 mg ( 29% );  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ): 8.74 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H);  $\text{CHNOS}$  の  $\text{MS (ESI+)}$ 、 $m/z$  320.08 [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$ 。

10

# 【 0 6 1 8 】

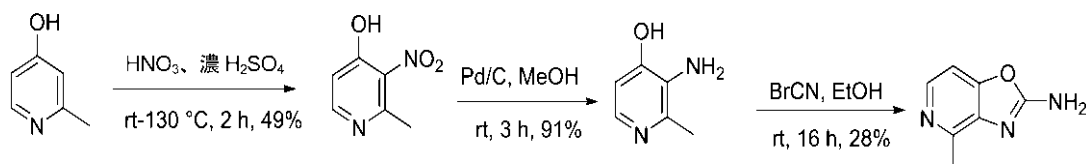
## 合成経路 2 2

N - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 4 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 1 7 1 )

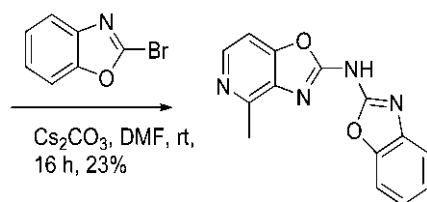
20

# 【 0 6 1 9 】

## 【 化 1 0 5 】



30



# 【 0 6 2 0 】

## 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 4 - オール

発煙硝酸 ( 6.6 mL、158.8 mmol ) および濃硫酸 ( 6.6 mL、123.8 mmol ) の溶液に、室温で 2 - メチルピリジン - 4 - オール ( 3 g、27.5 mmol ) を少しずつ加えた。反応混合物を 130 で 2 時間加熱した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注ぎ入れ、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  を使用することにより pH を約 7 に中和した。沈殿した黄色固体を濾過し、60 で真空乾固した。固体を MeOH ( 50 mL ) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を廃棄した。濾液を減圧下で濃縮して、2 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 4 - オールを黄色固体として得た。収量 : 2.0 g ( 49% );  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ): 8.53 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 2.08 (s, 3H);  $\text{CHNOS}$  の  $\text{MS (ESI+)}$ 、 $m/z$  155.24 [  $\text{M} + \text{H}$  ] $^+$ 。

40

# 【 0 6 2 1 】

50

## 3 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オール

2 - メチル - 3 - ニトロピリジン - 4 - オール ( 1 . 5 g 、 9 . 7 4 m m o l ) の M e O H ( 6 0 m L ) 中溶液に、10 % P d / C ( 1 . 5 g ) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> 風船雰囲気下室温で3時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトのパッドに通した。セライトを M e O H ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、3 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オールを茶褐色半固体として得た。収量 : 1 . 1 g ( 9 1 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.75 (bs, 2H), 2.06 (s, 3H). C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 2 5 . 1 4 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 6 2 2 】

10

## 4 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン

3 - アミノ - 2 - メチルピリジン - 4 - オール ( 5 0 0 m g 、 4 . 0 3 m m o l ) の E t O H ( 1 0 m L ) 中溶液に、室温で臭化シアン ( 1 . 3 g 、 1 2 . 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で16時間加熱した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 溶液 ( 5 0 m L ) に注ぎ入れ、D C M 中 1 0 % M e O H ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。有機物層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、E t O A c 中 1 0 % M e O H で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミンを薄黄色固体として得た。収量 : 1 7 0 m g ( 2 8 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 5 0 . 1 9 [ M + H ]<sup>+</sup>。

20

【 0 6 2 3 】

## N - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 4 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン

4 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミン ( 1 7 0 m g 、 1 . 1 4 m m o l ) の D M F ( 5 m L ) 中溶液に、2 - プロモベンゾ [ d ] オキサゾール ( 3 3 7 m g 、 1 . 7 1 m m o l ) および C s<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 1 . 1 g 、 3 . 4 2 m m o l ) を加えた。得られた混合物を室温で16時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を C H C l<sub>3</sub> 中 1 0 % I P A ( 5 × 2 0 m L ) で摩砕した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製して、N - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) - 4 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 7 3 m g ( 2 3 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8 . 55 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7 . 57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 2.90 (s, 3H); C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 6 7 . 2 2 [ M + H ]<sup>+</sup>。

30

【 0 6 2 4 】

## 合成経路 2 3

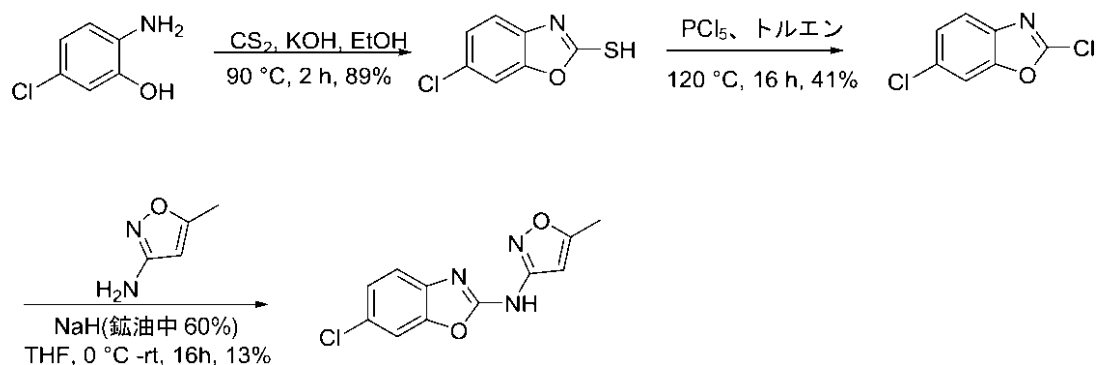
## 6 - クロロ - N - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 7 2 )

40

【 0 6 2 5 】



## 【化 106】



10

## 【0626】

## 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - チオール

KOH ( 4 . 7 g、83 . 8 mmol ) の EtOH ( 100 mL ) 中溶液に、室温で 2 - アミノ - 5 - クロロフェノール ( 4 . 0 g、27 . 8 mmol ) および CS<sub>2</sub> ( 5 . 10 mL、83 . 8 mmol ) を加えた。反応混合物を 2 時間還流させた。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の残渣を得た。残渣を 1 . 0 N HCl ( 100 mL ) で酸性化し、EtOAc ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 100 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - チオールを灰白色固体として得た。収量 : 4 . 6 g ( 89 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 14.02 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 185 . 97 [ M + H ]<sup>+</sup>

20

## 【0627】

## 2 , 6 - ジクロロベンゾ [ d ] オキサゾール

6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - チオール ( 5 . 0 g、27 . 1 mmol ) のトルエン ( 150 mL ) 中溶液に、室温で PCl<sub>5</sub> ( 28 . 2 g、136 mmol ) を少しずつ加えた。反応混合物を 120 °C で 16 時間加熱した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣を Et<sub>2</sub>O ( 100 mL ) に溶解した。不溶性固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサンからヘキサン中 3 % EtOAc で溶出するシリカゲル ( 100 ~ 200 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 , 6 - ジクロロベンゾ [ d ] オキサゾールをオレンジ色固体として得た。収量 : 2 . 1 g ( 41 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H) .

30

## 【0628】

## 6 - クロロ - N - ( 5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン

5 - メチルイソオキサゾール - 3 - アミン ( 300 mg、3 . 06 mmol ) の乾燥 THF ( 10 mL ) 中溶液に、0 °C で水素化ナトリウム ( 鉱油中 60 %、366 mg、9 . 17 mmol ) を加えた。得られた混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、2 , 6 - ジクロロベンゾ [ d ] オキサゾール ( 575 mg、3 . 06 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間更に攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 20 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 × 20 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 20 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O ( 25 mL ) で摩砕し、真空乾固して、N - シクロプロピル - 2 - ( ( 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) チアゾール - 4 - カルボキサミドを黄色固体として得た。収量 : 99 mg ( 13 % ) ; CHN

40

50

OSのMS (ESI+)、 $m/z$  249.99 [M+H]<sup>+</sup>; LC純度99.8% (保持時間 = 5.96分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): 7.60 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

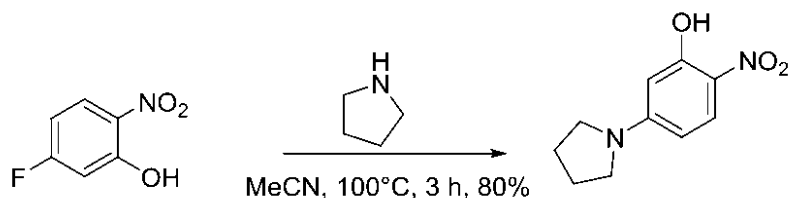
【0629】

中間体168

2-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イル)フェノール

【0630】

【化107】



10

5-フルオロ-2-ニトロフェノール (5.0 g、31.8 mmol) およびピロリジン (6.8 g、95.5 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (30 mL) 中混合物を、密封管中 100 で 3 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン (25 mL) で摩砕し、減圧乾固して、2-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イル)フェノールを得た。収量: 5.3 g (80%); CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$  209.30 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0631】

2-ニトロ-5-(ピロリジン-1-イル)フェノールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0632】

【表 5 3】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-ニトロ-5-(ピペリジン-1-イル)フェノール	169		58%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 222.97 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 10.57 (bs, 1H), 7.82 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 6.59 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.47 (bs, 4H), 1.53-1.62 (m, 6H)
5-モルホリノ-2-ニトロフェノール	170		95%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 224.95 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 10.90 (bs, 1H), 7.87 (d, $J$ = 9.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, $J$ = 2.4, 9.5 Hz, 1H), 6.43 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 3.39-3.43 (m, 4H)

10

20

## 【0633】

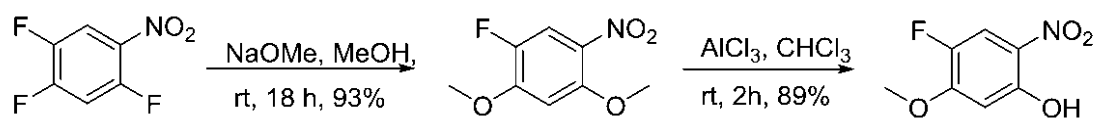
中間体 171

4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロフェノール

30

## 【0634】

## 【化108】



## 【0635】

1-フルオロ-2,4-ジメトキシ-5-ニトロベンゼン

1,2,4-トリフルオロ-5-ニトロベンゼン (10 g、56.5 mmol) の MeOH (80 mL) 中溶液に、0 でナトリウムメトキシド (MeOH 中 25%、27.0 mL、124 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、EtOAc (200 mL) で希釈し、1.0 M クエン酸水溶液 (200 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機物を乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-フルオロ-2,4-ジメトキシ-5-ニトロベンゼンを黄色固体として得た。収量: 10.6 g (93%);  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.95-7.99 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 4.01 (bs, 6H); CHNOS の MS (ESI+),  $m/z$  202.09  $[M+H]^+$ 。

40

## 【0636】

4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロフェノール

50

1 - フルオロ - 2 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロベンゼン ( 6 . 0 g 、 2 9 . 8 m m o l ) の  $\text{CHCl}_3$  ( 5 0 m L ) 中溶液に、0 で  $\text{AlCl}_3$  ( 6 . 0 g 、 4 4 . 8 m m o l ) を少しずつ加えた。反応混合物を 7 0 で 1 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 ( 1 0 0 m L ) 中に注ぎ入れ、1 . 0 N  $\text{HCl}$  で p H 2 に酸性化し、E t O A c ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機物を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサン中 4 0 % E t O A c で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - フルオロ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノールを黄色固体として得た。収量 : 5 . 0 g ( 8 9 % ) ;  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 10.98 (bs, 1H), 7.72-7.98 (m, 1H), 6.70-6.95 (m, 1H), 3.92 (s, 3H);  $\text{CHNOS}$  の M S ( E S I - ) 、  $m/z$  186 . 06 [ M - H ]  $^-$ 。

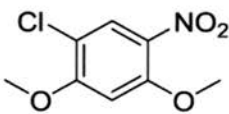
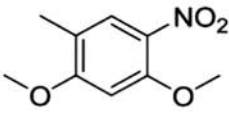
10

【 0 6 3 7 】

1 - フルオロ - 2 , 4 - ジメトキシ - 5 - ニトロベンゼンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 6 3 8 】

【 表 5 4 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
1-クロロ-2,4-ジメトキシ-5-ニトロベンゼン	172		76%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 218.16 [M+H] $^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 8.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 1H)
1,5-ジメトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゼン	173		69%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 198.11 [M+H] $^+$ ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.84 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

20

30

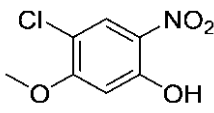
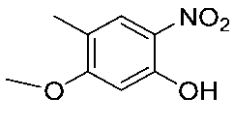
40

【 0 6 3 9 】

4 - フルオロ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール ( ステップ - 2 ) と同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 6 4 0 】

【表 5 5】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
4-クロロ-5-メ トキシ-2-ニト ロフェノール	174		87%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 202.06 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.21 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H)
5-メトキシ-4- メチル-2-ニト ロフェノール	175		94%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 182.13 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 11.03 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

10

20

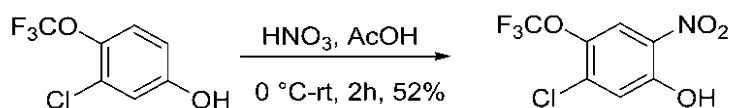
【0641】

中間体 176

5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェノール

【0642】

【化109】



30

3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェノール (5.0 g、28.3 mmol) の酢酸 (20 mL) 中溶液に、0 で硝酸 (1.4 mL、33.96 mmol) の酢酸 (4.0 mL) 中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 (200 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、ブライン (200 mL) で洗浄した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサン中5% EtOAcで溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェノールを黄色固体として得た。収量: 3.2 g (52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 11.98 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H). CHNOS の MS (ESI-),  $m/z$  256.07 [M-H]<sup>-</sup>。

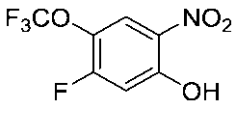
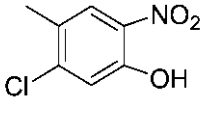
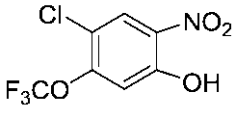
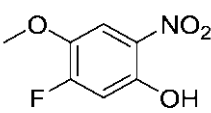
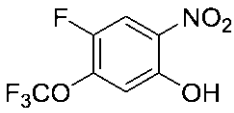
40

【0643】

5 - クロロ - 2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェノールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0644】

【表 5 6 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-フルオロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール	177		52%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 240.16 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.98 (bs, 1H), 8.20-8.26 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , フッ素はデカップリングされている): δ 11.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H)
5-クロロ-4-メチル-2-ニトロフェノール	178		30%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 186.16 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 10.44 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).
4-クロロ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール	179		73%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 256.10 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.98 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)
5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロフェノール	180		16%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 186.15 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10.88 (bs, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)
4-フルオロ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール	181		57 %	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 240.05 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.61 (bs, 1H), 8.15-8.23 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H)

10

20

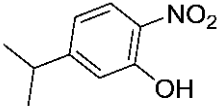
30

40

50

【 0 6 4 5 】

【表 5 6 - 2 】

5-イソプロピル -2-ニトロフェ ノール	182		15%	CHNOS の MS (ESI-)、 <i>m/z</i> 180.28 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.74 (bs, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 2.65-2.74 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 6H)
-----------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

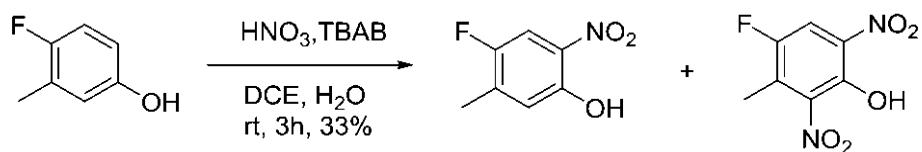
【 0 6 4 6 】

中間体 1 8 3

4 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロフェノール

【 0 6 4 7 】

【化 1 1 0 】



20

4 - フルオロ - 3 - メチルフェノール ( 1 0 . 0 g 、 7 9 . 3 m m o l ) の D C E : H<sub>2</sub>O ( 1 : 2 、 1 5 0 m L ) 中溶液に、室温で T B A B ( 2 . 6 g 、 7 . 9 3 m m o l ) および H N O<sub>3</sub> ( 6 . 6 m L 、 1 5 . 9 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 ( 1 0 0 m L ) 中に注ぎ入れ、D C M ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を、ヘキサン中 5 % E t O A C で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロフェノールを黄色固体として得た。収量 : 4 . 5 g ( 3 3 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 10 . 81 (bs, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 2.32(s, 3H); C H N O S の M S ( E S I - ) 、 *m/z* 1 7 0 . 0 5 [ M - H ]<sup>-</sup>。正確な位置異性体の生成をフッ素脱共役 N M R により更に確認した。

30

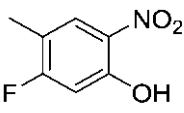
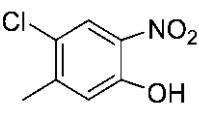
【 0 6 4 8 】

4 - フルオロ - 5 - メチル - 2 - ニトロフェノールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

40

【 0 6 4 9 】

【表 5 7】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-フルオロ-4-メチル-2-ニトロフェノール	184		42%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 170.10 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.14 (bs, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)
4-クロロ-5-メチル-2-ニトロフェノール	185		20%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 186.15 [M-H] <sup>-</sup>

10

20

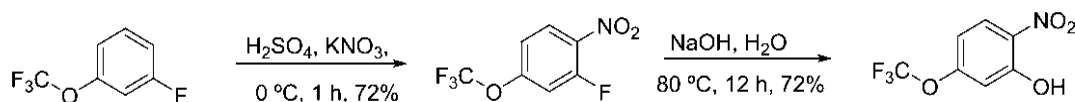
【0650】

中間体 186

2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール

【0651】

【化111】



30

【0652】

2-フルオロ-1-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

1-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (2.0 g、11.1 mmol) の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5.0 mL) 中溶液に、0 °C で KNO<sub>3</sub> (1.34 g、13.3 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (50 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中 10% EtOAc で摩砕して、2-フルオロ-1-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンを黄色液体として得た。収量：1.8 g (粗製物)。粗製物データは生成物を示し、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

40

【0653】

2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール

2-フルオロ-1-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.8 g、7.90 mmol) の H<sub>2</sub>O (10 mL) 中溶液に、室温で NaOH (950 mg、23.8 mmol) を加えた。次いで反応混合物を 80 °C で 12 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテル (20 mL) で、続いてアセトン (20 mL) で摩砕し、減圧乾固して、2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノールを黄色固体として得た。収量：1.3 g (72%) ; CHNOS の MS (ESI+),  $m/z$  222.02 [M+H]<sup>+</sup>。LC 純度 89.3% (保持時間 1.99 分)。

50



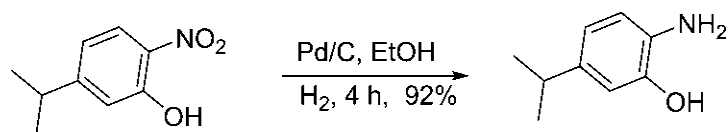
【 0 6 5 4 】

中間体 1 8 7

2 - アミノ - 5 - イソプロピルフェノール

【 0 6 5 5 】

【 化 1 1 2 】



10

5 - イソプロピル - 2 - ニトロフェノール ( 2 . 0 g 、 1 1 m m o l ) の E t O H ( 5 0 m L ) 中溶液に、 1 0 % P d / C ( 1 . 0 g ) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> 風船雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトのパッドに通し、セライトを E t O H ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - イソプロピルフェノールを黄色がかった固体として得た。収量 : 1 . 2 g ( 7 0 % ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 1 5 2 . 1 1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【 0 6 5 6 】

2 - アミノ - 5 - イソプロピルフェノールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

20

【 0 6 5 7 】

【表 5 8 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-アミノ-5-(ピロリジン-1-イル)フェノール	188		51%	粗製物データは生成物を示した。更には精製せずに次のステップに使用した。
2-アミノ-5-(ピペリジン-1-イル)フェノール	189		46%	粗製物データは生成物を示した。更には精製せずに次のステップに使用した。
2-アミノ-5-モルホリノフェノール	190		42%	粗製物データは生成物を示した。更には精製せずに次のステップに使用した。
2-アミノ-4-フルオロ-5-メチルフェノール	191		92%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 140.0 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.79 (bs, 1H), 6.40-6.48 (m, 1H), 6.29-6.35 (m, 1H), 4.56 (bs, 2H), 1.99 (s, 3H)
2-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェノール	192		89%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 142.06 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 6.37-6.45 (m, 2H), 4.36 (bs, 2H), 1.99 (s, 3H)
2-アミノ-4-フルオロ-5-メトキシフェノール	193		99%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 156.16 $[M+H]^+$
2-アミノ-5-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール	194		98%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 210.16 $[M-H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 10.05 (bs, 1H), 6.60-6.65 (m, 2H), 4.74 (bs, 2H)

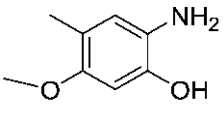
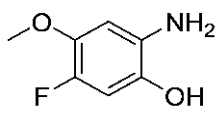
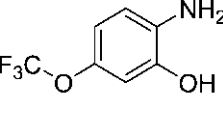
10

20

30

40

【表 5 8 - 2】

2-アミノ-5-メ トキシ-4-メチ ルフェノール	195		55%	粗製物データは生成物を示した。これを更には精製せずに次のステップに使用した。
2-アミノ-5-フ ルオロ-4-メト キシフェノ	196		61%	粗製物データは生成物を示した。これを更には精製せずに次のステップに使用した。
2-アミノ-5-(ト リフルオロメ トキシ)フェノ ール	197		86%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 192.03 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 60% (保持時間 1.88 分)。

10

20

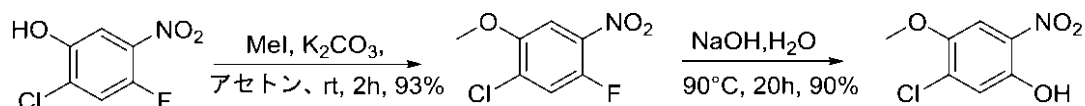
【 0 6 5 9 】

中間体 1 9 8

5 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール

【 0 6 6 0 】

【 化 1 1 3 】



30

【 0 6 6 1 】

1 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼン

2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェノール (5.0 g、26.1 mmol) のアセトン (100 mL) 中溶液に、室温で  $K_2CO_3$  (18 g、131 mmol) およびヨウ化メチル (8.0 mL、131 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、 $H_2O$  (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を  $H_2O$  (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、1 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼンを黄色固体として得た。収量: 5.0 g (93%);  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.94-7.97 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H) 3.95 (s, 3H).

40

【 0 6 6 2 】

5 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール

1 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼン (4.0 g、19.5 mmol) の  $H_2O$  (50 mL) 中溶液に、室温で NaOH (8.0 g、195 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 20 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、1.0 N HCl で pH 2 に

50

酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - クロロ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノールを黄色固体として得た。収量 : 3.6 g (90%) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.85 (bs, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.85 (s, 3H); CHNOS の MS (ESI<sup>-</sup>)、m/z 202.11 [M - H]<sup>-</sup>。

【0663】

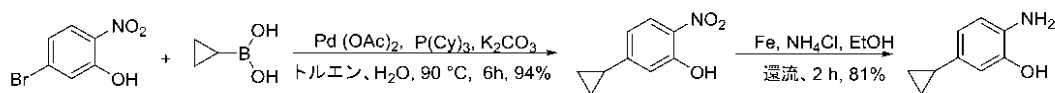
中間体 199

2 - アミノ - 5 - シクロプロピルフェノール

【0664】

【化114】

10



【0665】

シクロプロピル - 2 - ニトロフェノール

5 - プロモ - 2 - ニトロフェノール (5.0 g、22.9 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (2.6 g、29.9 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 g、68.8 mmol) のトルエン (70 mL) および H<sub>2</sub>O (7.0 mL) 中混合物を、N<sub>2</sub> ガスにて室温で 1 時間パージした。N<sub>2</sub> でパージした後、酢酸パラジウム (260 mg、1.15 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (650 mg、2.29 mmol) を室温でこの反応混合物に加えた。反応混合物を N<sub>2</sub> ガスにて室温で 15 分間再度パージし、90 で 6 時間更に攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 - シクロプロピル - 2 - ニトロフェノールを茶褐色粘稠性油状物として得た。収量 : 3.90 g (95%) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) : 10.68 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H) ; CHNOS の MS (ESI<sup>-</sup>)、m/z 177.97 [M - H]<sup>-</sup>。

20

30

【0666】

2 - アミノ - 5 - シクロプロピルフェノール

5 - シクロプロピル - 2 - ニトロフェノール (500 mg、2.79 mmol) の EtOH (5.0 mL) および H<sub>2</sub>O (5.0 mL) 中混合物に、室温で Fe 粉 (781 mg、13.95 mmol) および塩化アンモニウム (740 mg、13.95 mmol) を加えた。反応混合物を 90 で 2 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物を室温に冷却し、セライトパッドに通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣を H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機物を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - シクロプロピルフェノールを黄色固体として得た。収量 : 337 mg (81%) ; CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 149.92 [M + H]<sup>+</sup>。

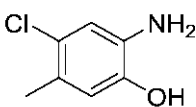
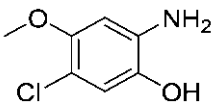
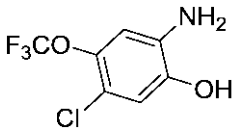
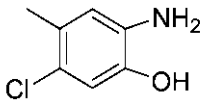
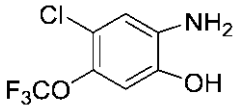
40

【0667】

2 - アミノ - 5 - シクロプロピルフェノール (ステップ - 2) と同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0668】

【表 5 9 - 1】

名称	中間 体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-アミノ-4-クロロ-5-メチルフェノール	200		57%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 156.04 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 9.13 (bs, 1H), 6.53-6.59 (m, 2H), 4.58 (bs, 2H), 2.08 (s, 3H)
2-アミノ-5-クロロ-4-メトキシフェノール	201		93%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 174.14 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.88 (bs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 3.66 (s, 3H)
2-アミノ-5-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール	202		92%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 228.17 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 9.83 (bs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.06 (bs, 2H)
2-アミノ-5-クロロ-4-メチルフェノール	203		48%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 157.99 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 9.20 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.56 (bs, 2H), 2.09 (s, 3H)
2-アミノ-4-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール	204		73%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 226.03 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 9.86 (bs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.03 (bs, 2H)

10

20

30

40

【表 5 9 - 2】

2-アミノ-4-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェノール	205		55%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 210.12 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.50 (bs, 1H), 6.62-6.66 (m, 1H), 6.48-6.55 (m, 1H), 5.05, (bs, 2H)
2-クロロベンゾ[d]オキサゾール-6-アミン	206		63%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)フェノール	207		39%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 139.93 [M+H] <sup>+</sup> ;
2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシフェノール	208		71%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 174.04 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.50 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H)

10

20

30

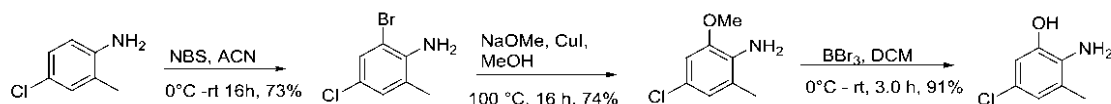
【 0 6 7 0 】

中間体 2 0 9

2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メチルフェノール

【 0 6 7 1 】

【 化 1 1 5 】



40

【 0 6 7 2 】

2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メチルアニリン

4 - クロロ - 2 - メチルアニリン ( 1 5 . 0 g 、 1 0 6 . 3 8 m m o l ) の A C N ( 1 5 0 m L ) 中溶液に、0 で N B S ( 2 0 . 8 g 、 1 1 0 m m o l ) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 2 0 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 2 0 0 m L ) で抽出した。有機層を飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。有機層をブライン ( 2 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 5 % E t O A c で溶出するシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メチルアニリンを薄茶褐色固体として得た。収量 : 1 7 . 1 g ( 7 3 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l<sub>3</sub> ) : 7.29

50

(d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 2.19 (s, 3H).

【0673】

4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - メチルアニリン

2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メチルアニリン (5.0 g、22.8 mmol) および CuI (4.78 g、25 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、室温でナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中 25%、25 mL) をゆっくり加えた。混合物を 100 で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (100 mL) で希釈し、EtOAc ( $2 \times 100$  mL) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 5% EtOAc で溶出するシリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - メチルアニリンを暗茶褐色液体として得た。収量: 2.9 g (74%);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI<sup>+</sup>)、 $m/z$  172.07 [M + H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6.72 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

10

【0674】

2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メチルフェノール

4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - メチルアニリン (2.7 g、15.7 mmol) の DCM (50 mL) 中溶液に、0 で  $\text{Br}_2$  (19.7 g、78 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を 0 にて  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (50 mL) で中和し、DCM ( $3 \times 100$  mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メチルフェノールを茶褐色固体として得た。収量: 2.27 g (91%);  $\text{CHNOS}$  の MS (ESI<sup>+</sup>)、 $m/z$  156.15 [M + H]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.46 (bs, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 2.03 (s, 3H).

20

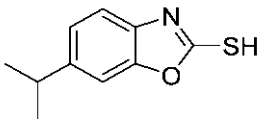
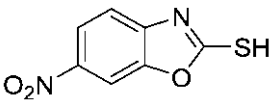
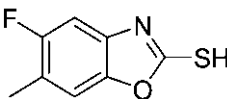
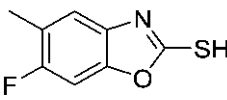
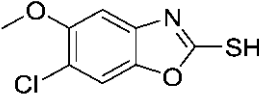
【0675】

合成経路 23 (ステップ 1) に従い 6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - チオールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0676】

30

【表 6 0 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-イソプロピル ベンゾ[d]オキサ ザール-2-チ オール	210		83%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 192.02 $[M-H]^{-}$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.91 (bs, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.7$ , 6.8 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)
6-ニトロベンゾ [d]オキサゾー ル-2-チオール	211		81%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 195.20 $[M-H]^{-}$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.39 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.0$ , 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H),
5-フルオロ-6- メチルベンゾ [d]オキサゾー ル-2-チオール	212		92%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 184.05 $[M+H]^{+}$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.91 (bs, 1H), 7.40-7.57 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)
6-フルオロ-5- メチルベンゾ [d]オキサゾー ル-2-チオール	213		64%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 184.0 $[M+H]^{+}$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.90 (bs, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)
6-クロロ-5-メ トキシベンゾ [d]オキサゾー ル-2-チオール	214		32%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 214.11 $[M-H]^{-}$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ): $\delta$ 10.17 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)

10

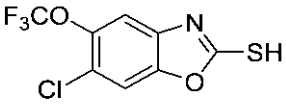
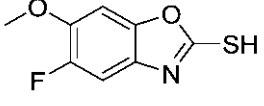
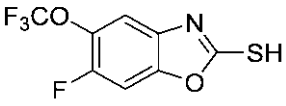
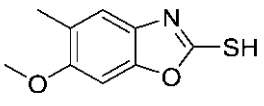
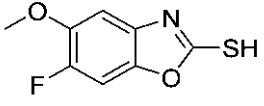
20

30

40



【表 6 0 - 2】

6-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	215		84%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 268.08 $[M-H]^{-1}$ HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.32 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 (s, 1H)
5-フルオロ-6-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	216		35%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 198.15 $[M-H]^{-1}$ HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.86 (bs, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)
6-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	217		88%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 252.19 $[M-H]^{-1}$ HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.10 (bs, 1H), 7.81-7.92 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 1H),
6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	218		74%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 196.09 $[M+H]^{+1}$ HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.60 (bs, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
6-フルオロ-5-メトキシベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	219		70%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 198.0 $[M-H]^{-1}$ HNMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.01 (bs, 1H), 7.59-7.72 (m, 1H), 6.90-7.13 (m, 1H), 3.87 (s, 3H)

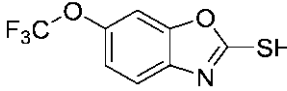
10

20

30

40

【表 6 0 - 3】

6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール	220		54%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 233.9 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.2% (保持時間 1.70 分). $^1H$ NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 14.08 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H).
-----------------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

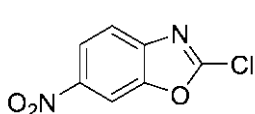
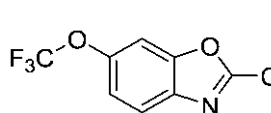
10

## 【 0 6 7 9 】

合成経路 2 3 (ステップ 2) に従い 2, 6 - ジクロロベンゾ [ d ] オキサゾールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【 0 6 8 0 】

【表 6 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ $^1H$ NMR および LCMS
2-クロロ-6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール	221		62%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
2-クロロ-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール	222		48%	粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。

20

30

## 【 0 6 8 1 】

中間体 2 2 3

2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール

## 【 0 6 8 2 】

## 【化 1 1 6】



40

6 - クロロ - 4 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - チオール ( 1 . 3 g 、 6 . 5 mmol ) の DCM ( 50 mL ) 中溶液に、0 で DMF ( 0 . 5 mL ) および  $\text{SOCl}_2$  ( 12 mL ) をゆっくり加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を氷水 ( 20 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 25 mL ) で抽出した。有機層をブライン ( 50 mL ) で洗浄し、乾燥 (

50

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、2,6-ジクロロ-4-メチルベンゾ[d]オキサゾールを薄茶褐色固体として得た。収量：1.1 g (85%) ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

【0683】

2,6-ジクロロ-4-メチルベンゾ[d]オキサゾールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0684】

【表 6 2 - 1】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-クロロ-6-イソ プロピルベンゾ [d]オキサゾール	224		68%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.25-7.34 (m, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
2,6-ジクロロ-5- メトキシベンゾ [d]オキサゾール	225		99%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.90 (s, 3H)
2,6-ジクロロ-5- (トリフルオロ メトキシ)ベン ゾ[d]オキサゾ ール	226		97%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).
2-クロロ-5-フル オロ-6-メトキ シベンゾ[d]オキ サゾール	227		95%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): 7.61-7.79 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).
2-クロロ-6-フル オロ-5-(トリフ ルオロメトキ シ)ベンゾ[d]オ キサゾール	228		97%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 8.13- 8.29 (m, 2H)
2-クロロ-5-フル オロ-6-メチル ベンゾ[d]オキサ ゾール	229		52%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 7.71 -7.77 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)
2-クロロ-6-フル オロ-5-メチル ベンゾ[d]オキサ ゾール	230		48%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 7.57-7.87 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

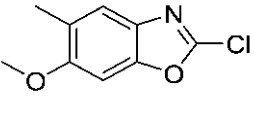
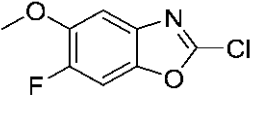
10

20

30

40

【表 6 2 - 2】

2-クロロ-6-メトキシ-5-メチルベンゾ[d]オキサゾール	231		45%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)
2-クロロ-6-フルオロ-5-メトキシベンゾ[d]オキサゾール	232		39%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7.85-7.93 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

10

## 【0686】

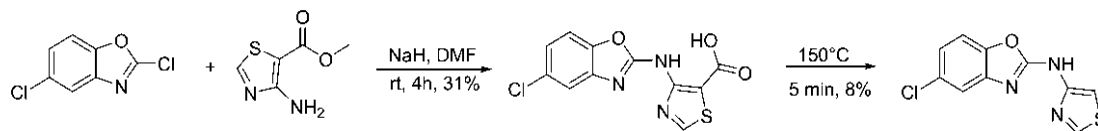
## 合成経路 24

5-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(実施例173)

20

## 【0687】

## 【化117】



## 【0688】

4-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボン酸

30

メチル 4-アミノチアゾール-5-カルボキシレート(250g、1.58mmol)のDMF(10mL)中溶液に、0 でNaH(60%、190g、4.81mmol)を加えた。懸濁液を0 で30分間攪拌し、2,5-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール(300mg、1.60mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を濃縮乾固し、H<sub>2</sub>O(25mL)で希釈し、EtOAc(2×25mL)で抽出した。水性層を1.0N HClでpH1~2に酸性化した。沈殿した固体を濾過し、真空乾固して、4-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボン酸を茶褐色固体として得た。収量: 150mg(31%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 11.79 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.08-7.72 (m, 3H); CHNOSのMS(E SI<sup>-</sup>), m/z 293.98 [M-H]<sup>-</sup>; LC純度48.7%(保持時間1.37分)。

40

## 【0689】

5-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

4-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボン酸(150mg、0.50mmol)を150 で5分間加熱した。TLCは反応が完結していることを示した。粗製の反応混合物を分取HPLCにより精製して、5-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミンを灰白色固体として得た。収量: 10mg(8.0%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ): 11.82 (bs, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J

50

【 0 6 9 0 】

5 - フルオロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロ  
メトキシ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 174 )

【 0 6 9 1 】

【化 1 1 8】



【 0 6 9 2 】

シュウ酸ジエチル (30.0 g、205 mmol) の EtOH (50 mL) 中溶液に、  
-20 で EtOH (20 mL) 中のヒドラジン水和物 (8.1 mL) を滴下添加した。  
反応混合物を -20 で 0.5 時間攪拌し、濾過した。濾液に室温で水 (15 mL) およ  
び臭化シアン (16.5 g、164 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し  
た。沈殿した固体を濾過し、Et<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄し、真空乾固して、エチル 5  
- アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート白色固体として得た。  
収量: 10 g (31%) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.78 (s, 2H), 4.32 (q, J  
= 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H); C H N O S の MS (ESI+)、m/z 1  
58.02 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【 0 6 9 3 】

エチル 5 - ( ( ピス ( メチルチオ ) メチレン ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール  
- 2 - カルボキシレート

エチル 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 2 0 g 、 1 2 7 m m o l ) の D M F ( 2 0 0 m L ) 中懸濁液に、室温で 2 0 . 0 M N a O H ( 6 . 3 5 m L 、 1 2 7 m m o l ) を加えた。反応混合物を 1 0 分間攪拌し、C S <sub>2</sub> ( 2 1 . 6 m L 、 3 1 8 . 4 m m o l ) を滴下添加し、反応混合物を 1 0 分間更に攪拌した。追加の 2 0 . 0 M N a O H ( 6 . 3 5 m L 、 1 2 7 m m o l ) を加え、反応混合物を 1 0 分間再度攪拌した。最後に、C H <sub>3</sub> I ( 2 0 m L 、 3 1 8 . 4 m m o l ) を室温で滴下添加した。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。混合物を氷水 ( 4 0 0 m L ) 中に注ぎ入れ、沈殿した固体を濾過し、水 ( 1 0 0 m L ) 続いてヘキサン ( 5 0 m L ) で洗浄し、減圧乾固して、エチル 5 - ( ( ビス ( メチルチオ ) メチレン ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレートを灰白色固体として得た。収量 : 1 2 . 5 g ( 3 7 % ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 6 2 . 2 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 4 . 4 0 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 2 . 6 8 ( s , 6 H ) , 1 . 3 1 ( t , J = 7 . 1 H z , 3 H ) .

30

40

【 0 6 9 4 】

5 - フルオロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロ  
メトキシ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン

2 - アミノ - 4 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェノール (700 mg、3.3 mmol) の DMF (20 mL) 中溶液に、室温で 5.0 N NaOH 溶液 (1.3 mL、6.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、エチル 5 - ( (ビス (メチルチオ)メチレン)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート (865 mg、3.3 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 120 °C で 16 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、氷水 (50 mL) 中に注ぎ入れ、1.0 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化し、EtOAc

50

c (3 × 50 mL) で抽出した。有機物を氷冷水 (2 × 50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮し、Et<sub>2</sub>O (10 mL) で摩砕した。粗製の残渣を分取 HPLC により更に精製して、5 - フルオロ - N - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量: 25 mg (2.0%); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 305.00 [M + H]<sup>+</sup>; LC 純度 98.4% (保持時間 4.98 分); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.91 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 1H)。

【0695】

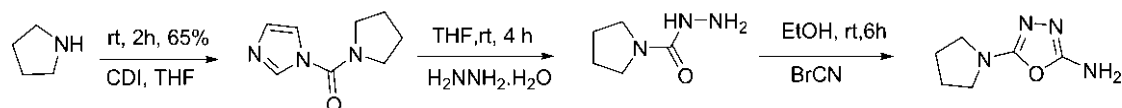
中間体 233

10

5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン

【0696】

【化119】



【0697】

(1H - イミダゾール - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン

20

ピロリジン (1.0 g、14.0 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、室温で 1, 1' - カルボニルジイミダゾール (6.8 g、42.2 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。混合物を H<sub>2</sub>O (20 mL) で希釈し、DCM 中 10% MeOH (3 × 40 mL) で抽出した。有機物を氷冷水 (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、(1H - イミダゾール - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノンを灰白色固体として得た。収量: 1.51 g (65%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.13 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.52 (bs, 4H), 1.85-1.89 (m, 4H); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 166.13 [M + H]<sup>+</sup>。

【0698】

30

ピロリジン - 1 - カルボヒドラジド

(1H - イミダゾール - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン (7.0 g、42.4 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、室温でヒドラジン水和物 (22.0 mL、424 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O (50 mL) で摩砕し、真空乾固して、ピロリジン - 1 - カルボヒドラジドを無色蠟状固体として得た。収量: 7.5 g (粗製物)。CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 129.92 [M + H]<sup>+</sup>。

【0699】

40

5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン

ピロリジン - 1 - カルボヒドラジド (7.0 g、54.2 mmol) の EtOH (100 mL) 中溶液に、室温で臭化シアン (11.3 g、108.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を EtOH (50 mL) で摩砕し、真空乾固して、5 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量: 1.1 g (粗製物); CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、m/z 155.16 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.31 (bs, 2H), 3.21-3.33 (m, 4H), 1.86-1.90 (m, 4H)。

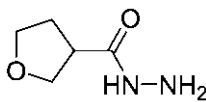
【0700】

ピロリジン - 1 - カルボヒドラジドと同様の方法で以下の中間体を調製した。

50

【 0 7 0 1 】

【 表 6 3 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
テトラヒドロフラン-3-カルボヒドラジド	234		48%	MS (ESI+) for CHNOS $m/z$ 131.10 $[M+H]^+$ 粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。

10

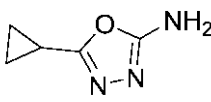
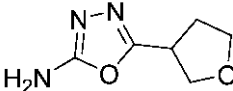
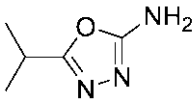
【 0 7 0 2 】

5 - ( ピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【 0 7 0 3 】

20

【 表 6 4 】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	235		37%	CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$ 126.21 $[M+H]^+$ ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 6.80 (bs, 2H), 1.90-2.05 (m, 1H), 0.90-1.08 (m, 2H), 0.75-0.90 (m, 2H)
5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	236		42%	CHNOS の MS (ESI+)、 $m/z$ 156.11 $[M+H]^+$ 粗製物データは生成物を示した。精製せずに更に進めた。
5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	237		20%	$^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 6.83 (s, 2H), 2.91-3.01 (m, 1H), 1.21 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H)

30

40

【 0 7 0 4 】

中間体 2 3 8

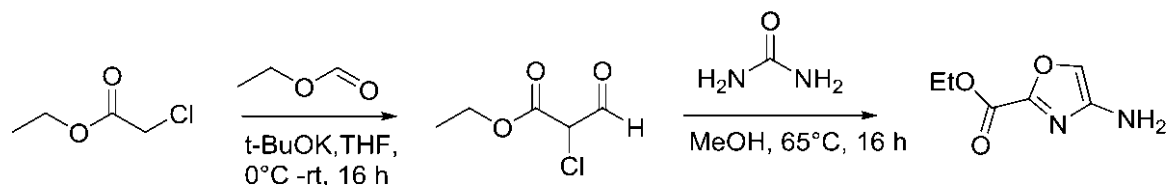
エチル 4 - アミノオキサゾール - 2 - カルボキシレート

【 0 7 0 5 】

50



## 【化 1 2 0】



## 【0706】

エチル 2 - クロロ - 3 - オキシプロパノエート

カリウム *tert* - ブトキシド (16.4 g、146 mmol) の Et<sub>2</sub>O (300 mL) 中懸濁液に、0 でエチル 2 - クロロアセテート (15 g、122 mmol) およびエチルホルメート (9 g、122 mmol) の Et<sub>2</sub>O (50 mL) 中混合物をゆっくり加えた。反応物を室温で 16 時間更に攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。沈殿した固体を濾過し、Et<sub>2</sub>O (100 mL) で洗浄した。固体を氷冷 H<sub>2</sub>O (200 mL) に加え、1.0 N HCl で pH 5 ~ 6 に酸性化し、Et<sub>2</sub>O (3 × 200 mL) で抽出した。有機物層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2 - クロロ - 3 - オキシプロパノエートを黄色油状物として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

10

## 【0707】

エチル 4 - アミノオキサゾール - 2 - カルボキシレート

エチル 2 - クロロ - 3 - オキシプロパノエート (17 g、113 mmol) および尿素 (33 g、565 mmol) の MeOH (200 mL) 中混合物を、18 時間還流状態で攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を H<sub>2</sub>O (100 mL) で希釈し、DCM 中 10 % MeOH (3 × 100 mL) で抽出した。有機物層をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 4 - アミノオキサゾール - 2 - カルボキシレートを灰白色固体 (4.5 g 粗製物) として得た。CHNOS の MS (ESI<sup>+</sup>)、*m/z* 156.97 [M + H]<sup>+</sup>。粗製物を更には精製せずに次のステップに使用した。

20

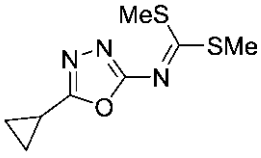
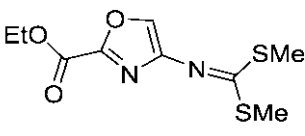
30

## 【0708】

エチル 5 - ((ビス(メチルチオ)メチレン)アミノ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレートと同様の方法で以下の中間体を調製した。

## 【0709】

【表 6 5】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
ジメチル(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)カルボンイミドジチオエート	239		60%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 230.19 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2.56-2.80 (bs, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 2H), 0.90-1.07 (m, 2H)
エチル 4-((ビス(メチルチオ)メチレン)アミノ)オキサゾール-2-カルボキシレート	240		27%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 260.90 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.99 (s, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H),

10

20

【0710】

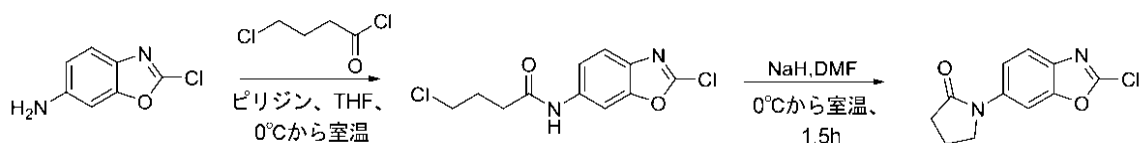
中間体 241

1 - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) ピロリジン - 2 - オン

【0711】

【化 121】

30



【0712】

4 - クロロ - N - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) ブタンアミド

2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - アミン (1.0 g、5.9 mmol) の THF (20 mL) 中溶液に、0 でピリジン (932 mg、11.8 mmol) および 4 - クロロブタンイルクロリド (1.0 g、7.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加熱し、1 時間攪拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 (25 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄し、脱水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の残渣を得た。残渣を Et<sub>2</sub>O (20 mL) で摩砕し、濾過し、真空乾固して、4 - クロロ - N - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) ブタンアミドを灰茶褐色固体として得た。収量: 1.4 g (粗製物)。粗製物データは生成物を示し、これを次のステップに使用した。

40

【0713】

1 - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) ピロリジン - 2 - オン

50

4 - クロロ - N - ( 2 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル ) ブタンアミド ( 900 mg、3.3 mmol ) の DMF ( 10 mL ) 中溶液に、0 で NaH ( 60% ) ( 330 mg、8.2 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷冷水 ( 50 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を Et<sub>2</sub>O ( 10 mL ) で摩砕し、濾過し、真空乾固して、1 - ( 2 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル ) ピロリジン - 2 - オンを灰白色固体として得た。収量 : 700 mg ( 粗製物 )。粗製物データは生成物を示し、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

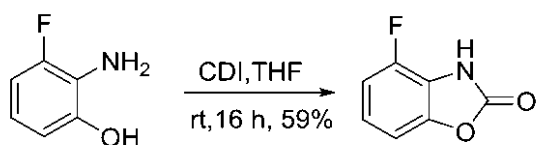
【 0714 】

中間体 242

4 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 ( 3 H ) - オン

【 0715 】

【 化 122 】



2 - アミノ - 3 - フルオロフェノール ( 2.5 g、19.6 mmol ) の THF ( 50 mL ) 中溶液に、室温で CDI ( 15.9 g、98.4 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 10% EtOAc で溶出するシリカゲル ( 100 ~ 200 メッシュ ) を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 ( 3 H ) - オンを淡茶褐色固体として得た。収量 : 1.8 g ( 59% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 12.25 ( s, 1H ), 7.12-7.19 ( m, 1H ), 7.06-7.12 ( m, 2H ); CHNOS の MS ( ESI - )、m/z 151.90 [ M - H ]<sup>+</sup>。

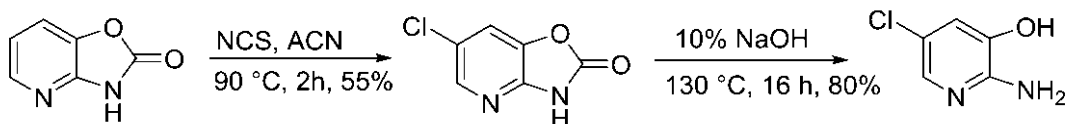
【 0716 】

中間体 243

2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - オール

【 0717 】

【 化 123 】



【 0718 】

6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン

オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 5.0 g、36.7 mmol ) の溶液に、室温で N - クロロスクシンイミド ( 5.0 g、45.8 mmol ) を加えた。得られた反応混合物を 90 で 2 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 100 mL ) で抽出した。有機層を H<sub>2</sub>O ( 100 mL ) で洗浄し、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮して、6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンを茶褐色固体として得た。収量 : 5.0 g ( 55% ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, D

10

20

30

40

50

MSO- $d_6$ ): 12.88 (bs, 1H), 8.08 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H); CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  170.98 [M+H]<sup>+</sup>。

【0719】

2-アミノ-5-クロロピリジン-3-オール

6-クロロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(6.0g、35.3mmol)の10%NaOH溶液(200mL)中懸濁液を、130℃で16時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、6.0N HClで中和し、EtOAc(3×200mL)で抽出した。有機層をブライン(200mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-アミノ-5-クロロピリジン-3-オールを茶褐色固体として得た。収量: 4.0g(80%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 10.03 (bs, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.68 (bs, 2H); CHNOSのMS (ESI+),  $m/z$  145.13 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0720】

6-クロロオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0721】

【表66】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-クロロ-4-フル オロベンゾ[d]オ キサゾール-2(3H) -オン	244		52%	CHNOSのMS (ESI-), $m/z$ 185.94 [M-H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.45 (bs, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H)

20

30

【0722】

2-アミノ-5-クロロピリジン-3-オールと同様の方法で以下の中間体を調製した。

【0723】

【表67】

名称	中間体	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
2-アミノ-5-クロ ロ-3-フルオロフ ェノール	245		81%	CHNOSのMS (ESI-), $m/z$ 159.95 [M-H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9.78 (bs, 1H), 6.60-6.79 (m, 1H), 6.54 (bs, 1H), 4.56 (bs, 2H)

40

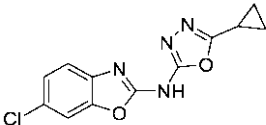
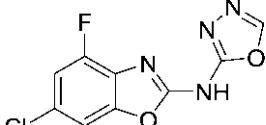
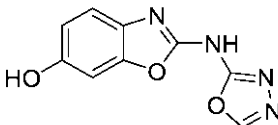
【0724】

50

5 - フルオロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) - 6 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の化合物を調製した。

【 0 7 2 5 】

【 表 6 8 - 1 】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-クロロ-N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	175		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 277.06 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.2 % (保持時間 5.98); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + <i>d</i> -TFA): $\delta$ 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 0.97-1.17 (m, 4H)
6-クロロ-4-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	176		9%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 254.96 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 94.5 % (保持時間 3.97); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H)
2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-オール	177		11%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 219.22 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 96.7% (保持時間 5.96 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.14 (bs, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.23 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d, $J$ = 1.6, 8.5 Hz, 1H)

10

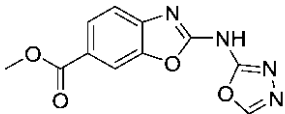
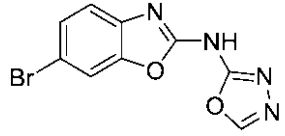
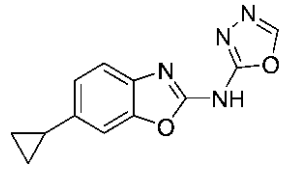
20

30

40

【 0 7 2 6 】

【表 6 8 - 2】

メチル 2- ((1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)アミノ) ベンゾ[d]オキ サゾール-6-カ ルボキシレー ト	178		21%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 260.85 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8 % (保持時間 4.79 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.10 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J =$ 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)
6-ブromo-N- (1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	179		26%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 278.96 $[M-H]^+$ ; LC 純度 96.4% (保持時間 6.44 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.83 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
6-シクロプロ ピル-N- (1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	180		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 243.04 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8% (保持時間 4.98 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.50 (bs, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, $J =$ 8.0 Hz, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 0.94 -0.97 (m, 2H), 0.67-0.70 (m, 2H)

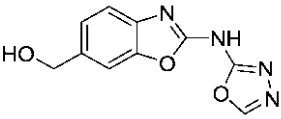
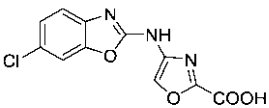
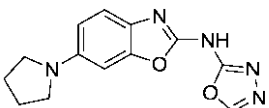
10

20

30

40

【表 6 8 - 3】

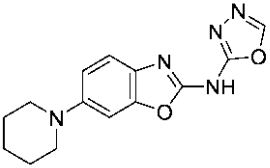
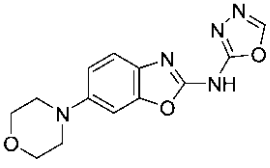
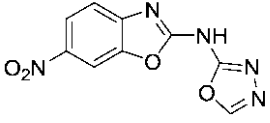
(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)メタノール	181		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 233.01 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.6% (保持時間 3.79 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.50 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.15 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 4.53 (s, 2H)
4-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)オキサゾール-2-カルボン酸	182		9%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 280.02 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.1% (保持時間 3.47 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 10.62 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H)
N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	183		1%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 272.07 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.5% (保持時間 6.36 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ): $\delta$ 8.71 (s, 1H), 7.23 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.47 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.21 (bs, 4H), 1.94 (bs, 4H)

10

20

30

【表 6 8 - 4】

N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(ピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	184		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 286.14 $[M+H]^+$ ; LC 純度 97.7% (保持時間 3.51 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.01 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.23 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.86 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.07-3.11 (m, 4H), 1.63 (bs, 4H), 1.52 (bs, 2H)
6-モルホリノ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	185		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 288.12 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8% (保持時間 4.04 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.12 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.26 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, $J$ = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 1.7, 8.4 Hz, 1H), 3.72 (bs, 4H), 3.09 (bs, 4H)
6-ニトロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	186		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 248.00 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.1% (保持時間 5.87 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.90 (s, 1H), 8.43 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, $J$ = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H)

10

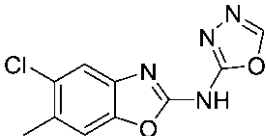
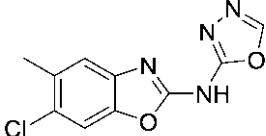
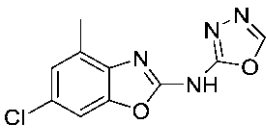
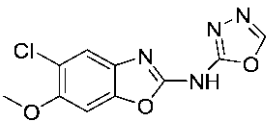
20

30

40



【表 6 8 - 5】

5-クロロ-6-メ チル-N- (1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	187		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 251.13 $[M+H]^+$ ; LC 純度 93.2% (保持時間 5.75 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 371.3K): $\delta$ 8.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)
6-クロロ-5-メ チル-N- (1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	188		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 251.13 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.1% (保持時間 4.65 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)
6-クロロ-4-メ チル-N- (1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	189		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 251.16 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.7% (保持時間 5.59 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)
5-クロロ-6-メ トキシ-N- (1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	190		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 266.96 $[M+H]^+$ ; LC 純度 95.2% (保持時間 5.14 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.06 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

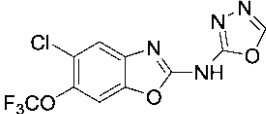
10

20

30

40

【表 6 8 - 6】

5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	191		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 320.92[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.4% (保持時間 4.54 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + <i>d</i> -TFA) : $\delta$ 8.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H)
----------------------------------------------------------------	-----	-----------------------------------------------------------------------------------	----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

## 【0731】

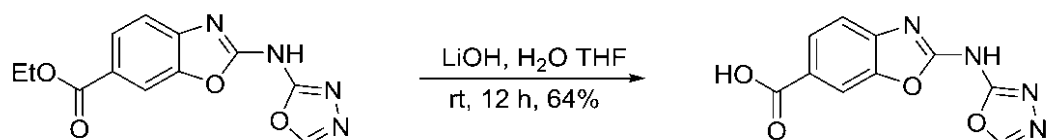
## 合成経路 26

2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - カルボン酸 ( 実施例 192 )

20

## 【0732】

## 【化 124】



エチル 2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - カルボキシレート ( 150 mg、0.59 mmol ) の THF : H<sub>2</sub>O ( 2 : 1、6 mL ) 中溶液に、室温で水酸化リチウム ( 720 mg、1.73 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を 1.0 N HCl で pH 3 ~ 4 に酸性化した。沈殿物を濾過し、Et<sub>2</sub>O ( 25 mL ) で洗浄し、真空乾固して、2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - カルボン酸を白色固体として得た。収量 : 95 mg ( 32% ) ; CHNOS の MS ( ESI+ )、 $m/z$  247.01 [ M + H ]<sup>+</sup> ; LC 純度 95.1% ( 保持時間 7.14 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) : 13.08 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H) .

30

## 【0733】

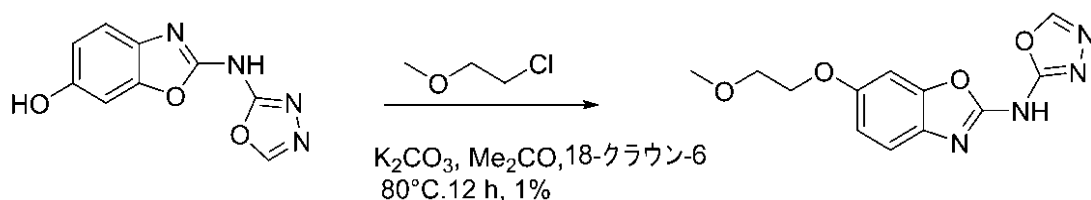
40

## 合成経路 27

6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 193 )

## 【0734】

## 【化 1 2 5】



2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - オール ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l ) のアセトン ( 1 0 m L ) 中攪拌溶液に、1 - クロロ - 2 - メトキシエタン ( 5 2 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 1 9 0 m g 、 1 . 4 m m o l ) および 1 8 - クラウン - 6 - エーテルを加えた。反応混合物を 8 0 で 1 6 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、1 0 % I P A : C H C l <sub>3</sub> ( 3 × 2 5 m L ) で抽出した。有機物を乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮し、分取精製後、6 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを得た。茶褐色固体として得た。収量 : 1 . 6 m g ( 1 . 0 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 M H z , DMSO-*d*<sub>6</sub> ) : 8.78 ( bs , 1 H ) , 7.30 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 7.22 ( s , 1 H ) , 6.87 ( d , J = 9.0 , H z , 1 H ) , 4.10 ( bs , 2 H ) , 3.65 ( bs , 2 H ) , 3.32 ( s , 3 H ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 7 7 . 3 5 [ M + H ] <sup>+</sup>。

10

20

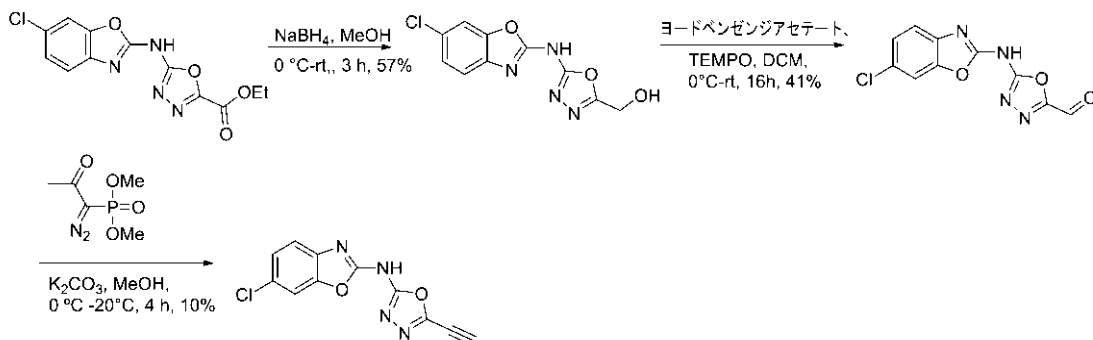
## 【 0 7 3 5 】

## 合成経路 2 8

6 - クロロ - N - ( 5 - エチニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 9 4 )

## 【 0 7 3 6 】

## 【化 1 2 6】



30

## 【 0 7 3 7 】

( 5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メタノール

エチル 5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 1 . 5 g 、 4 . 8 7 m m o l ) の M e O H ( 3 0 m L ) 中攪拌溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下 0 で水素化ホウ素ナトリウム ( 5 5 0 m g 、 1 4 . 6 m m o l ) を少しずつ加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を E t O A c 中 5 % M e O H ( 1 0 0 m L ) に溶解し、飽和 N H <sub>4</sub> C l 溶液 ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。水性層を E t O A c 中 5 % M e O H ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。有機物層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を E t <sub>2</sub> O ( 2

40

50

0 mL) で摩砕して、5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メタノールを灰白色固体として得た。収量 : 7 4 5 m g ( 5 7 % ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 6 7 . 1 9 [ M + H ] ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.44 ( s , 1H ) , 7.28 ( d , J = 7.4 Hz , 1H ) , 7.14 ( d , J = 7.4 Hz , 1H ) , 4.46 ( s , 2H ) .

#### 【 0 7 3 8 】

5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルバルデヒド

( 5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メタノール ( 8 0 0 m g 、 3 . 0 m m o l ) の D C M ( 1 5 m L ) 中溶液に、1 0 でヨードベンゼンジアセテート ( 1 . 1 6 g 、 3 . 6 0 m m o l ) および T E M P O ( 6 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。混合物を氷冷水 ( 6 0 m L ) で希釈し、D C M ( 3 × 7 0 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 6 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) し、減圧下で濃縮乾固した。粗製の残渣を、D C M 中 4 % M e O H を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルバルデヒドを灰白色固体として得た。収量 : 3 3 0 m g ( 4 1 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 9.86 ( s , 1H ) , 7.48 ( s , 1H ) , 7.35 ( d , J = 7.28 Hz , 1H ) , 7.27 ( d , J = 7.92 Hz , 1H ) . C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 6 5 . 0 1 [ M + H ] <sup>+</sup> .

#### 【 0 7 3 9 】

6 - クロロ - N - ( 5 - エチニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミン

5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルバルデヒド ( 2 8 0 m g 、 1 . 0 m m o l ) の乾燥 M e O H ( 6 . 0 m L ) 中溶液に、0 で K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 8 0 m g 、 3 . 7 1 m m o l ) および B e s t m a n n - O h i r a 試薬 ( 2 . 8 8 m L 、 4 . 5 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を 2 0 で 4 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 H P L C により精製して、6 - クロロ - N - ( 5 - エチニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 2 9 m g ( 1 0 % ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub> + d-TFA ) : 7.45 ( d , J = 1.7 Hz , 1H ) , 7.16 ( d , J = 8.4 Hz , 1H ) , 7.08 ( dd , J = 1.7 , 8.4 Hz , 1H ) , 4.82 ( s , 1H ) . C H N O S の M S ( E S I + ) 、 m / z 2 6 0 . 9 9 [ M + H ] <sup>+</sup> . L C M S 純度 : 9 7 % ( 保持時間 : 4 . 5 2 分 ) .

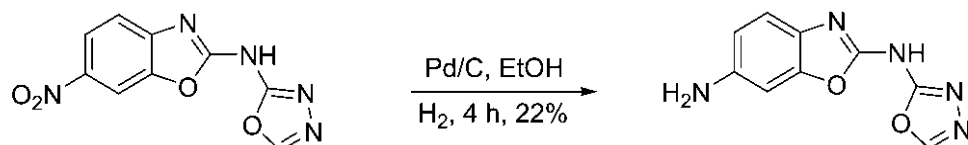
#### 【 0 7 4 0 】

合成経路 2 9

N<sup>2</sup> - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 , 6 - ジアミン ( 実施例 1 9 5 )

#### 【 0 7 4 1 】

#### 【 化 1 2 7 】



#### 【 0 7 4 2 】

N<sup>2</sup> - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 , 6 - ジアミン

6 - ニトロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾ

ール - 2 - アミン ( 5 0 0 m g 、 2 . 0 2 m m o l ) の E t O H ( 2 0 m L ) 中溶液に、  
1 0 % P d / C ( 3 0 0 m g ) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> 風船雰囲気下室温で 4 時間攪  
拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物をセライトのパッドに通  
し、E t O H ( 5 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、N<sup>2</sup> - ( 1 , 3 , 4 -  
オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 , 6 - ジアミンを薄茶褐色  
がかった固体として得た。収量 : 1 9 3 g ( 2 2 % ) ; C H N O S の M S ( E S I - ) 、  
m / z 2 1 8 . 0 1 [ M + H ]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.87 (bs, 1H), 8  
.75 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 1.  
4, 8.4 Hz, 1H), 5.30 (bs, 2H) .

【 0 7 4 3 】

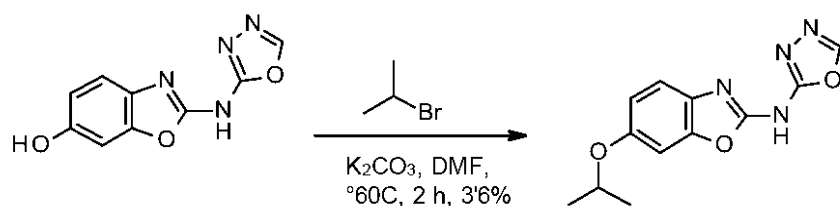
10

合成経路 3 0

6 - イソプロポキシ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オ  
キサゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 9 6 )

【 0 7 4 4 】

【 化 1 2 8 】



20

2 - ( ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンゾ [ d ] オキサゾー  
ル - 6 - オール ( 4 0 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l ) の D M F ( 2 . 0 m L ) 中溶液に、 2  
- ブロモプロパン ( 1 8 0 m g 、 1 . 4 7 m m o l ) および K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 5 0 6 g 、 3 .  
6 6 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 6 0 で 2 時間攪拌した。T L C は反応が完  
結していることを示した。反応混合物を氷水 ( 2 5 m L ) 中に注ぎ入れ、E t O A c ( 3  
× 2 5 m L ) で抽出した。有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>  
) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物 L C M S は、ジアルキル化副生成物と共に所望  
の生成物 2 0 % を示した。粗製の残渣を分取 H P L C により精製して、6 - イソプロポキ  
シ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 -  
アミンを灰白色固体として得た。収量 : 1 7 m g ( 3 . 5 % ) ; C H N O S の M S ( E S  
I + ) 、 m / z 2 6 1 . 1 0 [ M + H ]<sup>+</sup> ; L C 純度 9 7 . 8 % ( 保持時間 4 . 3 2 分 )  
; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.89 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 H  
z, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.41 (m,  
1H), 1.31 (d, J = 6.7 Hz, 6H) . 正確な位置異性体の生成を 1 実験により確認した。

30

【 0 7 4 5 】

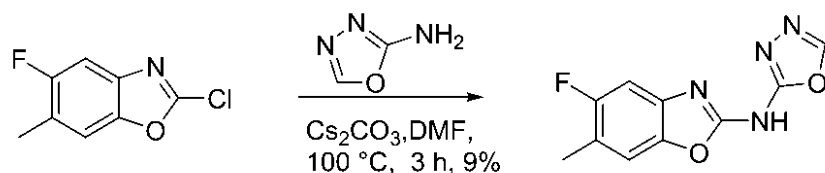
合成経路 3 1

5 - フルオロ - 6 - メチル - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ]  
オキサゾール - 2 - アミン ( 実施例 1 9 7 )

40

【 0 7 4 6 】

【 化 1 2 9 】



50

2 - クロロ - 5 - フルオロ - 6 - メチルベンゾ [ d ] オキサゾール ( 7 1 0 m g 、 3 . 8 2 m m o l ) の D M F ( 5 . 0 m L ) 中溶液に、室温で 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン ( 3 2 6 m g 、 3 . 8 2 m m o l ) および  $Cs_2CO_3$  ( 3 . 7 g 、 1 1 . 5 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を 1 0 0 で 3 時間撹拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を氷水 ( 5 0 m L ) 中に注ぎ入れ、1 . 0 N H C l 溶液で p H 2 ~ 3 に酸性化し、E t O A c ( 3 x 5 0 m L ) で抽出した。有機物を水 ( 3 x 5 0 m L ) 、ブライン ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、脱水 (  $Na_2SO_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をジエチルエーテル ( 1 0 m L ) で摩砕し、減圧乾固して、5 - フルオロ - 6 - メチル - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 8 2 m g ( 9 % ) 。  $CHNO_5$  の M S ( E S I + ) 、  $m/z$  2 3 5 . 0 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; L C 純度 9 8 . 4 % ( 保持時間 4 . 2 5 分 ) ; <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 2 . 5 1 ( b s , 1 H ) , 8 . 8 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 2 - 7 . 5 2 ( m , 1 H ) , 7 . 1 3 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 2 . 2 6 ( s , 3 H ) .

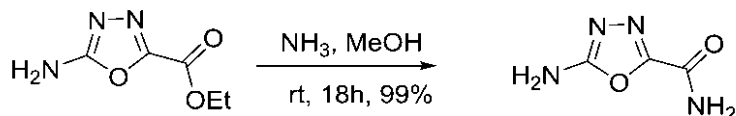
【 0 7 4 7 】

中間体 2 4 6

5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド

【 0 7 4 8 】

【 化 1 3 0 】



エチル 5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 4 g 、 2 5 . 5 m m o l ) の M e O H ( 4 0 m L ) 中溶液に、室温で  $NH_3$  ( ガス ) にてパージした。反応容器を密封し、反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、E t <sub>2</sub> O ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、真空乾固して、5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミドを灰白色固体として得た。収量 : 3 . 5 g ( 9 9 % ) ; <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8 . 1 2 ( b s , 1 H ) , 7 . 7 9 ( b s , 1 H ) , 7 . 4 9 ( b s , 2 H ) .

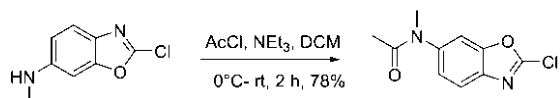
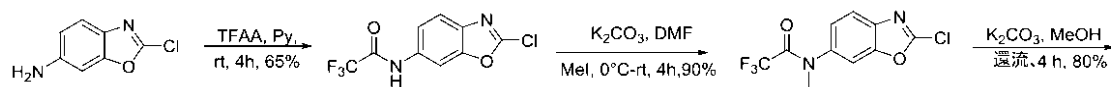
【 0 7 4 9 】

中間体 2 4 7

N - ( 2 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル ) - N - メチルアセトアミド

【 0 7 5 0 】

【 化 1 3 1 】



【 0 7 5 1 】

N - ( 2 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

2 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - アミン ( 2 . 0 g 、 1 1 . 9 m m o l ) のピリジン ( 8 . 0 m L ) 中溶液に、0 でトリフルオロ酢酸無水物 ( 0 . 9 m L 、 5 . 9 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。T L C は反応が完結している

ことを示した。反応混合物を氷冷 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、 $N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアミドを灰白色固体として得た。収量: 2.0 g (65%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.46 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H).

【0752】

$N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  $N$  - メチルアセトアミド

$N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (1.3 g、4.92 mmol) の  $\text{DMF}$  (5.0 mL) 中溶液に、室温で $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.92 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。1時間後、反応混合物を0 に冷却し、ヨウ化メチル (0.6 mL、9.84 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温に加温し、3時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を氷冷 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) 中でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) で摩砕して、 $N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  $N$  - メチルアセトアミドを蠟状固体として得た。収量: 1.2 g (90%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.90 (bs, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).

【0753】

2 - クロロ -  $N$  - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - アミン

$N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ -  $N$  - メチルアセトアミド (1.2 g、4.32 mmol) の  $\text{MeOH}$  (10 mL) 中溶液に、室温で $\text{K}_2\text{CO}_3$  (600 mg、4.32 mmol) を加えた。反応混合物を3時間還流させた。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - クロロ -  $N$  - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - アミンを黄色蠟状固体として得た。収量: 615 mg (80%)。粗製物データは所望の化合物を示し、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

【0754】

$N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) -  $N$  - メチルアセトアミド

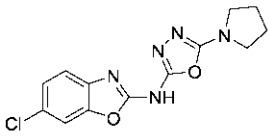
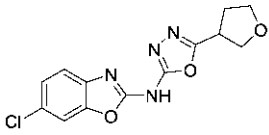
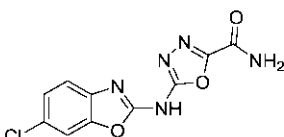
2 - クロロ -  $N$  - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - アミン (600 mg、3.29 mmol) の  $\text{DCM}$  (20 mL) 中溶液に、室温でトリエチルアミン (1.2 mL、9.87 mmol) を加えた。反応混合物を0 に冷却し、塩化アセチル (0.45 mL、6.58 mmol) をゆっくり加えた。反応物を室温に加温し、室温で2時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) で希釈し、 $\text{DCM}$  (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、 $N$  - (2 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) -  $N$  - メチルアセトアミドを黄色蠟状固体として得た。収量: 660 mg (粗製物)。粗製物データは所望の化合物を示し、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

【0755】

5 - フルオロ - 6 - メチル -  $N$  - (1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - アミンと同様の方法で以下の化合物を調製した。

【0756】

【表 6 9 - 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	198		40%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 306.0 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.0 % (保持時間 6.44 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + <i>d</i> -TFA): $\delta$ 7.32-7.72 (m, 3H), 3.56 (bs, 4H), 2.05 (bs, 4H)
6-クロロ-N-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	199		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 307.07 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 96.3 % (保持時間 4.91 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12.60 (bs, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 3.87-3.98 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H)
5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	200		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 280.10 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.7 % (保持時間 4.89 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.18 (bs, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (bs, 1H)

10

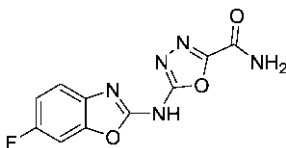
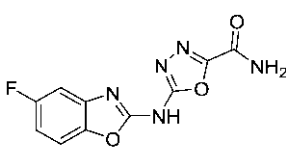
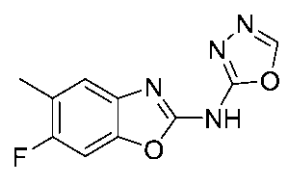
20

30

40



【表 6 9 - 2】

5-((6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	201		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 264.00 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.8 % (保持時間 3.23 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 12.57 (bs, 1H), 8.93 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 1H)
5-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	202		12%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 264.03 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.9 % (保持時間 4.43 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 12.62 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.53-7.67 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 1H), 7.01-7.18 (m, 1H)
6-フルオロ-5-メチル-N-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	203		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 235.18 $[M+H]^+$ ; LC 純度 92.6% (保持時間 4.33 分); $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 12.34 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43-7.60 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)

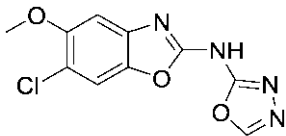
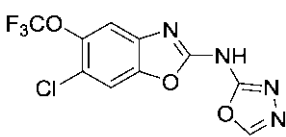
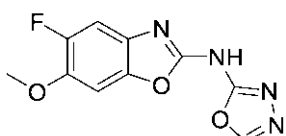
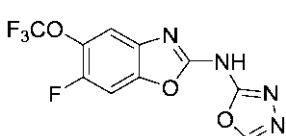
10

20

30

40

【表 6 9 - 3】

6-クロロ-5-メ トキシ-N- (1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン	204		6%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 266.99 $[M+H]^+$ ; LC 純 度 97.8% (保持時間 5.47 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ + d-TFA: $\delta$ 8.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)
6-クロロ-N- (1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)-5-(トリフル オロメトキシ) ベンゾ[d]オキ サゾール-2-ア ミン	205		10%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 320.89 $[M+H]^+$ ; LC 純 度 98.9% (保持時間 6.08 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)
5-フルオロ-6- メトキシ-N- (1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン	206		1%	CHNOS の MS (ESI-), $m/z$ 249.26 $[M-H]^-$ ; LC 純度 96.3 % ; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.36 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.49- 7.62 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)
6-フルオロ-N- (1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)-5-(トリフル オロメトキシ) ベンゾ[d]オキ サゾール-2-ア ミン	207		11%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 304.8 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.8% (保持時間 6.10 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.82 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H)

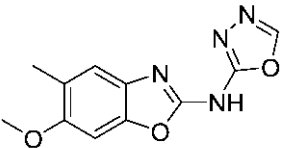
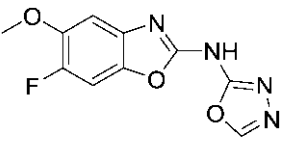
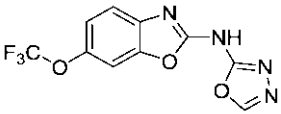
10

20

30

40

【表 6 9 - 4】

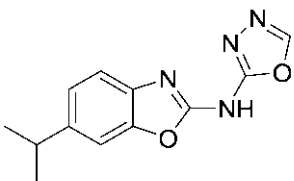
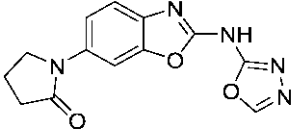
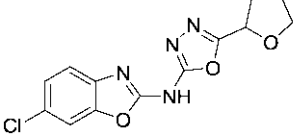
6-メトキシ-5- メチル-N- (1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン	208		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 247.11 $[M+H]^+$ ; LC 純 度 97.7% (保持時間 4.62 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.79 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)
6-フルオロ-5- メトキシ-N- (1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン	209		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 250.98 $[M+H]^+$ ; LC 純 度 92.9% (保持時間 3.94 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.40 (bs, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)
N-(1,3,4-オキサ ジアゾール-2- イル)-6-(トリフ ルオロメトキシ)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン	210		25%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 287.04 $[M+H]^+$ ; LC 純 度 96.3% (保持時間 4.83 分); $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.43 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H)

10

20

30

【表 6 9 - 5】

6-イソプロピル -N-(1,3,4-オキ サジアゾール- 2-イル)ベンゾ [d]オキサゾー ル-2-アミン	211		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 244.10 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純 度 98.3% (保持時間 5.11 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.80 (s, 1H), 7.34 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.01-7.22 (m, 2H), 3.33- 3.40 (m, 1H), 1.26 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H)
1-(2-((1,3,4-オ キサジアゾー ル-2-イル)アミ ノ)ベンゾ[d]オ キサゾール-6- イル)ピロリジ ン-2-オン	212		2%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 286.03[M+H] <sup>+</sup> ; LC 純 度 93.8% (保持時間 5.53 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.80 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H) 3.82-3.88 (m, 2H), 2.49 (bs, 2H), 2.04- 2.09 (m, 2H)
6-クロロ-N-(5- (テトラヒドロ フラン-2-イル)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ベンゾ[d]オ キサゾール-2- アミン	213		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 307.04 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純 度 99.4 % (保持時間 5.84 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12.46 (bs, 1H), 7.34 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J$ = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 5.04 (t, $J$ = 7.1 Hz, 1H), 3.82-3.86 (m, 2H), 2.12-2.33 (m, 2H), 1.90- 2.10 (m, 2H)

10

20

30

40

【表 6 9 - 6】

6-クロロ-N-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	214		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 279.08 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 98.2 % (保持時間 6.17 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7.71 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.32 d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H),	10
N-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-N-メチルアセトアミド	215		5%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 274.06 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 93.8 % (保持時間 3.90 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O): δ 8.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)	20
エチル 5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート	216		55%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 309.11 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.5% (保持時間 4.34 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12.88 (bs 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 1.5, 8.4Hz, 1H), 4.39 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).	30 40

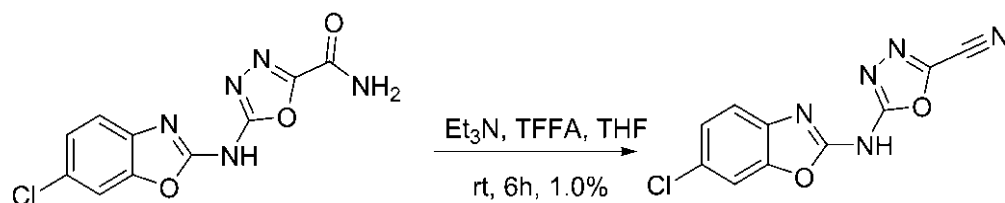
【 0 7 6 2 】

合成経路 3 2

5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニトリル ( 実施例 2 1 7 )

【 0 7 6 3 】

## 【化 1 3 2】



5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド ( 1 2 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l ) の T H F ( 5 . 0 m L ) 中溶液に、室温で  $\text{Et}_3\text{N}$  ( 0 . 2 m L 、 1 . 0 8 m m o l ) 、 T F F A ( 0 . 2 m L 、 0 . 8 6 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応物を  $\text{EtOAc}$  ( 5 0 m L ) 中に注ぎ入れ、 $\text{H}_2\text{O}$  ( 3 × 2 5 m L ) およびブライン ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機物を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を分取 H P L C 精製により精製して、5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニトリルを灰白色固体として得た。収量 : 4 m g ( 3 . 5 % ) 。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 7.84 ( s , 1 H ) , 7.44 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , 1 H ) , 7.40 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , 1 H ) ; C H N O S の M S ( E S I + ) 、  $m/z$  2 6 2 . 1 0 [  $\text{M} + \text{H}$  ]  $^+$  。

10

20

## 【 0 7 6 4 】

5 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニトリルと同様の方法で以下の化合物を調製した。

## 【 0 7 6 5 】

【表 7 0】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5-((6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニトリル	218		4%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 246.06 $[M+H]^+$ ; LC 純度 98.4% (保持時間 5.82; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12.94 (bs, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H)
5-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニトリル	219		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 246.06 $[M+H]^+$ ; LC 純度 99.5% (保持時間 5.81; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13.01 (bs, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H)

10

20

## 【 0 7 6 6】

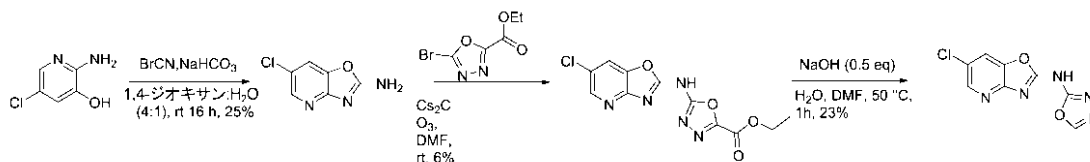
30

## 合成経路 3 3

6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン ( 実施例 2 2 0 )

## 【 0 7 6 7】

## 【 化 1 3 3】



40

## 6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン

2 - アミノ - 5 - クロロピリジン - 3 - オール ( 1 . 0 g 、 6 . 9 4 m m o l ) のジオキサン :  $H_2O$  ( 7 : 3 、 3 0 m L ) 中溶液に、室温で重炭酸ナトリウム ( 2 . 9 1 g 、 3 4 . 7 m m o l ) および臭化シアン ( 1 . 4 7 g 、 1 3 . 8 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。T L C は反応が完結していることを示した。反応混合物を飽和  $NaHCO_3$  水溶液 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 3 x 5 0 m L ) で抽出した。有機層を乾燥 (  $Na_2SO_4$  ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を E t  $_2$  O ( 2 5 m L ) で摩砕し、真空乾固して、6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミンを薄黄色固体として得た。収量 : 2 9 2 m g ( 2 5 % ) ; C H N O S の M S (

50

ESI - )、 $m/z$  168.19 [M - H]<sup>+</sup>。

【0768】

エチル 5 - ( ( 6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート

6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン ( 500 mg、2.95 mmol ) の DMF ( 5.0 mL ) 中溶液に、室温でエチル 5 - ブロモ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 980 mg、4.43 mmol ) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 2.88 g、8.87 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 50 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を分取 HPLC により精製して、6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミンを灰白色固体として得た。収量 : 54 mg ( 6% ) ; CHNOS の MS ( ESI + )、 $m/z$  310.22 [M + H]<sup>+</sup> ; LC 純度 99.4% ( 保持時間 3.73 分 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

【0769】

6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミン

エチル 5 - ( ( 6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 250 mg、0.80 mmol ) の DMF ( 1.0 mL ) 中溶液に、室温で 1.0 N NaOH 水溶液 ( 0.5 mL ) を加えた。反応混合物を 50 で 1 時間撹拌した。TLC は反応が完結していることを示した。反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) で希釈し、EtOAc ( 2 × 20 mL ) で抽出した。水性層を 1.0 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化し、EtOAc ( 3 × 20 mL ) で抽出した。有機物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製の残渣を Et<sub>2</sub>O ( 25 mL ) で、続いて EtOH ( 10 mL ) で摩砕して、6 - クロロ - N - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - アミンを淡黄色固体として得た。収量 : 30 mg ( 4% ) ; CHNOS の MS ( ESI + )、 $m/z$  237.95 [M + H]<sup>+</sup> ; LC 純度 95.3% ( 保持時間 2.90 ) ; NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.86 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H)。

20

30

【0770】

エチル 5 - ( ( 6 - クロロオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレートと同様の方法で以下の化合物を調製した。

【0771】



【表 7 1】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
6-クロロ-N-(オキサゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	221		7%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 236.03 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.0 % (保持時間 4.45 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.92 (bs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.3Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H)
6-クロロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	222		3%	CHNOS の MS (ESI+), $m/z$ 252.01 [M+H] <sup>+</sup> ; LC 純度 99.8 % (保持時間 6.00 分); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.90 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.29 d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H),

10

20

30

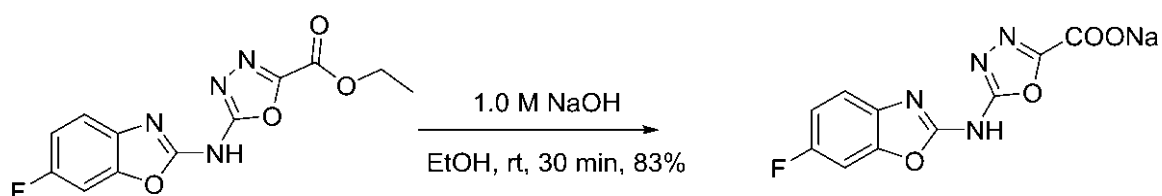
## 【0772】

## 合成経路 3 4

5 - ( ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸ナトリウム ( 実施例 2 2 3 )

## 【0773】

## 【化 1 3 4】



40

エチル 5 - ( ( 6 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) アミノ ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシレート ( 5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) の E t O H ( 2 . 0 m L ) 中懸濁液に、室温で 1 . 0 M N a O H 溶液 ( 0 . 2 m L 、 0 . 1 7

50

mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製の残渣をEt<sub>2</sub>O(5.0mL)で摩砕し、濾過し、真空乾固して、5-(6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸ナトリウムを灰白色固体として得た。収量:40mg(83%);<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.08-7.21(m, 2H), 6.79-6.88(m, 1H).化合物を<sup>13</sup>C NMRにより更に特性評価した。

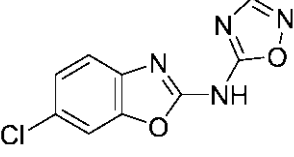
【0774】

5-(6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸ナトリウムと同様の方法で以下の化合物を調製した。

【0775】

10

【表72】

名称	実施例	構造	収率	スペクトルデータ 1H NMR および LCMS
5,6-クロロ-N-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	224		4%	CHNOSのMS(ESI+), <i>m/z</i> 237.00 [M+H] <sup>+</sup> ; LC純度 94%(保持時間 7.18; <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , 372.6 K): δ 7.49(s, 1H), 7.34-7.39(m, 1H), 7.10-7.22(m, 2H)

20

【0776】

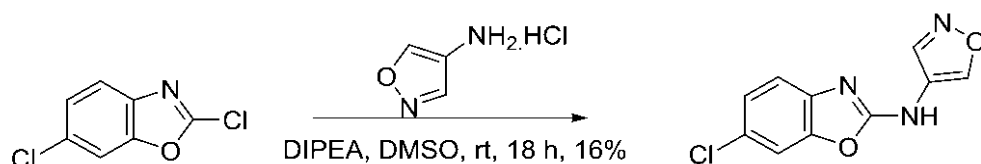
合成経路35

6-クロロ-N-(イソオキサゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(実施例225)

30

【0777】

【化135】



40

2,6-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール(250mg、1.3mmol)のDMSO(2.5mL)中溶液に、室温でイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(160mg、1.30mmol)およびDIPEA(1.0mL、3.30mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌した。TLCは反応が完結していることを示した。反応物を氷水(50mL)中に注ぎ入れ、EtOAc(3×25mL)で抽出した。有機物を水(2×50mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をEtOH(3.0mL)で摩砕して、6-クロロ-N-(イソオキサゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミンを灰白色固体として得た。収量:51mg(16%)。CHNOSのMS(ESI-), *m/z* 233.94 [M-H]<sup>-</sup>; LC純度96.5%(保持時間5.65; (<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.84(bs, 1H), 9.14

50

(s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

【0778】

生物活性

EC<sub>50</sub> 決定:

G C 寒天 (Spence et. al. (2008):Curr. Protoc. Microbiol. 8:4A.1.1-4A.1.26に基づく) プレート上に成長している淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) を収穫し、G C 培養液 (Spence et. al. (2008):Curr. Protoc. Microbiol. 8:4A.1.1-4A.1.26に基づく) に移して、液体ストックを作製する。この培養液を樹立し、中期対数期 (37 / 5 % CO<sub>2</sub> にて) に成長させ、最後にこの培養液を希釈 (約 10<sup>5</sup> セル / ml) して種菌を調製して、プレート基盤培養液アッセイを確立する。試験化合物の 10 点希釈系列により、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) の成長 (37 / 5 % CO<sub>2</sub> で 20 時間後、600 nm にて吸光度を読み取る) をアッセイすることによって、EC<sub>50</sub> 値を決定した。EC<sub>50</sub> 値は、対照サンプル (化合物無し) と相対して 50 % 応答を与える化合物の濃度を同定するために、変換データから決定される。

10

【0779】

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) およびエンテロコッカス種 (*Enterococcus* Spp.) の EC<sub>50</sub> 決定は同様の手順に従ったが、大気空气中 37 でのインキュベーションをイソセンシテストブロス (Isosensitest broth) (Oxoid) を使用して行った。最終吸光度を後期対数増殖期の間に読み取った。

20

【0780】

実施例 A : 広域スペクトル抗菌活性

一般式 (I) の好ましい化合物のリストを、一連のバクテリアに対するこれらの IC<sub>50</sub> 濃度と共に、表 1 (下記) に要約する。

【0781】

【表 7 3】

実施例	名称	黄色ブドウ球菌 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )	エンテロコッカスフェ カリス( <i>Enterococcus faecalis</i> )	エンテロコッカスフェ シウム( <i>Enterococcus faecium</i> )
60	<i>N</i> -(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	B	C	B
67	<i>N</i> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	B	C
80	6-クロロ- <i>N</i> -(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	C	B
105	<i>N</i> -(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	C	C
117	<i>N</i> -(5-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	B	B
159	<i>N</i> -(6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	A	A	A
165	<i>N</i> -(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	B	B	B
170	<i>N</i> -(6-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	B	B	B

上記表中、 $IC_{50}$  値を示すために使用した記号は以下の通りである：

$IC_{50}$  1  $\mu M$  = C

$IC_{50}$  10  $\mu M$  = B

$IC_{50}$  100  $\mu M$  = A

【0782】

実施例 B：淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) に対する活性

全ての例示した実施例は、200  $\mu M$  と同等またはそれ未満である淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) に対する  $IC_{50}$  (阻害濃度) 値を示す。

【0783】

【表 7 4 - 1】

実施例	名称	淋菌 ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> )
1	<i>N</i> -シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
2	<i>N</i> -メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
3	<i>N</i> -エチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
4	<i>N</i> -イソプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
5	<i>N</i> -フェニル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
6	<i>N</i> -(チアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
7	<i>N</i> -(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
8	エチル 2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキシレート	D
9	<i>N</i> -(3-フルオロフェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
10	<i>N</i> -(3-クロロフェニル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
11	<i>N</i> -(イソオキサゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
12	<i>N</i> -(1-メチル-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C
13	<i>N</i> -(4-( <i>tert</i> -ブチル)チアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C
14	<i>N</i> -(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
15	2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イルアミノ)- <i>N</i> -シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド	D
16	<i>N</i> -シクロプロピル-2-((5-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
17	2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド	D
18	<i>N</i> -シクロプロピル-2-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
19	<i>N</i> -シクロプロピル-2-((6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D
20	2-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)- <i>N</i> -シクロプロピルチアゾール-4-カルボキサミド	E

10

20

30

40

【表 7 4 - 2】

21	2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	10
22	N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
23	N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
24	N-シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)オキサゾール-4-カルボキサミド	D	
25	N-シクロプロピル-5-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	
26	N-シクロプロピル-2-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	E	20
27	N-(5-ホルホルノチアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
28	N-(5-(ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
30	N-シクロプロピル-5-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	B	
31	N-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
32	N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	30
33	2-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	
34	2-((6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	
35	N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
36	2-((7-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	
37	N-シクロプロピル-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-5-カルボキサミド	C	40
38	N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	
39	7-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
40	4,6-ジクロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
41	N-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
42	6-クロロ-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
43	6-クロロ-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	

【表 7 4 - 3】

44	メチル 2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-5-カルボキシレート	E
45	4,6-ジクロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
46	6-クロロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
47	6-クロロ-5-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
48	5,6-ジフルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
49	N-(5-(ピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン塩酸塩	D
50	5-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
51	N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	D
52	エチル 5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	D
53	N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	C
54	6-フルオロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
55	エチル 5-((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	D
56	エチル 5-((5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	D
57	7-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
58	N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	C
59	N-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン	D
60	N-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	E
61	エチル 5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	E
62	4-フルオロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
63	6-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
64	7-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	C
65	エチル 5-((6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキシレート	E

10

20

30

40

【表 7 4 - 4】

66	5-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	10
67	N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
68	N-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	
69	N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	
70	N-(5-(モルホリノメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
71	N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
72	N-(5-(ピペリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	20
73	N-(5-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
74	N-(5-((3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
75	N-(5-((3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
76	1-((5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-カルボニトリル	C	30
77	6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
78	N-(5-((3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
79	N-(5-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
80	6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
81	6-クロロ-N-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	40
82	N-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
83	5-メチル-N-(6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	
84	メチル 2-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシレート	C	
85	N-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	
86	5-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン	D	



【表 7 4 - 5】

87	N-(4-フルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	10
88	5-メチル-N-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	
89	5-メチル-N-(1-メチル-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	D	
90	N-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	C	
91	N-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	B	
92	N-(6-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	B	20
93	N-(5-((メチルアミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	
94	N-メチル-N-((5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)アセトアミド	C	
95	ピペラジン-1-イル(2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-イル)メタノン塩酸塩	D	
96	2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボン酸	C	
97	2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)チアゾール-4-カルボキサミド	D	30
98	N-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	E	
99	2-((5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	
100	N-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
101	2-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)チアゾール-4-カルボキサミド	D	
102	5-((6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	B	40
103	N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
104	N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
105	N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
106	N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	C	
108	N-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
109	6-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	

【表 7 4 - 6】

110	5-(トリフルオロメチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	B	10
111	N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
112	N-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
113	N-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
114	N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
115	6-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
116	N-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
117	N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	20
118	N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	
119	4-クロロ-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
120	4-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
121	7-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
122	6-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	
123	4,6-ジクロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	30
124	4-フルオロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
125	6-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
126	(S)-N-(5-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
127	(R)-N-(5-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
128	N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	40
129	4,6-ジクロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
130	4-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	
131	7-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	

【表 7 4 - 7】

132	6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
133	(5-((4,6-ジクロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	D
134	(5-((4-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	C
135	5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
136	N-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
137	6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
138	6-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
139	6-クロロ-N-(5-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
140	6-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
141	6-クロロ-4-メチル-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
142	6-クロロ-N-(4-(2-メトキシエチル)-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
143	N-(4,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
144	6-クロロ-1-メチル-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン	B
145	N-(5-(ピペリジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン塩酸塩	B
146	(S)-N-(5-(ピロリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン塩酸塩	D
147	N-(5-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン塩酸塩	B
148	tert-ブチル 4-(5-((5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート	B
149	5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
150	6-クロロ-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
151	6-クロロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
152	5,6-ジクロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
153	6-クロロ-N-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン	C

10

20

30

40

【表 7 4 - 8】

154	4-メチル-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ [4,5-c]ピリジン-2-アミン	C	10
155	5-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-アミン	D	
156	5-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	D	
157	N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベン ゾ[d]オキサゾール-2-アミン	B	
158	N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾ [d]オキサゾール-2-アミン	E	
159	N-(6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジ ン-2-アミン	B	20
160	N-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリ ジン-2-アミン	B	
161	N-(オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキ サゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	B	
162	N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-5-クロロベンゾ[d]オキサゾール- 2-アミン	E	
163	N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキサゾ ロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	E	
164	N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジ ン-2-アミン	E	30
165	N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル) オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	D	
166	N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)オキ サゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	D	
167	N-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベン ゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
168	N-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-c]ピ リジン-2-アミン	D	
169	N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N-メチル-6-(トリフルオロメチ ル)オキサゾロ[4,5-c]ピリジン-2-アミン	B	40
170	N-(6-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベ ンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
171	N-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-4-メチルオキサゾロ[4,5-c]ピリ ジン-2-アミン	D	
172	6-クロロ-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾ ール-2-アミン	D	
173	5-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C	
174	5-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメ トキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
175	6-クロロ-N-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベン ゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
176	6-クロロ-4-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d] オキサゾール-2-アミン	D	

【表 7 4 - 9】

177	2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-オール	C
178	メチル 2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボキシレート	D
179	6-ブromo-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
180	6-シクロプロピル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
181	(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)メタノール	C
182	4-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)オキサゾール-2-カルボン酸	B
183	N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
184	N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(ピペリジン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
185	6-モルホリノ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C
186	6-ニトロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C
187	5-クロロ-6-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
188	6-クロロ-5-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
189	6-クロロ-4-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
190	5-クロロ-6-メトキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
191	5-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
192	2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-カルボン酸	C
193	6-(2-メトキシエトキシ)-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
194	6-クロロ-N-(5-エチニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
195	N <sup>2</sup> -(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2,6-ジアミン	C
196	6-イソプロポキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	B
197	5-フルオロ-6-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E
198	6-クロロ-N-(5-(ピロリジン-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	C

10

20

30

40

【表 7 4 - 1 0】

199	6-クロロ-N-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	10
200	5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	B	
201	5-((6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	B	
202	5-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド	A	
203	6-フルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
204	6-クロロ-5-メトキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	20
205	6-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
206	5-フルオロ-6-メトキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
207	6-フルオロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
208	6-メトキシ-5-メチル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
209	6-フルオロ-5-メトキシ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	30
210	N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
211	6-イソプロピル-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	
212	1-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)ピロリジン-2-オン	B	
213	6-クロロ-N-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	
214	6-クロロ-N-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	E	40
215	N-(2-((1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-N-メチルアセトアミド	B	
216	エチル 5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシレート	D	
217	5-((6-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニトリル	E	
218	5-((6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニトリル	D	
219	5-((5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニトリル	D	
220	6-クロロ-N-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-アミン	C	
221	6-クロロ-N-(オキサゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D	

【表 7 4 - 1 1】

222	6-クロロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	D
223	5-((6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)アミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸ナトリウム	B
224	5,6-クロロ-N-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	B
225	6-クロロ-N-(イソオキサゾール-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン	B

10

上記表中、 $IC_{50}$  値を示すために使用した記号は以下の通りである：

$IC_{50} \quad 200 \mu M = A$

$IC_{50} \quad 100 \mu M = B$

$IC_{50} \quad 10 \mu M = C$

$IC_{50} \quad 1 \mu M = D$

$IC_{50} \quad 0.1 \mu M = E$

【0794】

均等物

20

上述の記載は、現段階で好ましい本発明の実施形態を詳述したものである。これらの記載を踏まえて、当業者にはその実施における数多くの変更形態および変形形態が思い浮かぶであろう。それらの変更形態および変形形態は添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/052478

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	T P Sycheva ET AL: "COMPOUNDS WITH POTENTIAL ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY XVII. SYNTHESIS OF ANALOGS OF 2-(2'-THIAZOLYLAMINO)BENZOXAZOLE", Pharmaceutical Chemistry Journal, 1 January 1974 (1974-01-01), pages 199-200, XP055408290, DOI: 10.1007/BF00771508 Retrieved from the Internet: URL:https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00771508.pdf [retrieved on 2017-09-20] compounds I, IIIa) - IIIId)	1-6,8, 10, 15-20, 24,25, 27-31,37
A	----- -/--	9,11-14, 21-23, 26,32-36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 2017

Date of mailing of the international search report

02/01/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, Carmen



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2017/052478

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

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
9, 17, 19-23(completely); 1-6, 8, 10-16, 18, 24-37(partially)

**Remark on Protest**

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/052478

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHAKYA ET AL: "Synthesis and Antibacterial Activity of 2-(5'-Alkyl-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)amino-benzothiazole,-benzoxazole,-benzimidazole and -imidazolidines", JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, IN, vol. 68, no. 3, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 147-148, XP009169169, ISSN: 0019-4522	1-6, 9-20,24, 25,27
A	compounds 4a, 4b, 4c	21-23, 26,32-36
X	----- SHAWKAT A. ABDEL-MOHSEN: "Heterocycles Derived from 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-8-hydroxyquinoline : Synthesis and Antimicrobial Activity", JOURNAL OF THE CHINESE CHEMICAL SOCIETY., vol. 50, no. 5, 1 October 2003 (2003-10-01), pages 1085-1092, XP055408298, CHINA ISSN: 0009-4536, DOI: 10.1002/jccs.200300154	1-6, 8-11, 18-20, 25, 27-31,37
A	compound 14	12-17, 21-24, 26,32-36
X	----- VINAYAK S. HEGDE ET AL: "Dimethyldithioimidocarbonates-Mediated Heterocyclizations: Synthesis of Imidazolidines and Benzheterocycles as Potent Antitubercular Agents", PHOSPHORUS, SULFUR AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS, vol. 182, no. 4, 15 February 2007 (2007-02-15), pages 911-920, XP055408300, US ISSN: 1042-6507, DOI: 10.1080/10426500601088721	1-6, 9-20,25, 27-31,37
A	compound 5 table I	8,21-24, 26,32-36
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/052478

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RUSO F ET AL: "Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimidobenzoxazoles with analgesic and antiinflammatory properties", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 29, no. 7-8, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 569-578, XP025520335, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/0223-5234(94)90149-X [retrieved on 1994-01-01]	1-6, 8-10, 12-14, 16-19,25
A	page 572; compounds 17-19	11,15, 20-24, 26,32-36
A	----- WO 2016/039939 A1 (PTC THERAPEUTICS INC [US]) 17 March 2016 (2016-03-17) the whole document	1-6,8-37
A	----- JP 2012 208173 A (KONICA MINOLTA ADVANCED LAYERS) 25 October 2012 (2012-10-25) the whole document -----	1-6,8-37

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2017/052478

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016039939	A1	17-03-2016	NONE
-----			
JP 2012208173	A	25-10-2012	JP 5786402 B2 30-09-2015
		JP 2012208173 A	25-10-2012
-----			

International Application No. PCT/GB2017/052478

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 9, 17, 19-23(completely); 1-6, 8, 10-16, 18, 24-37(partially)

Compound of formula (I) in which AR1 is defined as a moiety comprising a benzo[d]oxazole ring, pharmaceutical composition comprising such a compound, first and second medical use and method of treatment using such compound

---

2. claims: 1, 3-8, 10-16, 24-37(all partially)

Compound of formula (I) in which AR1 is defined as a moiety comprising a benzo[d]imidazole ring, pharmaceutical composition comprising such a compound, first and second medical use and method of treatment using such compound

---

3. claims: 1-6, 8, 10-16, 18, 24-37(all partially)

Compound of formula (I) in which AR1 is defined as a moiety comprising an oxazolopyridine ring, pharmaceutical composition comprising such a compound, first and second medical use and method of treatment using such compound

---

4. claims: 1, 3-5, 7, 8, 10-15, 24, 25, 27-37(all partially)

Compound of formula (I) in which AR1 is defined as a moiety comprising an imidazolopyridine ring, pharmaceutical composition comprising such a compound, first and second medical use and method of treatment using such compound

---

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 5
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	
C 0 7 D 263/62 (2006.01)	C 0 7 D 263/62	
A 6 1 K 31/425 (2006.01)	A 6 1 K 31/425	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/43 (2006.01)	A 6 1 K 31/43	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

( 特許庁注 : 以下のものは登録商標 )

- 1 . ブルロニック
- 2 . P L U R O N I C

(72)発明者 メオ , ドクター ポール  
イギリス国 シービー 1 3 エルキュー ケンブリッジシャー , ケンブリッジ , ローズマリー レ  
ーン , ザ メリフィールド センター  
(72)発明者 カーン , ドクター ナワズ  
イギリス国 シービー 1 3 エルキュー ケンブリッジシャー , ケンブリッジ , ローズマリー レ  
ーン , ザ メリフィールド センター

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA29 CC01 CD05  
4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB09 CC41 CC52 CC58 CC61 CC62  
CC67 CC73 DD03 DD10 DD12 DD22 DD26 DD41 DD42 DD51  
DD52 DD58 EE01  
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE03 FF07 GG08 HH01 HH07 MM10  
UU01

4C084	AA19	MA17	MA22	MA23	MA35	MA36	MA37	MA41	MA52	MA55
	MA66	NA14	ZB35	ZC75						
4C086	AA01	AA02	AA03	BC60	BC70	BC71	BC79	BC82	BC85	BC86
	CB22	CC04	DA29	EA12	EA13	GA07	GA08	GA09	GA10	GA12
	NA05	NA14	ZB35	ZC75						