

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5824517号
(P5824517)

(45) 発行日 平成27年11月25日 (2015.11.25)

(24) 登録日 平成27年10月16日 (2015.10.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 231/56 (2006.01)

C O 7 D 231/56 C S P A

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 405/04 (2006.01)

C O 7 D 405/04

C O 7 D 249/20 (2006.01)

C O 7 D 249/20 5 O 3

請求項の数 9 (全 230 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-524677 (P2013-524677)
(86) (22) 出願日 平成23年11月29日 (2011.11.29)
(65) 公表番号 特表2013-545718 (P2013-545718A)
(43) 公表日 平成25年12月26日 (2013.12.26)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2011/078010
(87) 国際公開番号 W02012/074126
(87) 国際公開日 平成24年6月7日 (2012.6.7)
審査請求日 平成26年7月1日 (2014.7.1)
(31) 優先権主張番号 特願2010-266097 (P2010-266097)
(32) 優先日 平成22年11月30日 (2010.11.30)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)
(31) 優先権主張番号 特願2011-175330 (P2011-175330)
(32) 優先日 平成23年8月10日 (2011.8.10)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一
(74) 代理人 100125070
弁理士 土井 京子
(74) 代理人 100136629
弁理士 鎌田 光宜
(74) 代理人 100121212
弁理士 田村 弥栄子
(74) 代理人 100122688
弁理士 山本 健二
(74) 代理人 100117743
弁理士 村田 美由紀

最終頁に続く

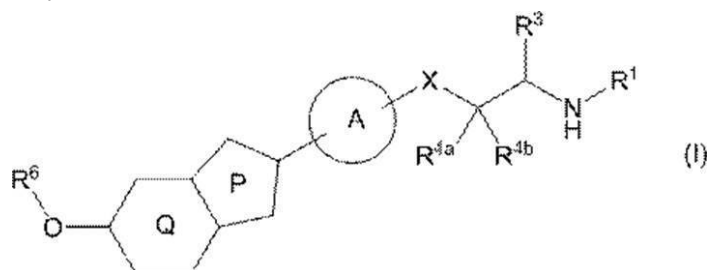
(54) 【発明の名称】 二環性化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



【式中、

 R^1 は、式： $-C O R^2$ (式中、 R^2 は、(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；(b) C_{1-6} アルコキシ基；または(c) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

である。)

で表される基を示し；

 R^3 は、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し

;
 R^{4a} および R^{4b} は、それぞれ水素原子を示し；

X は、O、CO、または CH_2 を示し；

環 A は、

(1)ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルコキシ基、および

(4) C_{7-13} アラルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾールまたはイソキサゾールを示し；

環 P と環 Q で縮合して形成する縮合環は、

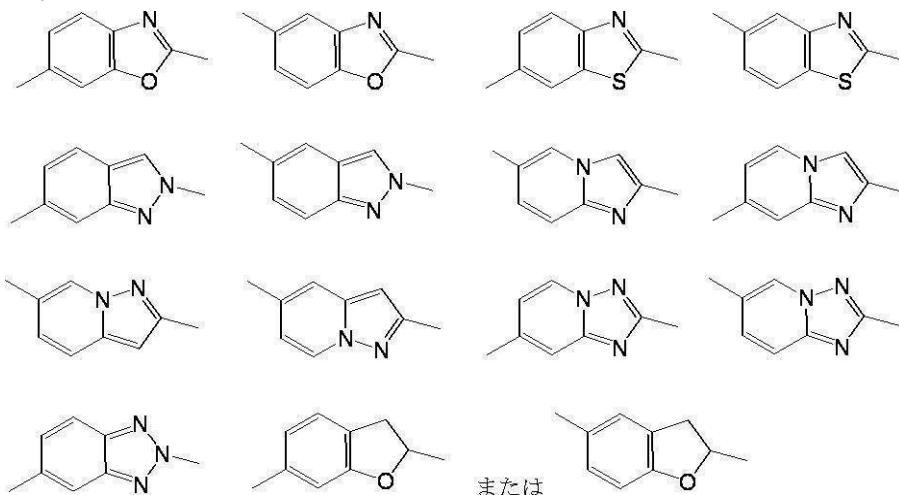
(1)ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、および

(4)シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

【化 2】



を示し；

R^6 は、

(a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す。

]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩。

【請求項 3】

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩。

【請求項 4】

N-[(1S)-2-{{6-[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

【請求項 6】

アセチル-CoAカルボキシラーゼ阻害剤である、請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】

肥満症または糖尿病の予防または治療剤である、請求項 5 記載の医薬。

【請求項 8】

肥満症または糖尿病の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【請求項 9】

肥満症または糖尿病の予防または治療のための、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アセチル - C o A カルボキシラーゼ（本明細書中、A C C と略記することがある）阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用な二環性化合物に関する。

【0002】

【発明の背景】

A C C は、アセチル - C o A をマロニル - C o A に変換する酵素であり、脂肪酸代謝での律速反応を触媒する。A C C 触媒反応の産物であるマロニル - C o A は、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - 1 (CPT-1) のフィードバック阻害により、ミトコンドリアの脂肪酸酸化を阻害する。従って、A C C は肝臓と骨格筋での炭水化物と脂肪酸利用のバランスを制御する際、さらには肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性を制御する際に鍵となる役割を演ずる。

【0003】

A C C 阻害によるマロニル - C o A レベルの低下は、脂肪酸酸化の促進、肝臓におけるトリグリセライド (TG) 豊富な (rich) リポ蛋白質 (VLDL) の分泌低下、膵臓におけるインスリン分泌の制御、さらには肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性の改善を促し得る。

【0004】

また、脂肪酸酸化を促進し、脂肪酸のデノボ (de novo) 合成を抑制することによって、A C C 阻害作用を有する化合物の長期投与は、低脂肪食事を摂取する肥満被験体において、肝臓と脂肪組織の T G 含量を大きく減少させ、体脂肪を選択的に減少させ得る。

【0005】

従って、A C C 阻害作用を有する化合物は、メタボリックシンドローム、肥満症、高血圧症、糖尿病、アテローム性動脈硬化と関連する心臓血管系疾患等の予防および治療に極めて有用である。

【0006】

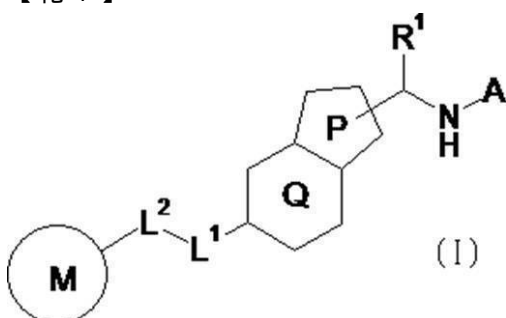
一方、特許文献 1 (W O 2 0 1 0 / 0 5 0 4 4 5) には以下の化合物が報告されている。

【0007】

式：

【0008】

【化 1】



10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

〔 式中、

A は、アシル基または置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香環基を；

環 M は、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい 5 ないし 7 員環を；

環 P および環 Q は、

(1) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員複素環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員環を示し、かつ、環 P と環 Q とで縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成するか、あるいは、

(2) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員非芳香環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し、かつ、環 P と環 Q とで縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成し；

R¹ は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基または置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキル基を；

L¹ および L² は、

(1) 独立して、置換されていてもよいメチレン、O、S、SO または SO₂ を示すか、あるいは、

(2) L¹ と L² とで、置換されていてもよいビニレン、またはエチニレンを形成する。

但し、以下の化合物を除く：

(a) A が、 - アミノイソブチロイル基である化合物；および

(b) A が、式： - CO - (CH₂)₃ - COOR^{A1} (式中、R^{A1} は、水素原子または C₁ - 6 アルキル基を示す) で表される基、または式： - CO - NR^{A2} - CR^{A3}R^{A4} - CR^{A5}R^{A6} - COOR^{A7} (式中、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5} および R^{A7} は、独立して、水素原子または C₁ - 6 アルキル基を示し；R^{A6} は、水素原子、C₁ - 6 アルキル基またはヒドロキシ基を示す) で表される基で置換された 5 または 6 員芳香環基である化合物。]

で表される化合物またはその塩。

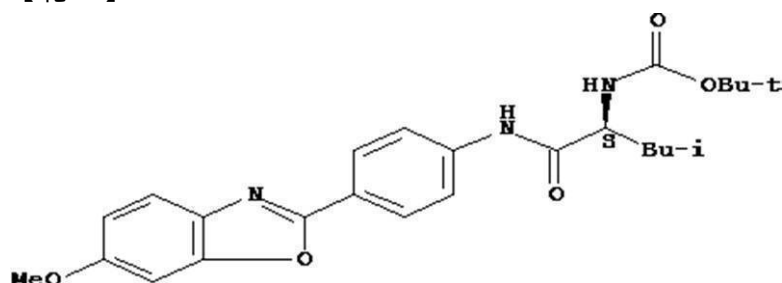
【 0 0 1 0 】

また、非特許文献 1 (Analytical Sciences (1994) , 10 (1) , 17 - 23 頁) には以下の化合物が報告されている。

式：

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



【 0 0 1 2 】

式：

【 0 0 1 3 】

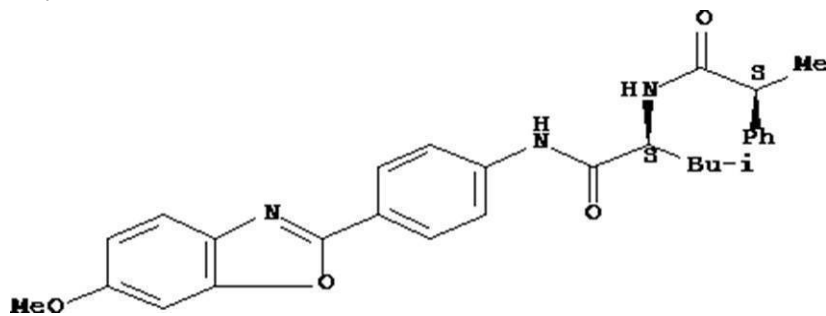
10

20

30

40

【化3】



【0014】

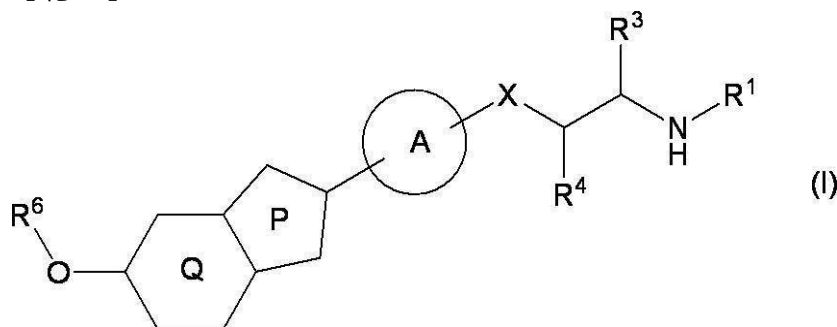
で表される化合物。

また、特許文献2（WO2011/136385）には以下の化合物が報告されている。

式：

【0015】

【化4】



【0016】

〔式中、

R^1 は、式： $-COR^2$ （ R^2 は水素原子または置換基を示す）で表される基、置換されていてもよい5または6員の芳香族複素環基、または置換されていてもよいフェニル基を示し；

R^3 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示し；

R^4 は、水素原子または置換基を示し；

Xは、O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ （ R^{5a} および R^{5b} は、独立してそれぞれ、水素原子、ハロゲン原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す）、 NR^{5c} （ R^{5c} は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す）、S、SO、または $S(O)_2$ を示し；

環Aは、さらに置換されていてもよい4ないし7員の非芳香環（該環は架橋されていてもよい）を示し；

環Pは5員芳香族複素環を示し、かつ環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、環Pと環Qとが縮合して、さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環を形成し；

R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す]

で表される化合物またはその塩。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

10

20

30

40

50

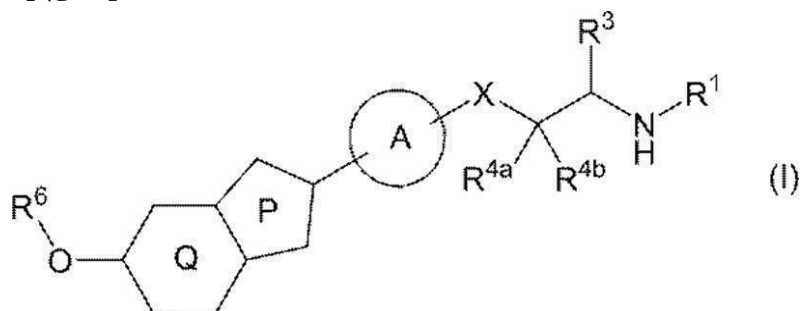
【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明者らは、式(I)：

【0019】

【化5】



(I)

10

【0020】

[式中、

R¹は、式： $-COR^2$ (R²は水素原子または置換基を示す)で表される基、または置換されていてもよい5または6員芳香環基を示し；

R³は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、または置換されていてもよいC₃ - 6シクロアルキル基を示し；

R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、水素原子または置換基を示し；

20

Xは、O、CO、CR^{5a}R^{5b} (R^{5a}およびR^{5b}は、独立して、水素原子または置換基を示す)、NR^{5c} (R^{5c}は、水素原子、または置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基を示す)、S、SO、またはS(O)₂を示し；

環Aは、さらに置換されていてもよい5または6員芳香環を示し；

環Pおよび環Qは、

(1)環Pはさらに置換されていてもよい5員芳香環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員環を示し、かつ、環Pと環Qとが縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香環を形成するか、あるいは、

(2)環Pはさらに置換されていてもよい5員非芳香環を示し、環Qはさらに置換されていてもよい6員芳香環を示し、かつ、環Pと環Qとが縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成し；および

30

R⁶は、置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基、または置換されていてもよいC₃ - 6シクロアルキル基を示す]

で表される化合物またはその塩[以下、化合物(I)と称する場合がある]が、優れたACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有することを初めて見いだした。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

【0021】

即ち、本発明は、

40

[1]化合物(I)；

[2]R¹が、式： $-COR^2$ (式中、R²が、

(a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁ - 6アルキル基；

(b) C₁ - 6アルコキシ基；または

(c) C₁ - 6アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

である。)

で表される基

である、上記[1]記載の化合物またはその塩；

50

〔 3 〕環 P と環 Q とで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香環」または「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」が、

(1)ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

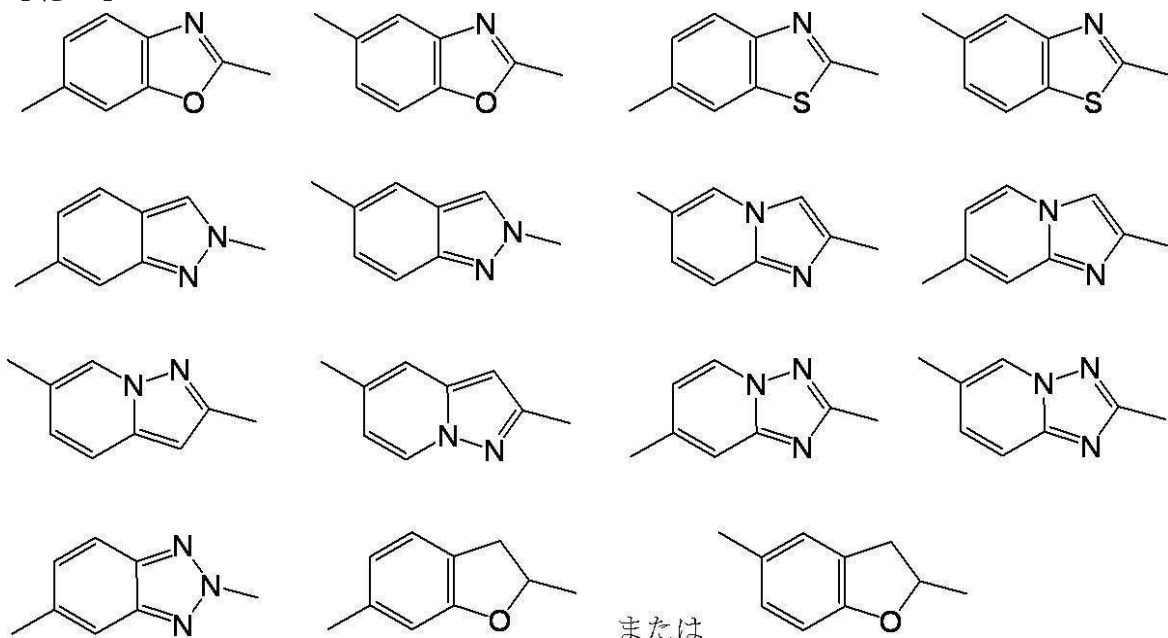
(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、および

(4)シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

【 0 0 2 2 】

【 化 6 】



10

20

【 0 0 2 3 】

である、上記〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物またはその塩；

〔 4 〕 R^3 が、 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、かつ R^{4a} および R^{4b} が、それぞれ水素原子である、上記〔 1 〕、〔 2 〕または〔 3 〕記載の化合物またはその塩；

〔 5 〕 X が、 O、CO または CH_2 である、上記〔 1 〕、〔 2 〕、〔 3 〕または〔 4 〕記載の化合物またはその塩；

〔 6 〕 R^6 が、

(a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

である、上記〔 1 〕、〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕または〔 5 〕記載の化合物またはその塩；

〔 7 〕環 A が、

(1)ハロゲン原子、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) C_{1-6} アルコキシ基、および

(4) C_{7-13} アラルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾールまたはイソオキサゾールである、上記〔 1 〕、〔 2 〕、〔 3 〕、〔 4 〕、〔 5 〕または〔 6 〕記載の化合物またはその塩；

〔 8 〕 R^1 が、

式： $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

30

40

50

- (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
 (b) C_{1-6} アルコキシ基；または
 (c) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；
 である。）

で表される基であり、

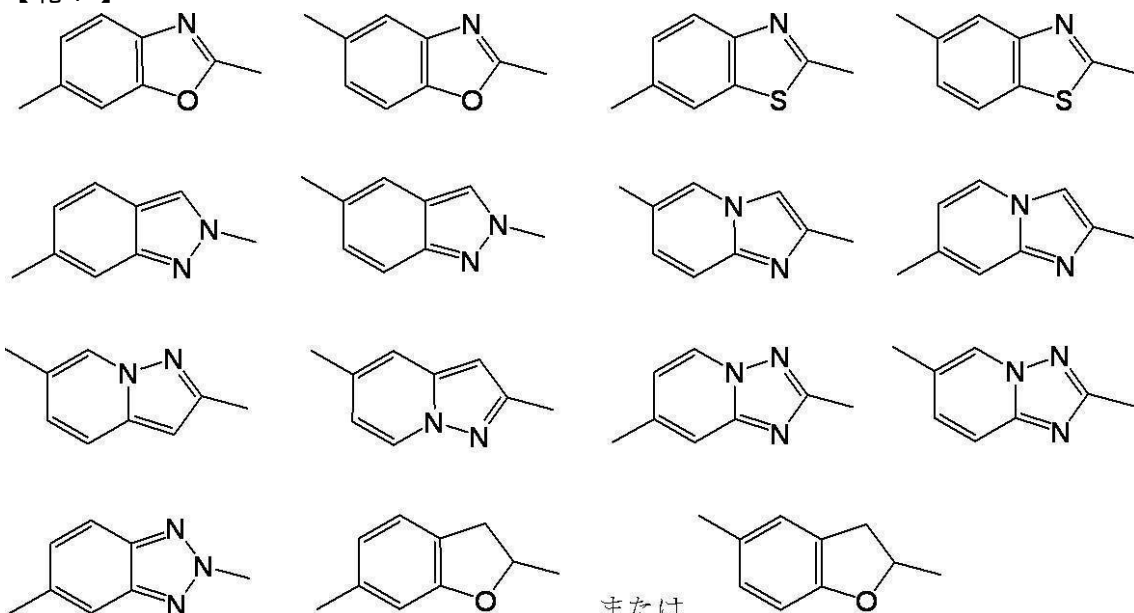
環 P と環 Q とで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香環」または「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」が、

- (1) ハロゲン原子、
 (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、および
 (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれさらに置換されていてもよい、

【0024】

【化7】



【0025】

であり、

R^3 が、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

R^{4a} および R^{4b} が、それぞれ水素原子であり、

X が、O、CO または CH_2 であり、

R^6 が、

(a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 であり、および

環 A が、

- (1) ハロゲン原子、
 (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (3) C_{1-6} アルコキシ基、および
 (4) C_{7-13} アラルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾールまたはイソオキサゾールである、上記
 [1] 記載の化合物またはその塩；

10

20

30

40

50

[9] N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩；

[10] N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩；

[11] N-[(1S)-2-{[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩；

[11 A] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10] または [11] 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

[12] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10] または [11] 記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

[13] アセチル - C o A カルボキシラーゼ阻害剤である、上記 [12] 記載の医薬；

[14] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤である、上記 [12] 記載の医薬；

[15] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10] または [11] 記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるアセチル - C o A カルボキシラーゼを阻害する方法；

[16] 上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10] または [11] 記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に有効量投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症または糖尿病の予防または治療方法；

[17] 肥満症または糖尿病の予防または治療剤を製造するための、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10] または [11] 記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグの使用；

[18] 肥満症または糖尿病の予防または治療のための、上記 [1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10] または [11] 記載の化合物またはその塩またはそのプロドラッグ；等に関する。

【発明の効果】

【0026】

化合物 (I) は、A C C 阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

【0027】

[発明の詳細な説明]

以下、式 (I) 中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「C₁₋₃ アルキレンジオキシ基」は、特に断りのない限り、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆ アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。

【0028】

本明細書中の「C₁₋₆ アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等を意味する。

本明細書中の「C₁₋₆ アルコキシ - カルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボ

10

20

30

40

50

ニル等を意味する。

本明細書中の「 C_{1-6} アルキル - カルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等を意味する。

【0029】

R^1 は、式： $-COR^2$ (R^2 は水素原子または置換基を示す) で表される基、または置換されていてもよい5または6員の芳香環基を示す。

【0030】

R^2 で示される「置換基」としては、「ハロゲン原子」、「ニトロ」、「シアノ」、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「アシル基」等が挙げられる。

10

【0031】

前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基等が挙げられる。

【0032】

C_{1-10} アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。なかでも、 C_{1-6} アルキル基が好ましい。

20

【0033】

C_{2-10} アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。

30

【0034】

C_{2-10} アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が挙げられる。なかでも、 C_{2-6} アルキニル基が好ましい。

【0035】

C_{3-10} シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。

40

【0036】

C_{3-10} シクロアルケニル基としては、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい。

【0037】

C_{4-10} シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。なかでも、 C_{4-6} シクロアルカジエニル基が好ましい。

【0038】

50

上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合して縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

【0039】

また、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基であってもよい。 C_{7-10} 橋かけ式炭化水素基としては、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル(ノルボルニル)、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

10

【0040】

さらに、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基は、それぞれ C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンまたは C_{4-10} シクロアルカジエンとスピロ環基を形成していてもよい。ここで、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンおよび C_{4-10} シクロアルカジエンとしては、上記の C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基および C_{4-10} シクロアルカジエニル基に対応する環が挙げられる。このようなスピロ環基としては、スピロ[4.5]デカン-8-イル等が挙げられる。

【0041】

20

C_{6-14} アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル等が挙げられる。なかでも、 C_{6-12} アリール基が好ましい。

【0042】

C_{7-13} アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。

【0043】

C_{8-13} アリールアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。

【0044】

前記「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基および C_{2-10} アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし7個(好ましくは、1ないし3個)の置換基を有していてもよい。

30

【0045】

このような置換基としては、例えば、

(1) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)；

(2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

40

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(例、フェニル、ナフチル)；

(3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル)；

50

- (4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
 (d) ハロゲン原子、および
 (e) オキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

- (5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、
 (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、
 (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
 (e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

- (6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基；

- (7) (a) ハロゲン原子、
 (b) C_{1-6} アルコキシ基、
 (c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および
 (d) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

- (8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

- (9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

- (10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

- (11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

- (12) カルボキシ基；

- (13) ヒドロキシ基；

- (14) (a) ハロゲン原子、

- (b) カルボキシ基、

- (c) C_{1-6} アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

- (f) 複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

- (g) C_{3-10} シクロアルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

- (15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

10

20

30

40

50

- (16) C_{7-13} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ;
 (17) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ) ;
 (18) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ) ;

(19) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基 (例、ベンゾイル) ;

(20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基 (例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル) ;

(21) メルカプト基 ;

(22) (a) ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ;

(23) C_{7-13} アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ;

(24) C_{6-14} アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;

(25) シアノ基 ;

(26) ニトロ基 ;

(27) ハロゲン原子 ;

(28) C_{1-3} アルキレンジオキシ基 ;

(29) C_{1-3} アルキレンオキシ基 (例、メチレンオキシ、エチレンオキシ) ;

(30) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基 (例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル) ;

(31) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基 (例、シクロプロポキシ、シクロペンチルオキシ)

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0046】

また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

【0047】

このような置換基としては、例えば、

(1) 前記した C_{1-10} アルキル基等における置換基として例示した基 ;

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、および

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;

(3) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

10

20

30

40

50

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(e) C_{1-6} アルコキシ基、および

(f) C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基（例、エテニル、1 - プロペニル）；

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0048】

前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

【0049】

ここで、芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 7 員（好ましくは 5 または 6 員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら 4 ないし 7 員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1 個の硫黄原子を含む 5 員の芳香族複素環（例、チオフエン）およびベンゼン環から選ばれる 1 または 2 個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

【0050】

芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2 - フリル、3 - フリル）、チエニル（例、2 - チエニル、3 - チエニル）、ピリジル（例、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル）、ピリミジニル（例、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル）、ピラジニル（例、2 - ピラジニル）、ピロリル（例、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル）、イミダゾリル（例、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル）、チアゾリル（例、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4 - トリアジン - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、6 - キノリル）、イソキノリル（例、3 - イソキノリル）、キナゾリル（例、2 - キナゾリル、4 - キナゾリル）、キノキサリル（例、2 - キノキサリル、6 - キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例、2 - ベンゾチエニル、3

10

20

30

40

50

- ベンゾチエニル)、ベンズオキサゾリル(例、2-ベンズオキサゾリル)、ベンズイソオキサゾリル(例、7-ベンズイソオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンズイミダゾール-5-イル)、ベンゾトリアゾリル(例、1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-5-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-6-イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)、チエノピリジニル(例、チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル)、ピラゾロピリジニル(例、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)、ピラゾロチエニル(例、2H-ピラゾロ[3,4-b]チオフェン-2-イル)、ピラゾロトリアジニル(例、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-3-イル)、ピリドピリジニル(例、ピリド[2,3-b]ピリジン-3-イル)、チエノピリジニル(例、チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)等の縮合芳香族複素環基；

等が挙げられる。

【0051】

非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員(好ましくは5または6員)の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環(例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン)、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環(例、チオフェン)およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

【0052】

非芳香族複素環基の好適な例としては、アゼチジニル(例、1-アゼチジニル、2-アゼチジニル、3-アゼチジニル)、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピペリジニル(例、ピペリジン、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、モルホリニル(例、モルホリン)、チオモルホリニル(例、チオモルホリン)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル(例、ヘキサメチレンイミン-1-イル)、オキサゾリジニル(例、オキサゾリジン-2-イル)、チアゾリジニル(例、チアゾリジン-2-イル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル)、オキサゾリニル(例、オキサゾリン-2-イル)、チアゾリニル(例、チアゾリン-2-イル)、イミダゾリニル(例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル)、ジオキソリル(例、1,3-ジオキソール-4-イル)、ジオキソラニル(例、1,3-ジオキソラン-4-イル)、ジヒドロオキサジアゾリル(例、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)、ピラニル(例、4-ピラニル)、テトラヒドロピラニル(例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル)、チオピラニル(例、4-チオピラニル)、テトラヒドロチオピラニル(例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル)、テトラヒドロフリル(例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル)、ピラゾリジニル(例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル)、ピラゾリニル(例、ピラゾリン-1-イル)、テトラヒドロピリミジニル(例、テトラヒドロピリミジン-1-イル)、ジヒドロトリアゾリル(例、2,3-ジヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)、テトラヒド

10

20

30

40

50

ロトリアゾリル（例、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル）等の単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロインドリル（例、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 1 - イル）、ジヒドロイソインドリル（例、1, 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル）、ジヒドロベンゾフランニル（例、2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 5 - イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 5 - ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフランニル（例、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル）、クロメニル（例、4 H - クロメン - 2 - イル、2 H - クロメン - 3 - イル）、ジヒドロクロメニル（例、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 2 - イル）、ジヒドロキノリニル（例、1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - イル）、テトラヒドロキノリニル（例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 4 - イル）、テトラヒドロイソキノリニル（例、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 4 - イル）、ジヒドロフタラジニル（例、1, 4 - ジヒドロフタラジン - 4 - イル）等の縮合非芳香族複素環基；

等が挙げられる。

【0053】

前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。また該複素環基が「非芳香族複素環基」である場合、置換基としてオキソ基がさらに含まれる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0054】

前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃アリールアルケニル基、C₁₋₆アルキル - カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

【0055】

ここで、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基としては、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

【0056】

複素環基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」と同様のものが挙げられる。

【0057】

前記したC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃アリールアルケニル基、C₁₋₆アルキル - カルボニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0058】

ここで、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基およびC₁₋₆アルキル - カルボニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₁₋₁₀アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0059】

また、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリ

ール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0060】

前記「置換されていてもよいメルカプト基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいメルカプト基が挙げられる。

10

【0061】

該置換基としては、それぞれ、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

【0062】

前記「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基；アシル基等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

20

【0063】

ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

【0064】

複素環基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」が挙げられ、なかでも好ましくは、5または6員の単環式芳香族複素環基である。

【0065】

これら C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

30

【0066】

ここで、 C_{1-10} アルキル基および C_{2-10} アルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0067】

また、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基の置換基としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

40

【0068】

「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示した「アシル基」としては、次に示す R^2 で示される「置換基」として例示する「アシル基」と同様のものが挙げられる。

50

【0069】

R^2 で示される「置換基」として例示した「アシル基」としては、例えば、式： $-CO-R^A$ 、 $-CO-OR^A$ 、 $-SO_3R^A$ 、 $-S(O)_2R^A$ 、 $-SOR^A$ 、 $-CO-NR^A$ 、 R^B 、 $-CS-NR^A$ 、 R^B 、 $-S(O)_2NR^A$ 、 R^B 、[式中、 R^A は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示す。 R^A 、および R^B は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^A 、および R^B は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基等が挙げられる。

【0070】

R^A 、 R^A 、または R^B で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

【0071】

R^A 、および R^B が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5～7員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0072】

該含窒素複素環は、置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1または2個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0073】

「アシル基」の好適な例としては、

- (1)ホルミル基；
- (2)カルボキシ基；
- (3)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基（例、アセチル）；
- (4)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル）；
- (5) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；
- (6)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基（例、ベンゾイル、1 - ナフトイル、2 - ナフトイル）；
- (7)(a)ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルボキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および
- (b) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；
- (8)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；
- (9) C_{6-14} アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；
- (10)スルファモイル基；
- (11)チオカルバモイル基；

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル）；

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル、ピロリジノカルボニル）；

等が挙げられる。

【0074】

R^2 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基等である。

【0075】

具体的には、 R^2 は、好ましくは、

(a)(i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(vi) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；

(c) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル）；

(d) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）；

(e)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、フリル、ピラゾリル、ピリジル、イソオキサゾリル、チアゾリル）；

(g) 非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル）；

等である。

【0076】

R^2 は、より好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基等である。

【0077】

具体的には、 R^2 は、より好ましくは、

(a)(i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(vi)ハロゲン原子(例、フッ素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル);

(b) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、tert-ブトキシ);

(c)(i)1ないし3個の C_{6-14} アリール基(例、フェニル)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)、および

(v)1ないし3個の C_{1-6} アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい芳香族複素環基(例、ピリジル)

10

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基;

等である。

【0078】

R^2 は、さらに好ましくは、

(a)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル);

(b) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、tert-ブトキシ);

(c) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基;

20

等である。

【0079】

R^2 は、特に好ましくは、

(a) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル);

(b) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、tert-ブトキシ);

(c) C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基;

等である。

【0080】

30

R^1 で示される「式： $-COR^2$ で表される基」は、好ましくは、式： $-COR^2$ (式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基等である。)で表される基である。

【0081】

具体的には、 R^1 で示される「式： $-COR^2$ で表される基」は、好ましくは、式： $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a)(i)アミノ基、

40

(ii)カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(iv) C_{6-14} アリール基(例、フェニル)、

(v) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)、および

(vi)ハロゲン原子(例、フッ素原子)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル);

(b) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、tert-ブトキシ);

(c) C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル);

50

(d) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) ;
 (e)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、
 (ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、
 (iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、
 (iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および
 (v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)
 から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
 (f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、フリル、ピラゾリル、ピリジル、イソオキサゾリル、チアゾリル) ;
 (g) 非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル) ;
 等である。)
 で表される基である。

【 0 0 8 2 】

R^1 で示される「式 : $-COR^2$ で表される基」は、より好ましくは、式 : $-COR^2$ (式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基等である。) で表される基である。

【 0 0 8 3 】

具体的には、 R^1 で示される「式 : $-COR^2$ で表される基」は、より好ましくは、式 : $-COR^2$ (式中、 R^2 が、
 (a)(i) アミノ基、
 (ii) カルボキシ基、
 (iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、
 (iv) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および
 (v) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および
 (vi) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
 等である。)

で表される基である。

【 0 0 8 4 】

R^1 で示される「式 : $-COR^2$ で表される基」は、さらに好ましくは、式 : $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

等である。)

で表される基である。

【0085】

R^1 で示される「式 : $-COR^2$ で表される基」は、特に好ましくは、式 : $-COR^2$ (式中、 R^2 が、

(a) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

等である。)

で表される基である。

【0086】

R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員の芳香環基」における「5または6員の芳香環基」としては、例えば、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル (1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル)、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等が挙げられる。

【0087】

当該「5または6員の芳香環基」は、好ましくは、5員芳香族複素環基、フェニル等であり、より好ましくは、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フェニル等であり、特に好ましくはイソオキサゾリルである。

【0088】

R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員の芳香環基」における「5または6員の芳香環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0089】

R^1 で示される「置換されていてもよい5または6員の芳香環基」は、好ましくは、(1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基 ;

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 ;

(3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ;

(4) カルボキシ基 ;

(5) ヒドロキシ基 ;

(6) ハロゲン原子 ; および

(7) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、および

10

20

30

40

50

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）またはフェニルである。

【0090】

R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基」は、より好ましくは、(i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）またはフェニルである。

10

【0091】

R^1 で示される「置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基」は、さらに好ましくは、 C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）である。

【0092】

R^1 は、好ましくは、

(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基等である。）で表される基；または

20

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基である。

【0093】

具体的には、 R^1 は、好ましくは、

(1) 式： $-COR^2$

（式中、 R^2 が、

(a)(i) アミノ基、

30

(ii) カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(vi) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；

(c) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル）；

40

(d) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）；

(e)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} ア

50

ルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、フリル、ピラゾリル、ピリジル、イソオキサゾリル、チアゾリル）；

(g) 非芳香族複素環基（例、テトラヒドロピラニル）；

等である。）

で表される基；または

(2)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(ii)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）

10

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(iv) カルボキシ基、

(v) ヒドロキシ基、

(vi) ハロゲン原子、および

(vii)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

20

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）またはフェニル；

である。

【0094】

R^1 は、より好ましくは、

(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基等である。）で表される基；または

30

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基

である。

【0095】

具体的には、 R^1 は、より好ましくは、

(1) 式： $-COR^2$

（式中、 R^2 が、

(a)(i) アミノ基、

(ii) カルボキシ基、

40

(iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(vi) ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；

(c)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

50

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、
 (iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、
 (iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および
 (v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)
 から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
 等である。)

で表される基 ; または

(2)(i) ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル) またはフェニル ;
 である。

【0096】

R^1 は、さらに好ましくは、

(1) 式 : $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
 等である。)

で表される基 ; または

(2) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル) ;
 である。

【0097】

R^1 は、さらにより好ましくは、

(1) 式 : $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
 等である。)

で表される基

である。

【0098】

R^1 は、特に好ましくは、

(1) 式 : $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;
 等である。)

で表される基
である。

【 0 0 9 9 】

環 P および環 Q は、

(1) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員芳香環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員環を示し、かつ、環 P と環 Q とが縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香環を形成するか、あるいは、

(2) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員非芳香環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し、かつ、環 P と環 Q とが縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成する。

【 0 1 0 0 】

環 P および環 Q が、

「(1) 環 P はさらに置換されていてもよい 5 員芳香環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員環を示し、かつ、環 P と環 Q とが縮合してさらに置換されていてもよい二環性芳香環を形成する」場合

【 0 1 0 1 】

環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員芳香環」における「5 員芳香環」としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール (1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール)、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラン、チオフェン等が挙げられ、中でも、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、1, 2, 3 - トリアゾールが好ましく、ピラゾール、オキサゾールまたはチアゾールが特に好ましい。

【 0 1 0 2 】

環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員芳香環」における「5 員芳香環」は、環 A に加えて、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【 0 1 0 3 】

環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員芳香環」における「5 員芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、

(4) シアノ基

等が挙げられる。

【 0 1 0 4 】

環 Q で示される「さらに置換されていてもよい 6 員環」における「6 員環」としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、シクロヘキサ - 1, 3 - ジエン、ジヒドロピリジン等が挙げられ、中でも、ベンゼン、1, 2 - ジヒドロピリジン、またはシクロヘキサ - 1, 3 - ジエンが特に好ましい。

【 0 1 0 5 】

環 Q で示される「さらに置換されていてもよい 6 員環」における「6 員環」は、基 - O - R^6 に加えて、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0106】

環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員環」における「6員環」のさらなる置換基は、好ましくは、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3)1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
- (4)シアノ基

等である。

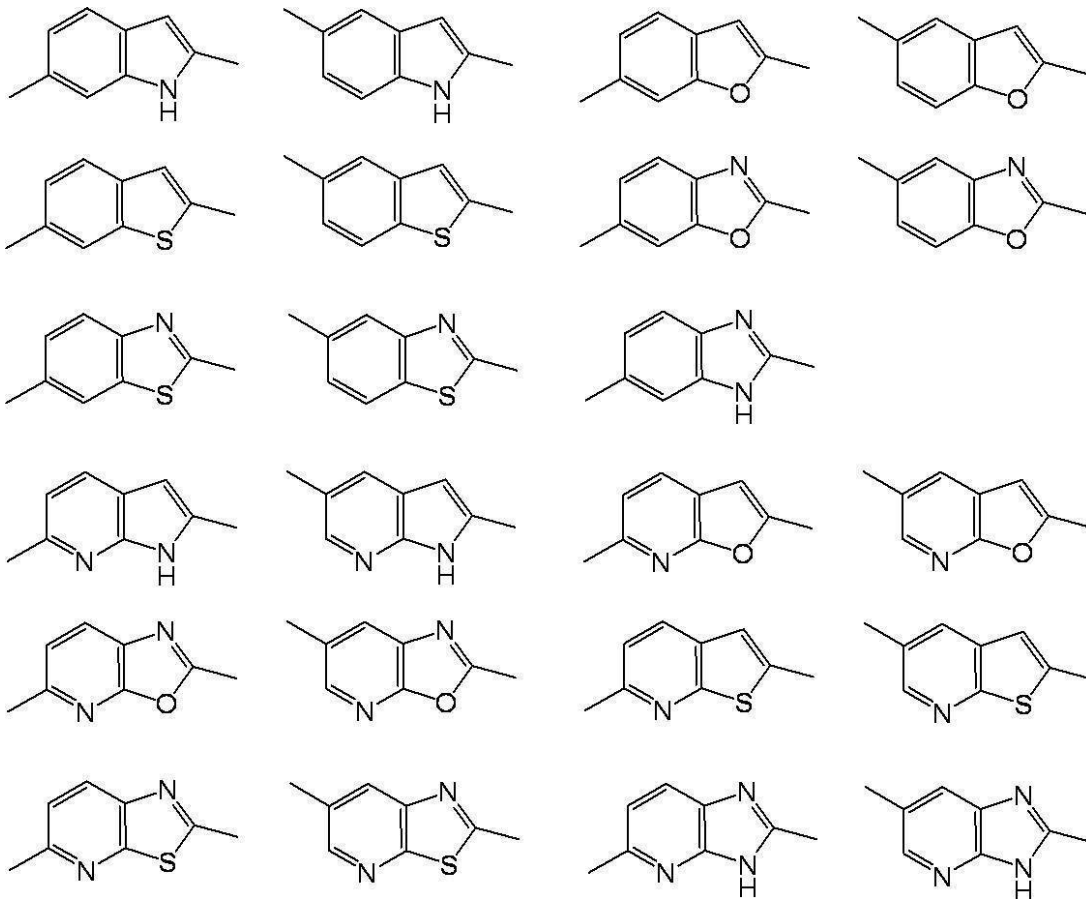
10

【0107】

環Pと環Qとが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香環」における「二環性芳香環」の具体例としては、

【0108】

【化8】

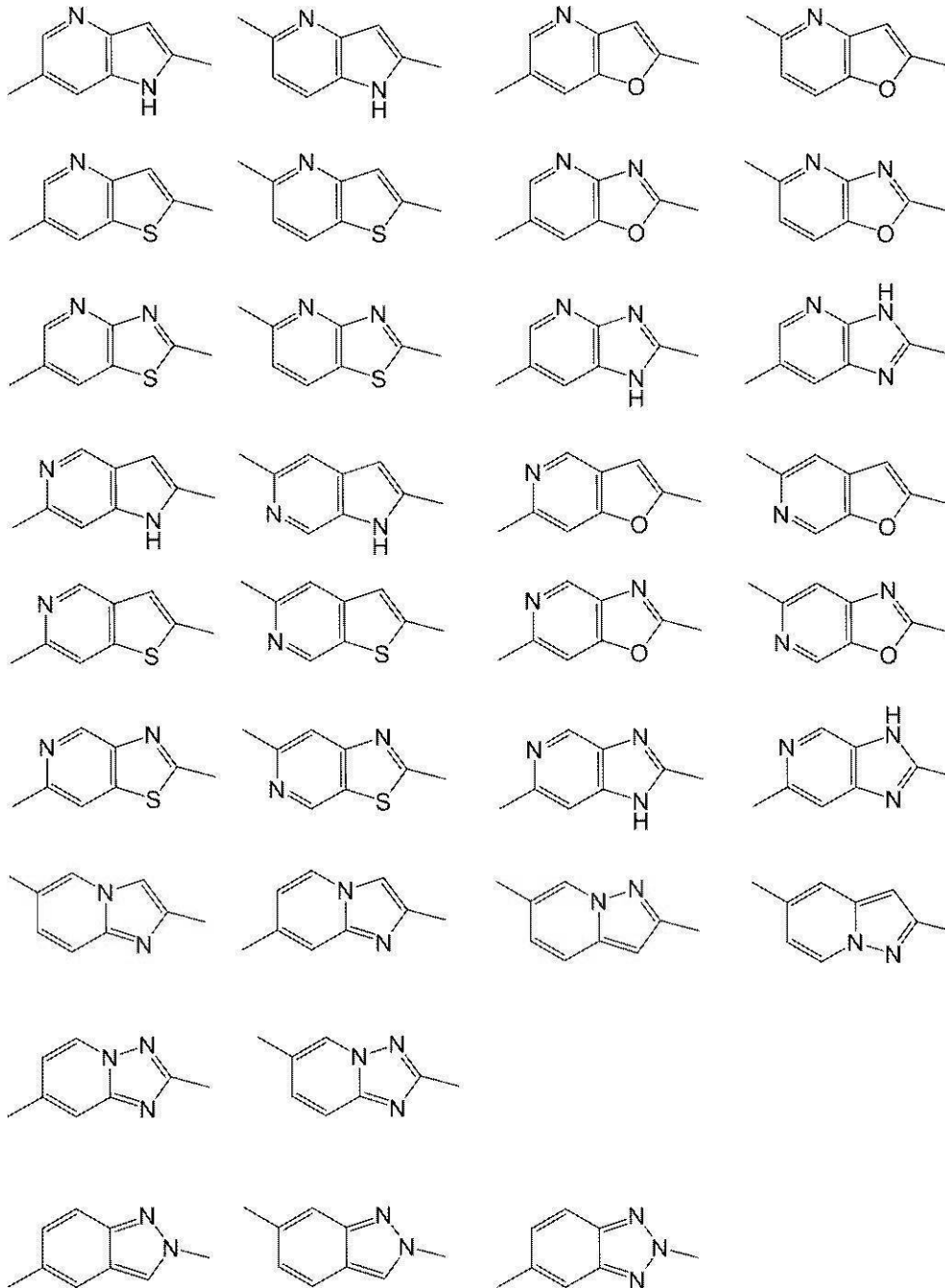


20

30

【0109】

【化 9】



10

20

30

【0110】

等が挙げられる。

【0111】

環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香環」における「二環性芳香環」は、基 $R^6 - O -$ に加えて、環 Q 上の置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、また環 A に加えて環 P 上の置換可能な位置に 1 または 2 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

40

【0112】

環 P と環 Q とで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香環」における「二環性芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、
(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

50

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、

(4) シアノ基

等である。

【0113】

環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香環」としては、好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

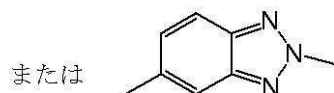
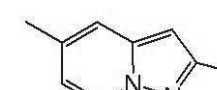
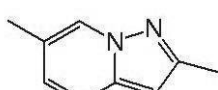
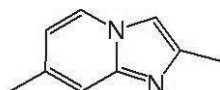
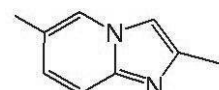
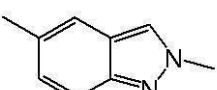
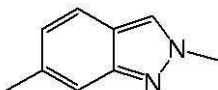
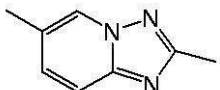
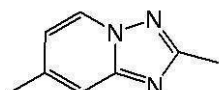
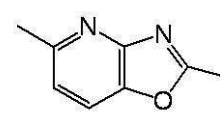
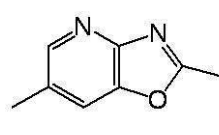
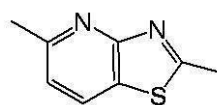
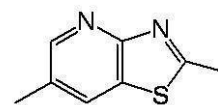
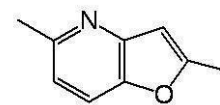
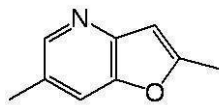
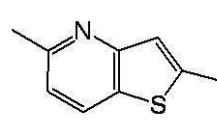
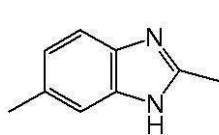
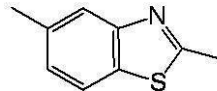
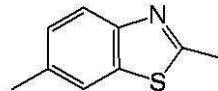
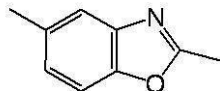
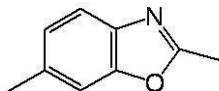
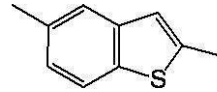
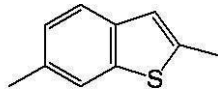
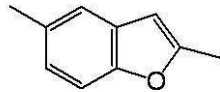
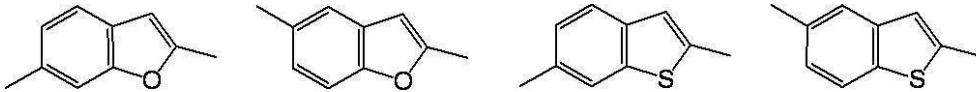
(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0114】

【化10】



【 0 1 1 5 】

である。

【 0 1 1 6 】

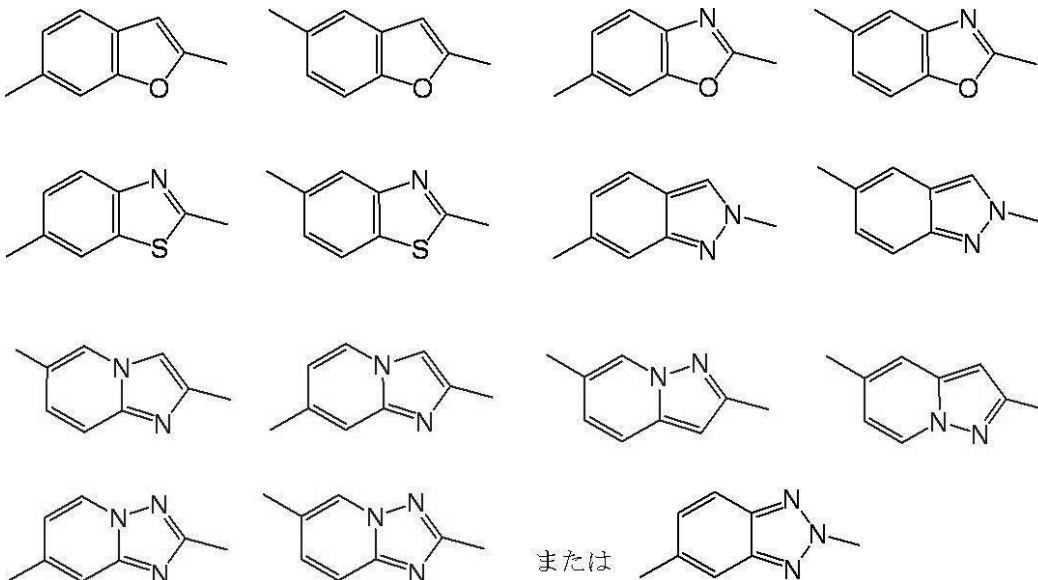
環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」としては、より好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【 0 1 1 7 】

【 化 1 1 】



【 0 1 1 8 】

である。

【 0 1 1 9 】

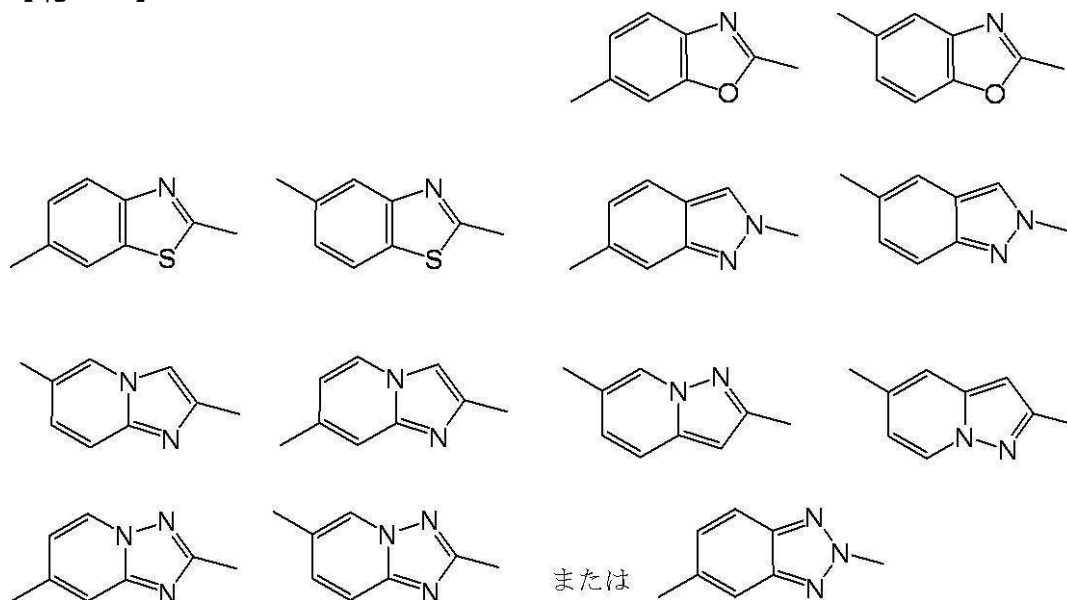
環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」としては、さらに好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【 0 1 2 0 】

【化 1 2】



10

【 0 1 2 1】

である。

【 0 1 2 2】

環 P および環 Q は、

「(2)環 P はさらに置換されていてもよい 5 員非芳香環を示し、環 Q はさらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し、かつ、環 P と環 Q とが縮合してさらに置換されていてもよい二環性非芳香環を形成する」場合

【 0 1 2 3】

環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員非芳香環」における「5 員非芳香環」としては、シクロペンテン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロトリアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソチアゾールなどが挙げられる。

30

【 0 1 2 4】

環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員非芳香環」における「5 員非芳香環」は、環 A に加えて、置換可能な位置に 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【 0 1 2 5】

環 P で示される「さらに置換されていてもよい 5 員非芳香環」における「5 員非芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、
 - (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、
 - (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)、
 - (4) シアノ基
- 等が挙げられる。

40

【 0 1 2 6】

環 Q で示される「さらに置換されていてもよい 6 員芳香環」における「6 員芳香環」としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

50

【 0 1 2 7 】

環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」は、基 R^6 -O-に加えて、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【 0 1 2 8 】

環Qで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」における「6員芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

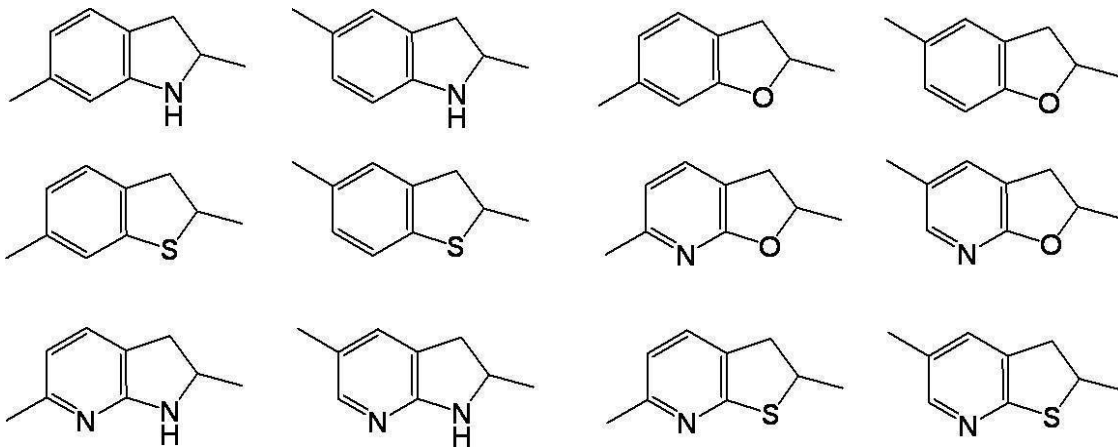
- (1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、
 - (2)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、
 - (3)1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基(例、シクロプロピル)、
 - (4)シアノ基
- 等が挙げられる。

【 0 1 2 9 】

環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」における「二環性非芳香環」の具体例としては、

【 0 1 3 0 】

【 化 1 3 】



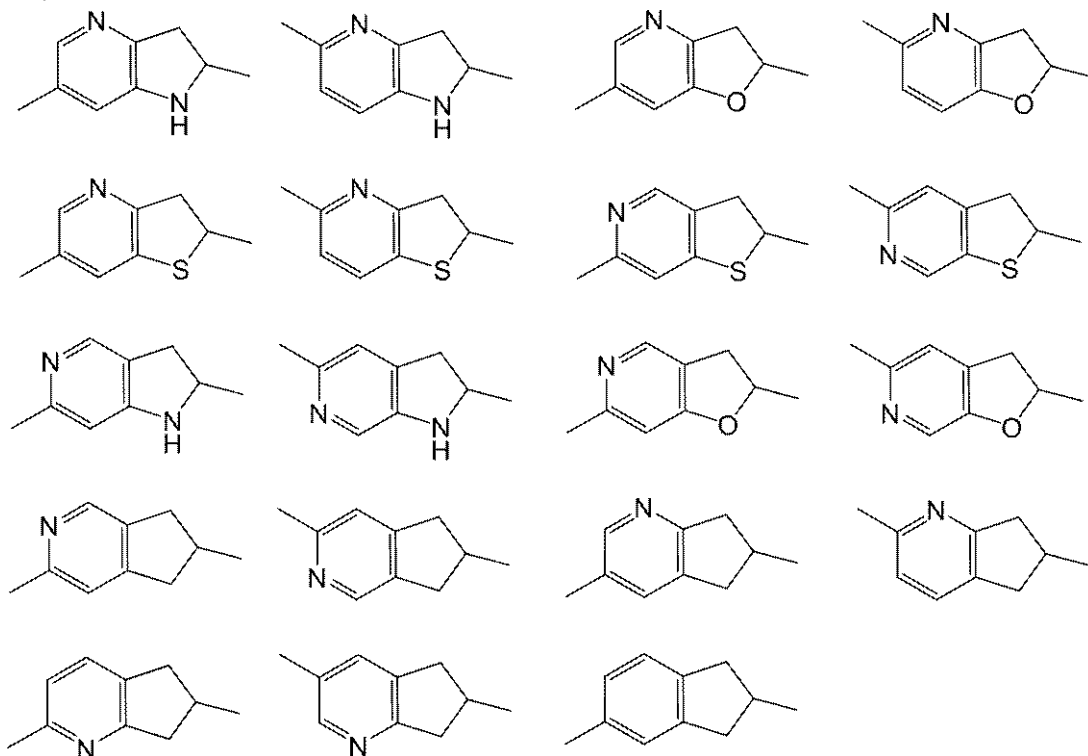
【 0 1 3 1 】

10

20

30

【化 14】



【0132】

等が挙げられる。

【0133】

環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」における「二環性非芳香環」は、環 A に加えて、環 P 上の置換可能な位置に 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよく、または、基 $R^6 - O -$ に加えて、環 Q 上の置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0134】

環 P と環 Q とで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」における「二環性非芳香環」のさらなる置換基としては、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
 - (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
 - (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、
 - (4) シアノ基
- 等である。

【0135】

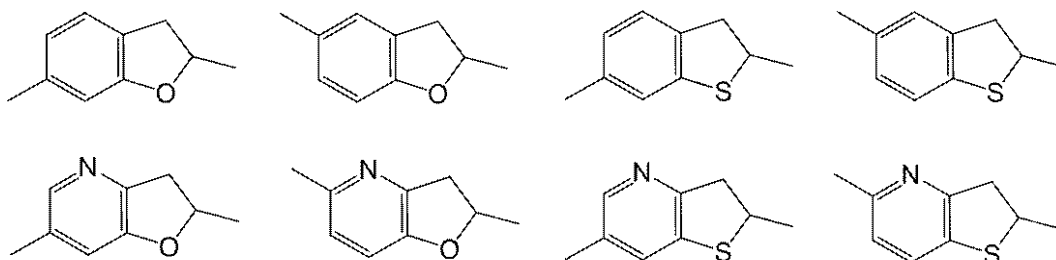
環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

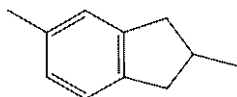
【0136】

【化15】



10

または



【0137】

である。

【0138】

環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、より好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

20

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

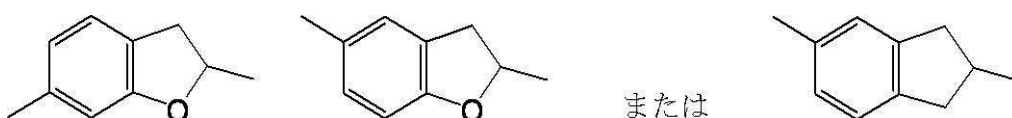
(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0139】

【化16】



または

【0140】

である。

【0141】

環 P と環 Q とが縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、さらに好ましくは、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

40

(4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0142】

【化17】



または

【0143】

である。

50

【 0 1 4 4 】

環 P と環 Q とで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」または「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、好ましくは、

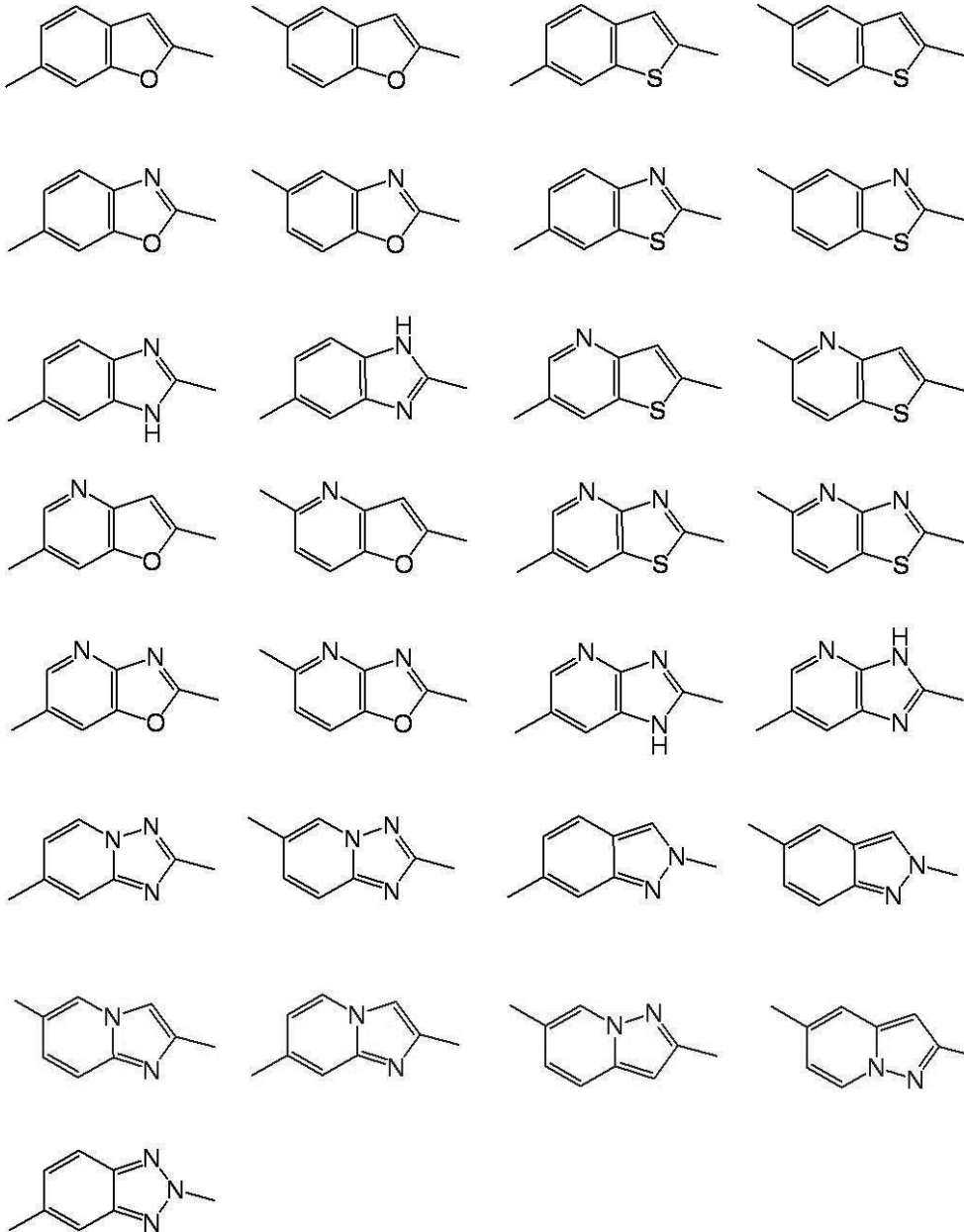
- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

10

【 0 1 4 5 】

【 化 1 8 】



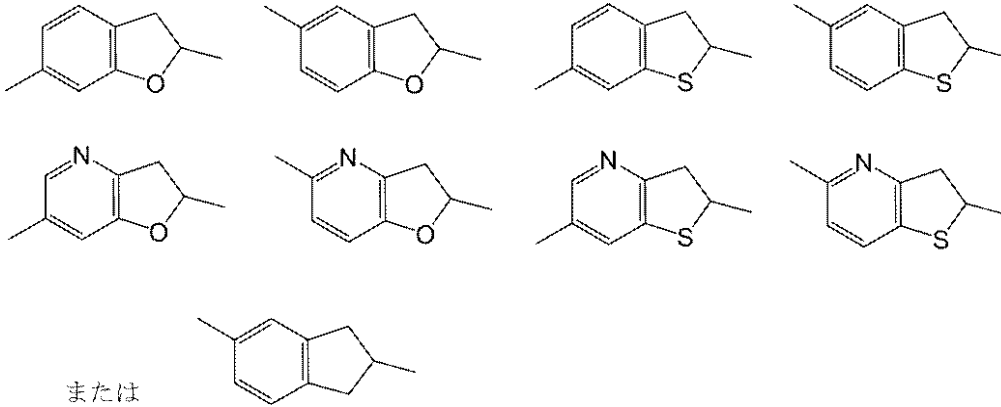
20

30

40

【 0 1 4 6 】

【化 19】



10

【0147】

である。

【0148】

環Pと環Qとで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」または「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、より好ましくは、

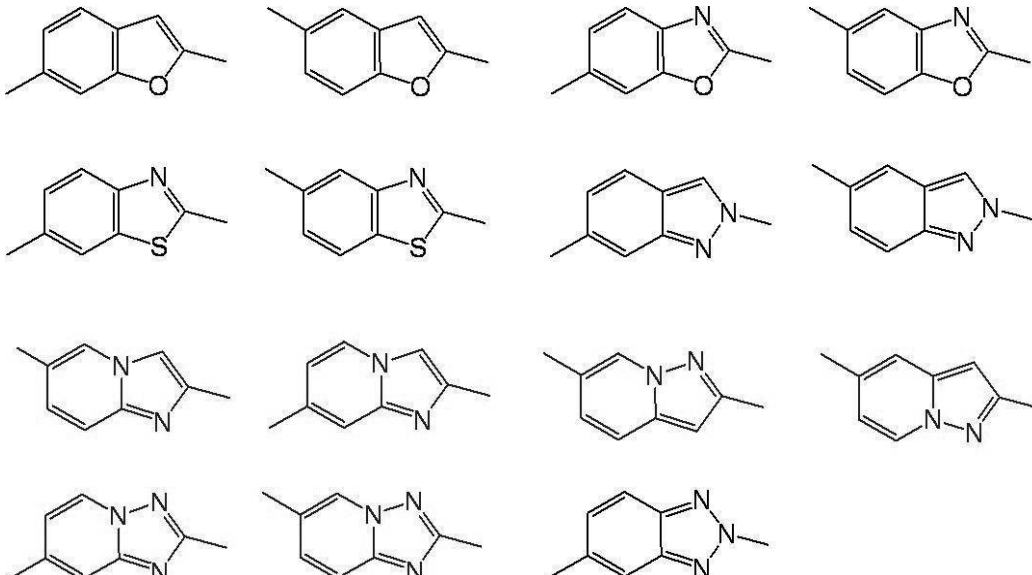
- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

20

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0149】

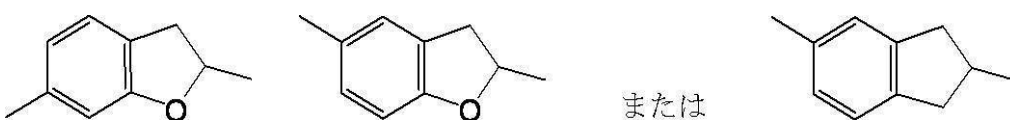
【化 20】



30

【0150】

【化 21】



40

【0151】

である。

50

【 0 1 5 2 】

環 P と環 Q とで縮合して形成する「さらに置換されていてもよい二環性芳香族複素環」または「さらに置換されていてもよい二環性非芳香環」としては、さらに好ましくは、

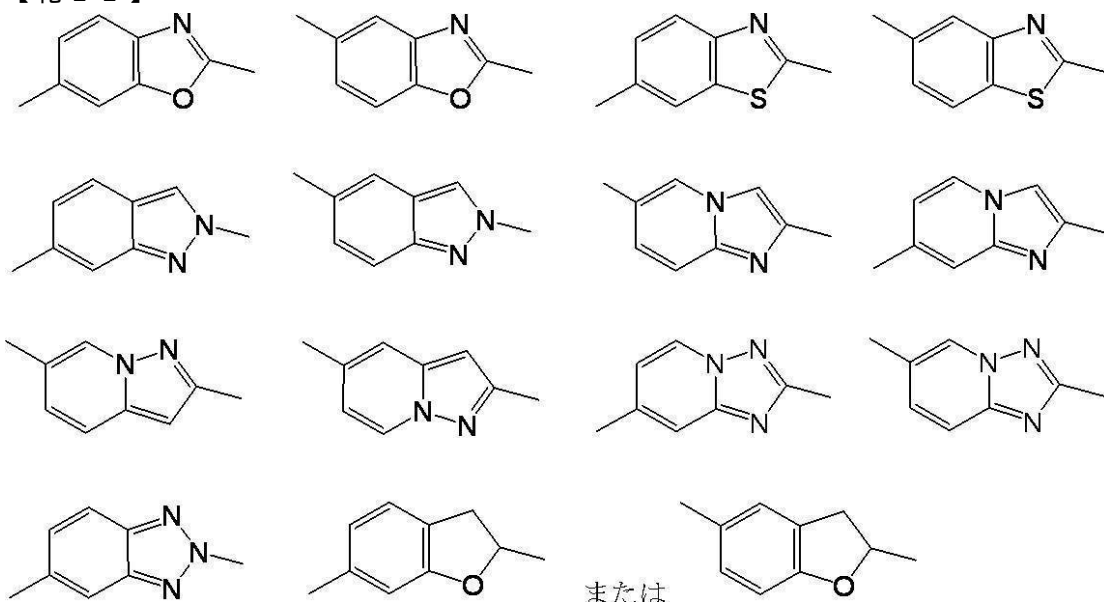
- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

10

【 0 1 5 3 】

【 化 2 2 】



20

【 0 1 5 4 】

である。

30

【 0 1 5 5 】

R^3 は、ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す。

R^3 で示される「ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に好ましくは 1 ないし 7 個、より好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子を有していてもよい。

【 0 1 5 6 】

R^3 で示される「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」における「 C_{3-6} シクロアルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

40

R^3 で示される「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」における「 C_{3-6} シクロアルキル基」は置換可能な位置に 1 ないし 7 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{3-10} シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【 0 1 5 7 】

R^3 は、好ましくは、1 ないし 7 個（好ましくは 1 ないし 3 個）のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり、より好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、さらに好ましくは C_{1-6} アルキル基であり

50

、特に好ましくはメチルである。

【0158】

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、水素原子または置換基を示す。

R^{4a} または R^{4b} で示される「置換基」としては、 R^2 で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

R^{4a} は、好ましくは、水素原子またはフッ素原子であり、特に好ましくは水素原子である。

R^{4b} は、好ましくは、水素原子またはフッ素原子であり、特に好ましくは水素原子である。

【0159】

X は、O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ (R^{5a} および R^{5b} は、独立して、水素原子または置換基を示す)、 NR^{5c} (R^{5c} は、水素原子、または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示す)、S、SO、または $S(O)_2$ を示す。

【0160】

R^{5a} または R^{5b} で示される「置換基」としては、 R^2 で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

R^{5c} で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有して

【0161】

X は、好ましくは、O、CO または $CR^{5a}R^{5b}$ (R^{5a} および R^{5b} は、前記と同意義である) であり、より好ましくは、O、CO または CH_2 であり、特に好ましくは O である。

【0162】

R^6 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基を示す。

【0163】

R^6 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」における「 C_{1-6} アルキル基」は置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C_{1-10} アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0164】

R^6 で示される「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」としては、 R^3 で示される「置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基」と同様のものが挙げられる。

【0165】

R^6 は、好ましくは、

(1) (a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル); または

(2) C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル);

である。

【0166】

R^6 は、より好ましくは、

(a) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

10

20

30

40

50

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル) である。

【0167】

R^6 は、さらに好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい、1 ないし 3 個の C_{3-6} シクロアルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。

【0168】

R^6 の別の態様としては、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が好ましい。

【0169】

環 A は、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環を示す。

環 A で示される「さらに置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環」における「5 または 6 員芳香環」としては、例えば、ベンゼン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール (1, 2, 3 - トリアゾール、1, 2, 4 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾール)、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール (1, 2, 4 - オキサジアゾール、1, 3, 4 - オキサジアゾール)、チアジアゾール (1, 2, 4 - チアジアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール)、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。

【0170】

環 A で示される「さらに置換されていてもよい 5 または 6 員芳香環」における「5 または 6 員芳香環」は、好ましくは、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール等であり、より好ましくはベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールであり、さらに好ましくはベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾールまたはイソオキサゾールである。

【0171】

環 A で示される「さらに置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環」における「5 または 6 員の芳香環」は、基 - $X - CH(R^{4a})(R^{4b}) - CH(R^3) - NH - R^1$ および環 P に加えて、置換可能な位置に 1 ないし 4 個の置換基 (好ましくは 1 ないし 3 個の置換基) を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 R^2 で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0172】

環 A は、好ましくは、

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、
 - (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、
 - (3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および
 - (4) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル)
- から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールである。

【0173】

環 A は、より好ましくは、

- (1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(4) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールである。

【0174】

環 A は、さらに好ましくは、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(4) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾールまたはイソオキサゾールである。

【0175】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

【0176】

[化合物 A - 1]

R^1 が、

(1) 式: $-COR^2$ (式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基である。) で表される基; または

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基であり;

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり;

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり;

X が、O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ (R^{5a} および R^{5b} は前記と同意義である)、 NR^{5c} (R^{5c} は前記と同意義である)、S、SO、または $S(O)_2$ であり;

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子); または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり;

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0177】

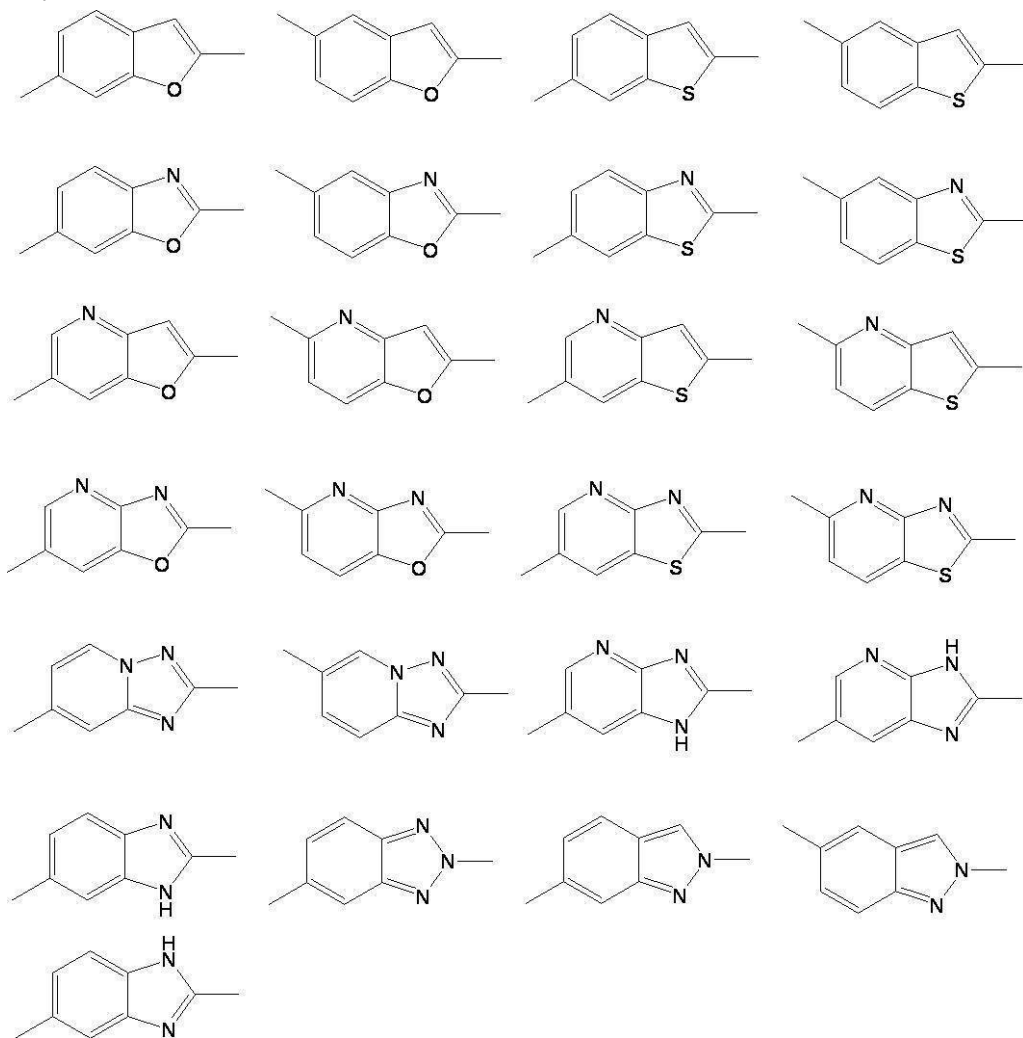
10

20

30

40

【化 2 3】

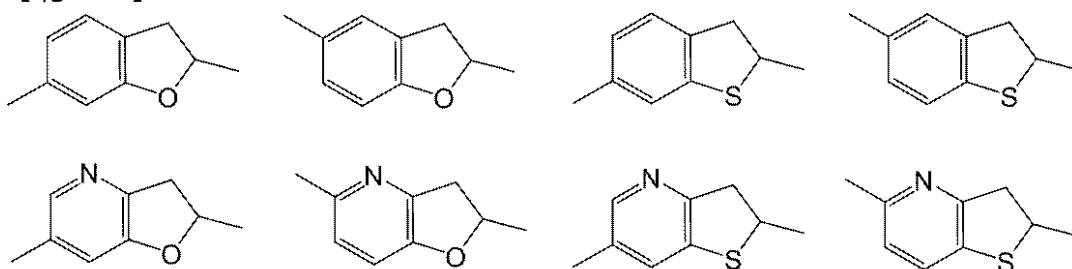


10

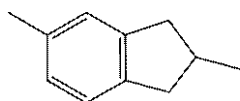
20

【 0 1 7 8 】

【化 2 4】



30



40

または

【 0 1 7 9 】

を形成し；および

R⁶ が、

(1) ハロゲン原子および C₃ - 6 シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基；または

(2) C₃ - 6 シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物（I）。

【 0 1 8 0 】

[化合物 B - 1]

50

R^1 が、

(1) 式： $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a)(i)アミノ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(iv) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

等である。)

で表される基 ; または

(2)(i)ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル) またはフェニル ;
であり ;

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり ;

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり ;

X が、O または CH_2 であり ;

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) ; または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり ;

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0181】

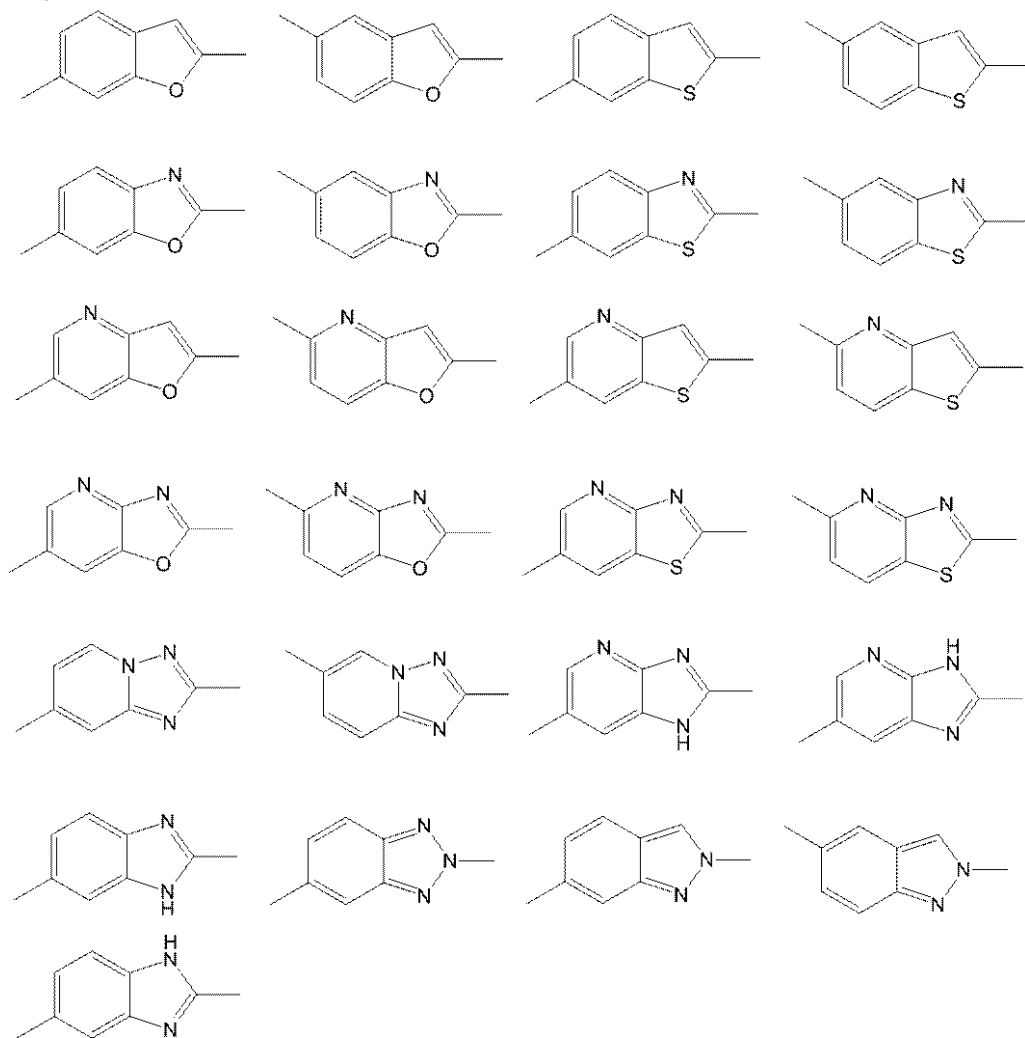
10

20

30

40

【化 2 5】

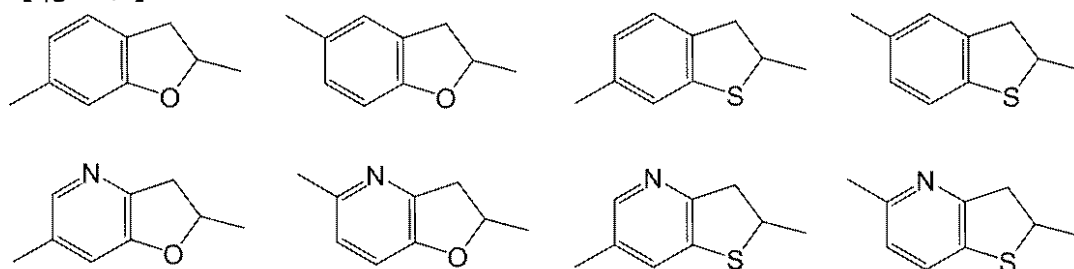


10

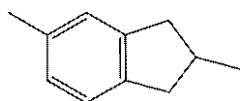
20

【 0 1 8 2 】

【化 2 6】



30



40

または

【 0 1 8 3 】

を形成し；および

 R^6 が、(1) ハロゲン原子および C_{3-6} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または(2) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物（I）。

【 0 1 8 4 】

[化合物 C - 1]

50

R^1 が、

(1) 式： $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

等である。)

で表される基 ; または

(2) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル) ;

であり ;

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり ;

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり ;

X が、O または CH_2 であり ;

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) ; または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり ;

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

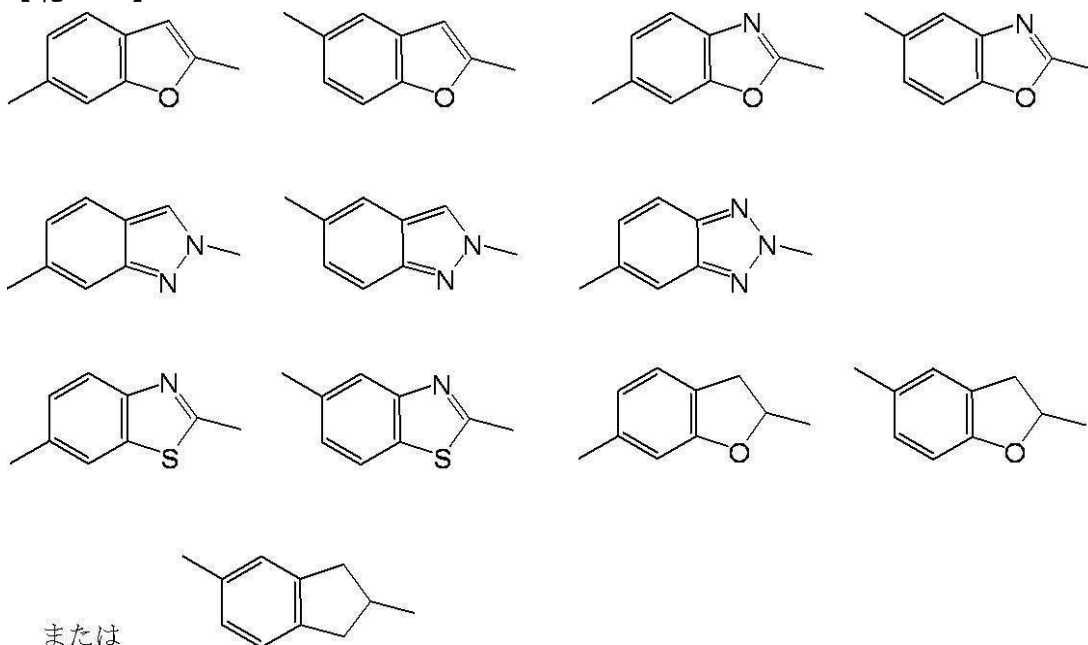
【 0 1 8 5 】

10

20

30

【化 27】



10

【0186】

を形成し；および

20

 R^6 が、

(1) ハロゲン原子および C_{3-6} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(2) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物（I）。

【0187】

[化合物 A - 2]

 R^1 が、

(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基である。）で表される基；または

30

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基

であり；

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり；

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり；

X が、O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ （ R^{5a} および R^{5b} は前記と同意義である）、 NR^{5c} （ R^{5c} は前記と同意義である）、S、SO、または $S(O)_2$ であり；

40

環 A が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり；

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、トリフルオ

50

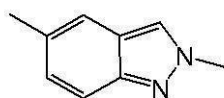
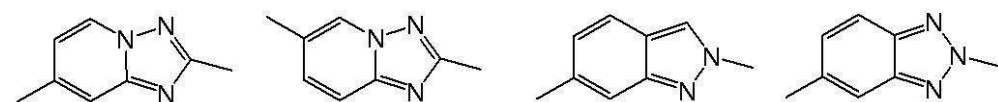
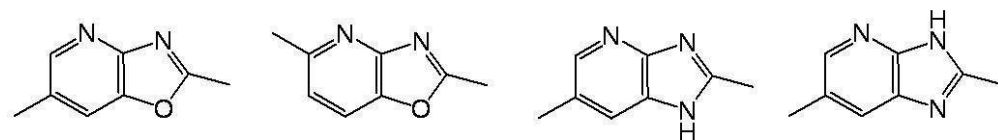
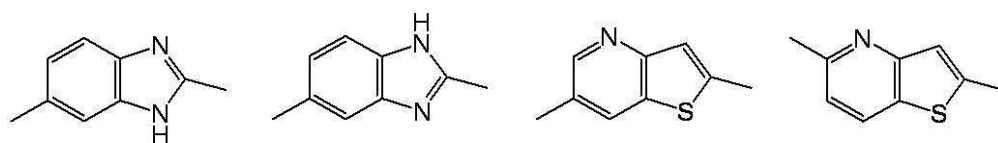
ロメチル)、および

(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

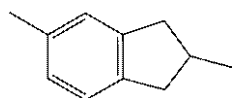
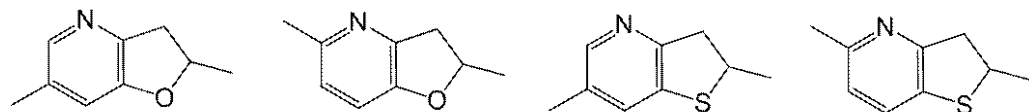
【0188】

【化28】



【0189】

【化29】



または

【0190】

を形成し; および

R^6 が、

10

20

30

40

50

(1) (a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(2) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物 (I)。

【0191】

[化合物 B - 2]

R^1 が、

(1) 式： $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

10

(a)(i)アミノ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、および

(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；

(c)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

20

(ii) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

等である。）

で表される基；または

(2)(i)ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル）またはフェニル；

30

であり；
 R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり；

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり；

X が、O または CH_2 であり；

環 A が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）；または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

40

でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり；

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、および

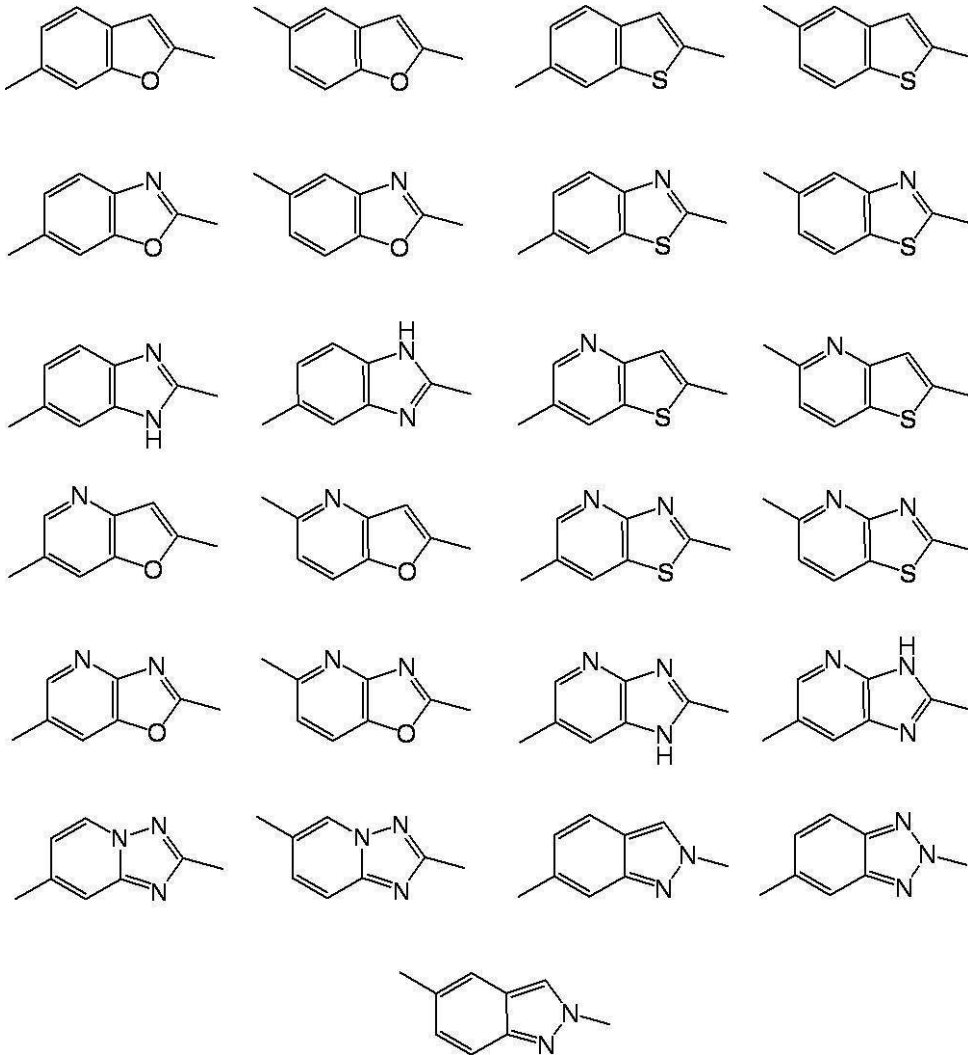
(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

50

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【 0 1 9 2 】

【 化 3 0 】



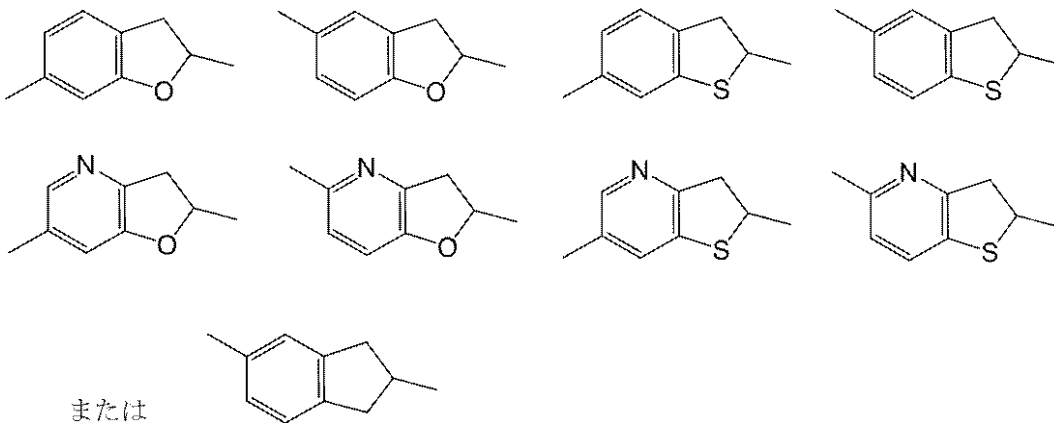
10

20

30

【 0 1 9 3 】

【 化 3 1 】



40

または

【 0 1 9 4 】

を形成し；および

R⁶ が、

(1) (a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキル基
から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基；または

50

(2) $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) ;
である、化合物 (I) 。

【 0 1 9 5 】

[化合物 C - 2]

R^1 が、

(1) 式 : $-COR^2$

(式中、 R^2 が、

(a) $C_1 - 6$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル) ;

(b) $C_1 - 6$ アルコキシ基 (例、メトキシ、tert-ブトキシ) ;

(c) $C_1 - 6$ アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

等である。)

で表される基 ; または

(2) $C_1 - 6$ アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル) ;

であり ;

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、または $C_3 - 6$ シクロアルキル基であり ;

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり ;

X が、O または CH_2 であり ;

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) ; または

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基 (例、メチル)

でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、ピリジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり ;

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル)、および

(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

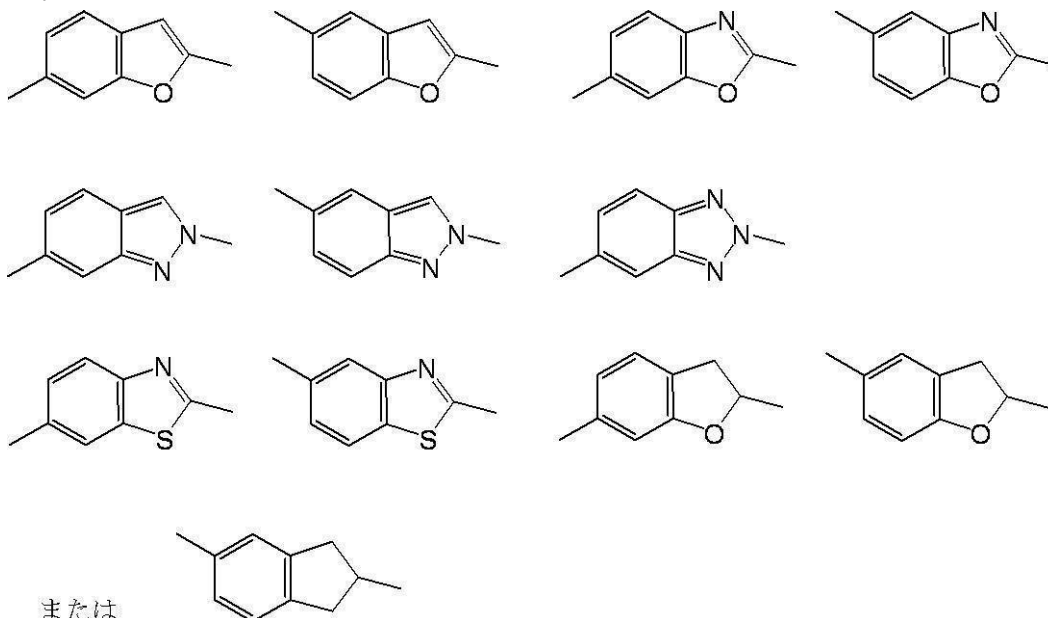
【 0 1 9 6 】

10

20

30

【化 3 2】



10

【0197】

を形成し；および

 R^6 が、

20

(1) (a)ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；または

(2) C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物（I）。

【0198】

[化合物 A - 3]

 R^1 が、

(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい芳香族複素環基、または置換されていてもよい非芳香族複素環基である。）で表される基；または

30

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基であり

（好ましくは、

(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、

(a)(i)アミノ基、

(ii)カルボキシ基、

40

(iii) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、

(iv) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）、(v) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(vi)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；

(b) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；(c) C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル）；(d) C_{6-14} アリール基（例、フェニル）；

50

(e)(i) 1 ないし 3 個の C_{6-14} アリール基 (例、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、

(ii) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)、

(iii) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル)、および

(v) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、ピリジル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

(f) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、フリル、ピラゾリル、ピリジル、イソオキサゾリル、チアゾリル) ;

(g) 非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロピラニル) ;

等である。)

で表される基 ; または

(2)(i) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル - カルボニル基、

(ii)(a) ハロゲン原子、

(b) C_{1-6} アルコキシ基、および

(c) C_{6-14} アリール基 (例、フェニル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、

(iii) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(iv) カルボキシ基、

(v) ヒドロキシ基、

(vi) ハロゲン原子、および

(vii)(a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、および

(e) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル) またはフェニル ;

であり) ;

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり ;

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり ;

X が、O、CO、 $CR^{5a}R^{5b}$ (R^{5a} および R^{5b} は前記と同意義である)、 NR^{5c} (R^{5c} は前記と同意義である)、S、SO、または $S(O)_2$ であり ;

環 A が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子)、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、および

(4) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾールであり ;

環 P と環 Q とが、

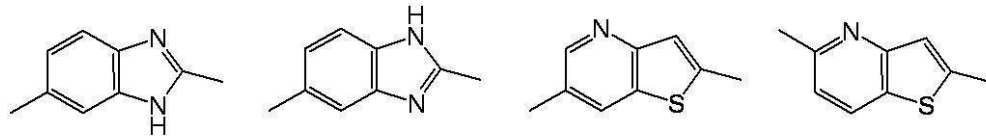
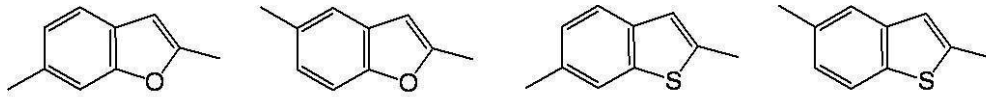
- (1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、
- (3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および
- (4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

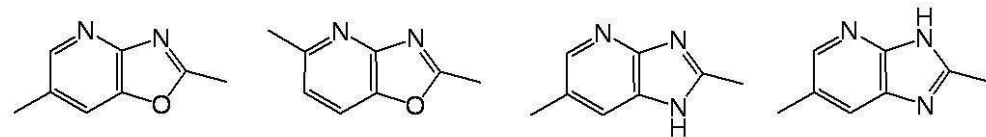
【 0 1 9 9 】

【 化 3 3 】

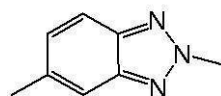
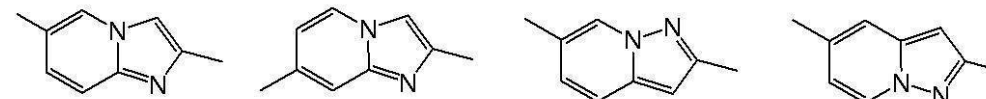
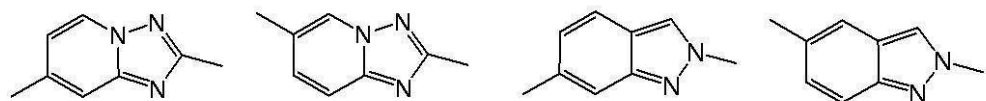
10



20



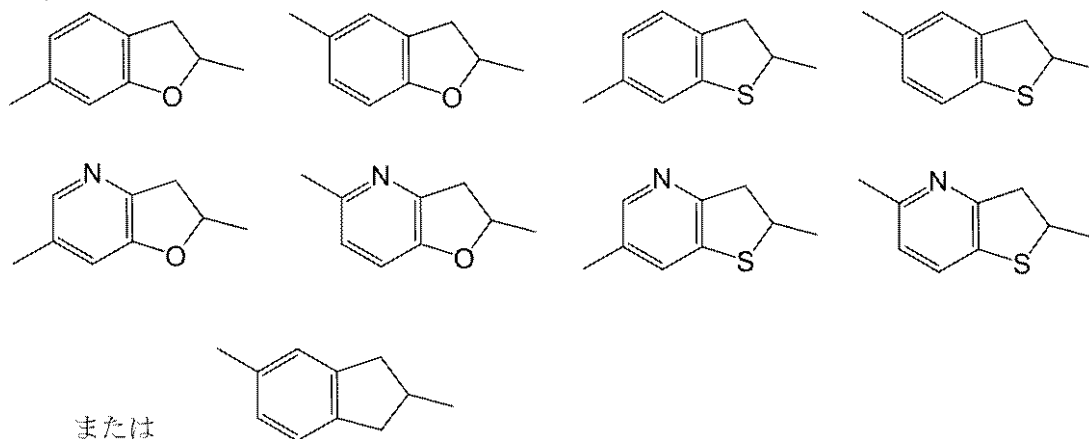
30



40

【 0 2 0 0 】

【化 3 4】



10

【0201】

を形成し；および

 R^6 が、

(1) (a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_3 -$ $_6$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メ

20

チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）；または

(2) $C_3 - _6$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物（I）。

【0202】

[化合物 B - 3]

 R^1 が、(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基、置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルコキシ基または置換されていてもよいアミノ基である。）で

表される基；または

(2) 置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環基

30

であり

（好ましくは、

(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、

(a)(i)アミノ基、

(ii)カルボキシ基、

(iii) $C_1 - _6$ アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、(iv) $C_6 - _{14}$ アリール基（例、フェニル）、(v) $C_1 - _6$ アルコキシ基（例、メトキシ）、および

40

(vi)ハロゲン原子（例、フッ素原子）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；(b) $C_1 - _6$ アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；(c)(i) 1 ないし 3 個の $C_6 - _{14}$ アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、(ii) $C_6 - _{14}$ アリール基（例、フェニル）、(iii) $C_3 - _{10}$ シクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル）、(iv) $C_1 - _6$ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、および(v) 1 ないし 3 個の $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい芳香族

50

複素環基（例、ピリジル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

等である。）

で表される基；または

(2)(i)ハロゲン原子および(ii) C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、5 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、好ましくはイソオキサゾリル）またはフェニル；

であり）；

R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または C_{3-6} シクロアルキル基であり；

R^{4a} および R^{4b} が、独立して、水素原子またはフッ素原子であり；

X が、O、CO または CH_2 であり；

環 A が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

(3) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(4) C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールであり；

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、

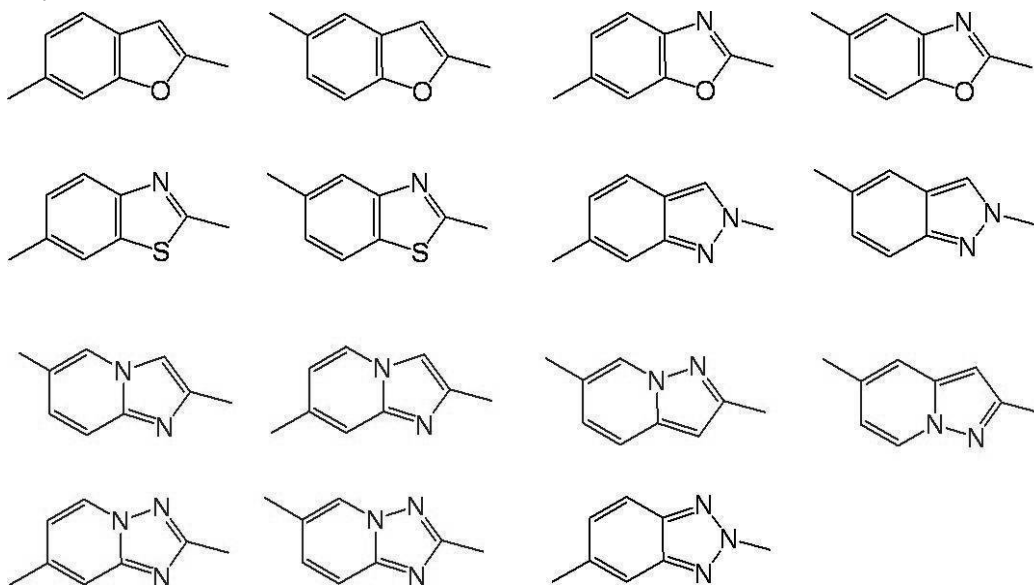
(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0203】

【化35】



【0204】

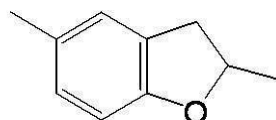
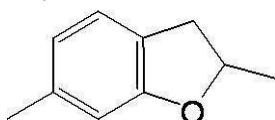
10

20

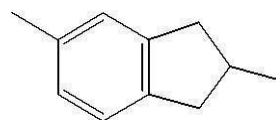
30

40

【化 3 6】



または



【0205】

を形成し；および

 R^6 が、

(1) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_3 -$ $_6$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）；または(2) $C_3 - _6$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）；

である、化合物（I）。

【0206】

[化合物 C - 3]

 R^1 が、(1) 式： $-COR^2$ （式中、 R^2 が、(a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル）；(b) $C_1 - _6$ アルコキシ基（例、メトキシ、tert-ブトキシ）；(c) $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

等である。）

で表される基であり；

 R^3 が、1 ないし 7 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基であり

；

 R^{4a} および R^{4b} が、水素原子であり； X が、O、CO または CH_2 であり；

環 A が、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル）、(3) $C_1 - _6$ アルコキシ基（例、メトキシ）、および(4) $C_7 - _{13}$ アラルキル基（例、ベンジル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらにそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン、酸化されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラゾールまたはイソオキサゾールであり

；

環 P と環 Q とが、

(1) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_1 - _6$ アルキル基（例、メチル）、(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい $C_3 - _6$ シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(4) シアノ基

から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

【0207】

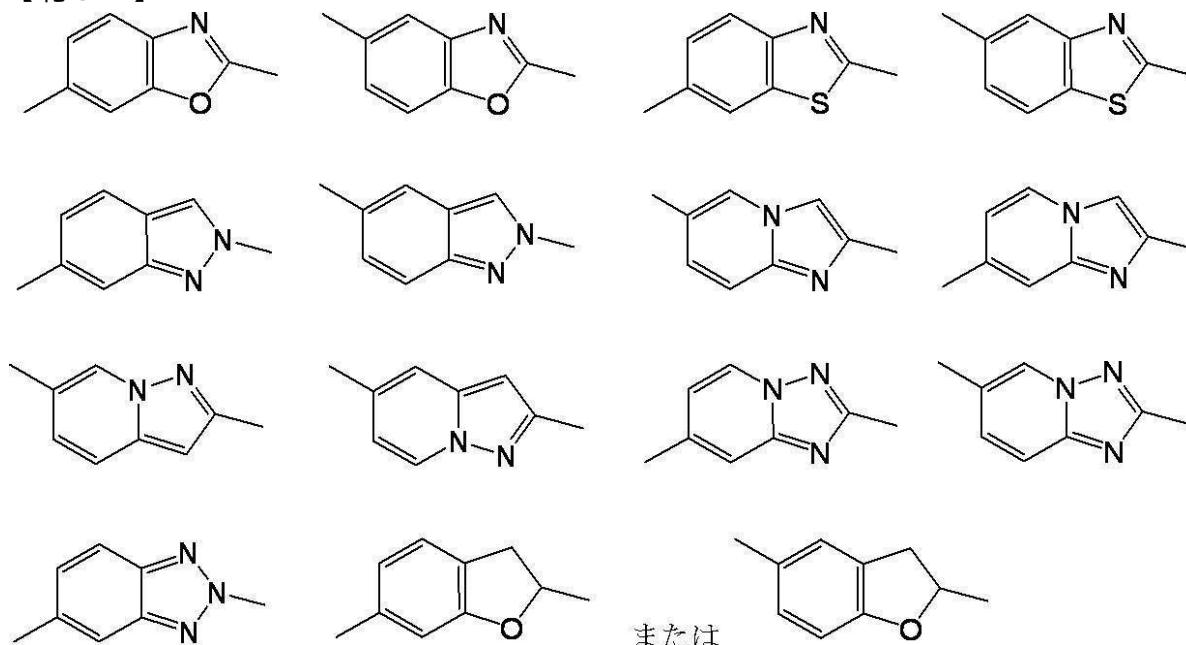
10

20

30

40

【化 37】



10

【0208】

を形成し；および

R⁶ が、

(a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）；

である、化合物（I）。

20

【0209】

[化合物 D - 3]

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩。

30

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩。

N-[(1S)-2-({6-[6-(エトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドまたはその塩。

【0210】

式（I）で表される化合物の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

【0211】

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

40

【0212】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

【0213】

50

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

【0214】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

【0215】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

【0216】

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0217】

化合物(Ⅰ)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(Ⅰ)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(Ⅰ)に変化する化合物である。

【0218】

化合物(Ⅰ)のプロドラッグとしては、
化合物(Ⅰ)のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物(例、化合物(Ⅰ)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化またはtert - ブチル化された化合物) ;

化合物(Ⅰ)のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物(例、化合物(Ⅰ)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物) ;

化合物(Ⅰ)のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物(例、化合物(Ⅰ)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物)

等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(Ⅰ)から製造することができる。

【0219】

また、化合物(Ⅰ)のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(Ⅰ)に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式(Ⅰ)で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

【0220】

また、化合物(Ⅰ)は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等で標識されていてもよい。

さらに、化合物(Ⅰ)は、水和物であっても、非水和物であっても、無溶媒和物であっても、溶媒和物であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H (D)に変換した重水素変換体も、化合物(Ⅰ)に包含される。

さらに、化合物(Ⅰ)は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性(例えば、構造、融点、

10

20

30

40

50

融解熱、吸湿性、溶解性および安定性等)を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

【0221】

化合物(I)またはそのプロドラッグ(以下、単に本発明化合物と略記することがある)は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル)に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

【0222】

ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0223】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

【0224】

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

【0225】

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0226】

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

【0227】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

【0228】

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

【0229】

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤;ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子;ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0230】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D - マンニトール、D - ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

【0231】

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

【0232】

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

10

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

【0233】

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β - カロチン、クロロフィル、ペングラ）が挙げられる。

【0234】

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

【0235】

20

本発明化合物を含有する医薬は、医薬製剤の製造法として自体公知の方法（例、日本薬局方記載の方法等）に従って、本発明化合物を単独で、または薬理的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、パッカレット等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ベレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等として、経口的または非経口的（例、静脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与することができる。

30

【0236】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

【0237】

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

【0238】

経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

40

【0239】

コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

【0240】

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

【0241】

50

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、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、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E〔オイドラギット E（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

【0242】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマー L〔オイドラギット L（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマー LD〔オイドラギット L - 30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマー S〔オイドラギット S（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

10

【0243】

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS〔オイドラギット RS（商品名）〕、アクリル酸エチル - メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギット NE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

【0244】

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

20

【0245】

本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、肺毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

【0246】

本発明化合物は、優れた ACC（アセチル - CoA カルボキシラーゼ）阻害作用を有する。ここで、ACC としては、例えば、肝臓、脂肪組織、膵臓特異的アイソザイム（ACC1）；筋肉特異的アイソザイム（ACC2）が挙げられる。

30

本発明化合物は ACC 2 選択性を有し、特に本発明の実施例化合物は ACC 2 高選択性を有する。

また本発明化合物は、代謝安定性に優れ、例えば、化合物の半減期が長い、生体内で代謝され難い等の利点を有する。

さらに本発明化合物は、体内動態（例、経口吸収性、バイオアベイラビリティ）に優れている。

【0247】

本発明化合物は、肥満症、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、食後高脂血症）、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）〕、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕、メタボリックシンドローム（高トリグリセライド（TG）血症、低HDLコレステロール（HDL - C）血症、高血圧症、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態）、筋肉減少症、または癌等の予防・治療剤として用いることができる。

40

【0248】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から判定基準が報告されている。

50

【 0 2 4 9 】

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 未満または 75 g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75 g OGTT ）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【 0 2 5 0 】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、判定基準が報告されている。

【 0 2 5 1 】

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 以上であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200 mg/dl 以上を示す状態である。

【 0 2 5 2 】

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126 mg/dl 未満であり、かつ、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 以上 200 mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、 75 g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140 mg/dl 未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

【 0 2 5 3 】

本発明化合物は、上記した判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【 0 2 5 4 】

本発明化合物は体重増加を抑制する作用を有していることから、哺乳動物に対し体重増加抑制剤として使用することができる。適用対象の哺乳動物は体重増加を回避したい哺乳動物であればよく、遺伝的に体重増加のリスクを有している哺乳動物であってもよいし、糖尿病、高血圧症および/または高脂血症等の生活習慣病を患っている哺乳動物であってもよい。体重増加は食事摂取の過多または栄養バランスを欠いた食生活に起因するものであってもよいし、併用薬剤（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン等のPPAR アゴニスト様作用を有するインスリン抵抗性改善剤等）に由来する体重増加であってもよい。また、体重増加は肥満症に至る前の体重増加であってもよいし、肥満患者の体重増加であってもよい。ここで、肥満症とは、日本人ではBMI（ボディー・マス・インデックス：体重（kg）÷[身長（m）]²）が25以上（日本肥満学会の基準による）、欧米人ではBMIが30以上（WHOの基準による）と定義される。

【 0 2 5 5 】

本発明化合物は、代謝症候群（メタボリックシンドローム）の予防・治療剤としても有用である。代謝症候群の患者では、単一の生活習慣病を発症している患者に比べて心血管系疾患を発症する率が著しく高いことから、代謝症候群を予防・治療することは心血管系疾患を予防するために極めて重要である。

10

20

30

40

50

代謝症候群の判定基準が、1999年にWHOから、2001年にNCEPから発表されている。WHOの判定基準によれば、高インスリン血症または耐糖能異常を基本条件に、内臓肥満、異常脂質血症（高TGまたは低HDL）、高血圧のうち2つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999）。米国の虚血性心疾患の管理指標であるNational Cholesterol Education Program のAdult Treatment Panel IIIの判定基準によれば、内臓肥満、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常のうち3つ以上を持つ場合に代謝症候群と診断される（National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001）。

10

【0256】

本発明化合物は、例えば、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、認知症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症の予防・治療剤としても用いることができる。

20

【0257】

更に、本発明化合物は、種々の癌（なかでも乳癌（例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌等）、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌等）、膵癌（例えば、膵管癌等）、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌等）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫等）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍等）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍等）、大腸癌（例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍等）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍等）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌等）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫等）、神経鞘腫、肝臓癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌等）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌等）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍等）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌等）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌等）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫等）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍等）、カポジ肉腫、AIDSに起因するカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病等）等）の予防・治療剤としても用いることができる。

30

40

【0258】

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

50

【0259】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の肥満患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100 mg/kg体重、好ましくは0.05~30 mg/kg体重、さらに好ましくは0.5~10 mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

【0260】

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせる用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらの併用薬剤は低分子化合物であってもよく、また高分子のタンパク質、ポリペプチド、抗体、ワクチン等であってもよい。これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

【0261】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

【0262】

糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、メタグリダセン(Metaglidasen)、AMG-131、バラグリタゾン(Balaglitazone)、MBX-2044、リボグリタゾン(Rivoglitazone)、アレグリタザール(Aleglitazar)、チグリタザール(Chiglitazar)、ロベグリタゾン(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、WO2007/013694、WO2007/018314、WO2008/093639またはWO2008/099794記載の化合物）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ビッグアニド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはその塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害剤（例、アログリプチン(Alogliptin)、ヴィルダグリプチン(Vildagliptin)、シタグリプチン(Sitagliptin)、サクサグリプチン(Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、2-[[6-[(3R)-3-アミノ-1-ピペリジニル]-3,4-ジヒドロ-3-メチル-2,4-ジオキソ-1(2H)-ピリミジニル]メチル]-4-フルオロベンゾニトリルまたはその塩）、3アゴニスト（例、N-5984）、GPR40アゴニスト（例、WO2004/041266、WO2004/106276、WO2005/063729、WO2005/063725、WO2005/087710、WO2005/095338、WO2007/013689またはWO2008/001931記載の化合物）、GPR119アゴニスト（例、MBX-2982、PSN821、GSK1292263A、APD597）、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、リラグルチド(Liraglutide)、エキセナチド(Exenatide)、AVE-0010、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131、Albiglutide]、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、パナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、FBPase阻害薬）、SGLT2(sodium-glucose cotransporter 2)阻害剤（例、Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、Remogliflozin、ASP19

10

20

30

40

50

41)、SGLT1阻害薬、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬(例、N-(5-(2-メトキシエトキシ)-2-{5-[(1-オキシドチオモルホリノ)メチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル}-1H-インドール-7-イル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド、AZD1656、AZD6370、AZD6714、TPP355、PSN010、MK-0599、ARRY-403/AMG-151、PF-04937319、WO2006/112549、WO2007/028135、WO2008/047821、WO2008/050821、WO2008/136428またはWO2008/156757記載の化合物)、GIP(Glucose-dependent insulinotropic peptide)等が挙げられる。

【0263】

10

糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エバルレスタット、ゾボルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット(AS-3201)、リドレスタット)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール)、WO2004/039365記載の化合物)、神経再生促進薬(例、Y-128)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリンメシレート(ruboxistaurin mesylate))、AGE阻害剤(例、ALT946、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリリン(Pyridorin)、ピリドキサミン)、GABA受容体作動薬(例、ギャバペンチン、プレギャバリン)、セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬(例、デュロキセチン)、ナトリウムチャンネル阻害薬(例、ラコサミド)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬等が挙げられる。

20

【0264】

高脂血症治療剤としては、例えば、スタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはその塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224に記載の化合物、例えば、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)、ナイアスパン(niaspan))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol))、コレステロール吸収阻害剤(例、ゼチア)、CETP阻害剤(例、ダルセトラピブ(dalcetrapib)、アナセトラピブ(anacetrapib))、 ω -3脂肪酸製剤(例、 ω -3-acid ethyl esters 90)等が挙げられる。

30

【0265】

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタン、ロサルタン、ロサルタンカリウム、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシミル、アジルサルタン、アジルサルタンメドキシミル)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン、シニルジピン等)、βブロッカー(例、メトプロロール、アテノロール、プロプラノロール、カルベジロール、ピンドロール)、クロニジン等が挙げられる。

40

【0266】

抗肥満剤としては、例えば、モノアミン取り込み阻害薬(例、フェンテルミン、シブトラミン、マジンドール、フロキセチン、テソフェンシン)、セロトニン2C受容体作動薬

50

(例、ロルカセリン)、セロトニン 6 受容体拮抗薬、ヒスタミン H 3 受容体、GABA調節薬 (例、トピラメイト)、MCH受容体拮抗薬 (例、SB-568849; SNAP-7941; W001/82925またはW001/87834に記載の化合物)、ニューロペプチドY拮抗薬 (例、ベルネペリット)、カンナビノイド受容体拮抗薬 (例、リモナバン、タラナバン)、グレリン拮抗薬、グレリン受容体拮抗薬、グレリンアシル化酵素阻害薬、オピオイド受容体拮抗薬 (例、GSK-1521498)、オレキシン受容体拮抗薬、メラノコルチン4受容体作動薬 (例、Palatin、AP-1030)、
、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬 (例、AZD-4017)、腓リパーゼ阻害薬 (例、オルリスタット、セティリスタット (cetilistat))、 α 3 アゴニスト (例、N-5984)、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 (DGAT1) 阻害薬、アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC) 阻害薬、ステアリン酸CoA脱飽和酵素阻害薬、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白阻害薬 (例、R-256918)、Na- グルコース共輸送担体阻害薬 (例、JNJ-28431754、レモグリフロジン)、NF 阻害薬 (例、HE-3286)、PPARアゴニスト (例、GFT-505、DRF-11605)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤 (例、バナジン酸ナトリウム、トロダスケミン (Trodusquemine))、グルコキナーゼ活性化薬 (例、AZD-1656)、レプチン、レプチン誘導体 (例、メトレレプチン)、CNTF (毛様体神経栄養因子)、BDNF (脳由来神経栄養因子)、コレシストキニンアゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物GLP-1製剤; 大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトGLP-1製剤; GLP-1のフラグメントまたは誘導体 (例、エクセナチド、リラグルチド))、アミリン製剤 (例、プラムリントイド、AC-2307)、ニューロペプチドYアゴニスト (例、PYY3-36、PYY3-36の誘導体、オビネプタイド、TM-30339、TM-30335)、オキシントモジュリン製剤; FGF21製剤 (例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物FGF21製剤; 大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトFGF21製剤; FGF21のフラグメントまたは誘導体))、摂食抑制薬 (例、P-57) 等が挙げられる。

10

20

【0267】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体 (例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン)、チアジド系製剤 (例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、メチクロロチアジド)、抗アルドステロン製剤 (例、スピロノラクトン、トリウムテレン)、炭酸脱水酵素阻害剤 (例、アセタゾラミド)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤 (例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

30

【0268】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン (例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、エノキサパリンナトリウム(enoxaparin sodium)、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium))、ワルファリン (例、ワルファリンカリウム)、抗トロンピン薬 (例、アルガトロバン(argatroban)、ダビガトラン (dabigatran))、血栓溶解薬 (例、ウロキナーゼ (urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬 (例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、クロピドグレル、E5555、SHC530348、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)、prasugrel)、E5555、SHC530348)、FXa阻害薬 (例、リバロキサバン (rivaroxaban)、アピキサバン (apixaban)、エドキサバン(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823またはW02005/113504記載の化合物) 等が挙げられる。

40

【0269】

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、

50

臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わせられていけばよい。このような投与形態としては、例えば、

- 1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
 - 2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
 - 3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
 - 4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
 - 5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）
- 等が挙げられる。

10

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0270】

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

以下の反応式において、各原料化合物は反応を阻害するのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式(I)で示される化合物の塩として例示したものが用いられる。

20

原料化合物は具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手できるか、または自体公知の方法、またはそれに準ずる方法に従って製造することができる。

以下の反応式における各反応において、生成物は反応混合物のまま、または粗生成物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常分離手段（例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー）により容易に精製することもできる。

以下の反応式において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応等を行う場合、これらの反応は、自体公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊;コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法等が挙げられる。

30

【0271】

以下に反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を示す。

「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

40

「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、(トリフルオロメチル)ベンゼン、ピリジン等が挙げられる。

50

「脂肪族炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が挙げられる。

「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2 - プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert - ブタノール等が挙げられる。

「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸 n - ブチル、酢酸 tert - ブチル等が挙げられる。

「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

「有機酸系溶媒」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。

10

【0272】

以下の反応で用いられる、総称で示される塩基の説明を示す。

「無機塩基類」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられる。

「塩基性塩類」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム等が挙げられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、イミダゾール、2, 6 - ルチジン等が挙げられる。

「第3級アミン類」としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、DBU (1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン)、DBN (1, 5 - ジアザビシクロ [4.3.0] ノナ - 5 - エン) 等が挙げられる。

20

「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等が挙げられる。

「金属アミド類」としては、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

「アルキル金属類」としては、例えば、n - ブチルリチウム、sec - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウム、メチルマグネシウムブロミド等が挙げられる。

30

「アリール金属類」としては、例えば、フェニルリチウム、フェニルマグネシウムブロミド等が挙げられる。

「金属アルコキシド類」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert - ブトキシド、ナトリウム tert - ブトキシド等が挙げられる。

【0273】

以下の各反応において、原料化合物がアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルまたはスルファニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

40

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C₁ - C₆ アルキル - カルボニル基、C₁ - C₆ アルコキシ - カルボニル基、ベンゾイル基、C₇ - C₁₀ アラルキル - カルボニル基 (例、ベンジルカルボニル)、C₇ - C₁₄ アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジロキシカルボニル)、9 - フルオレニルメトキシカルボニル、トリチル基、フタロイル基、N, N - ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジエチルシリル)、C₂ - C₆ アルケニル基 (例、1 - アリル)、置換 C₇ - C₁₀ アラルキル基 (例、2, 4 - ジメトキシベンジル) 等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C₁ - C₆ アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換

50

されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリル）、 C_{2-6} アルケニル基（例、1-アリル）等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0274】

保護されたカルボニル基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサン）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタール）等が挙げられる。

【0275】

スルファニル基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、トリチル基、 C_{7-10} アラルキル基（例、ベンジル）、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、2-テトラヒドロピラニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ-カルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）、等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

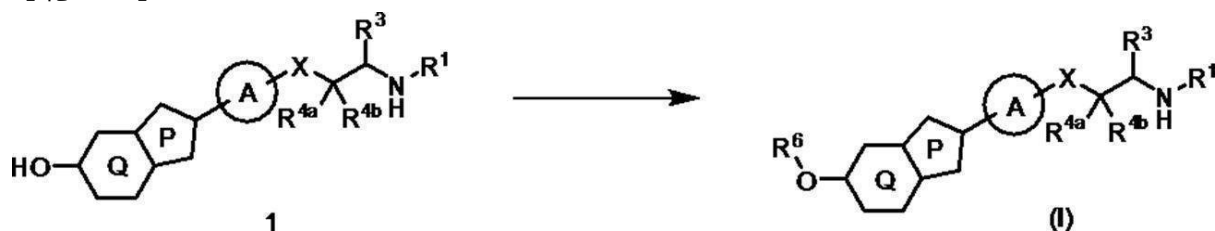
保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

【0276】

<反応式1>

【0277】

【化38】



【0278】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0279】

化合物(I)は、例えば、化合物(1)のアルキル化反応によって製造することができ

る。

アルキル化反応としては、下記の「塩基と、 R^6 に対応するアルキルハライドまたはスルホン酸エステルを用いる方法」と「光延反応による方法」等が挙げられる。

【0280】

「塩基と、 R^6 に対応するアルキルハライドまたはスルホン酸エステルを用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530 - 1534 頁、1937 年等に記載の方法、またはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (1) と R^6 に対応するアルキルハライドまたはスルホン酸エステルを塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「 R^6 に対応するアルキルハライド」としては、例えば、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルハライドおよび置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルハライドが挙げられる。「 R^6 に対応するアルキルハライド」の使用量は化合物 (1) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「 R^6 に対応するスルホン酸エステル」としては、例えば、スルホン酸の置換されていてもよい C_{1-6} アルキルエステルおよびスルホン酸の置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルエステルが挙げられる。「スルホン酸」としては、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。「 R^6 に対応するスルホン酸エステル」の使用量は化合物 (1) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (1) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも THF、DMF 等が好ましい。

反応温度は、通常 -100 ないし 150、好ましくは 0 ないし 100 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0281】

「光延反応による方法」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 769 - 770 頁、1980 年等に記載の方法、またはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (1) と化合物 R^6OH をヒドロキシ基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「化合物 R^6OH 」の使用量は化合物 (1) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「ヒドロキシ基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルとトリフェニルホスフィンの組み合わせ等が挙げられる。「ヒドロキシ基活性化剤」の使用量は化合物 (1) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -70 ないし 150、好ましくは -20 ないし 100 である。

。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0.1 時間ないし 48 時間である。

【0282】

化合物(Ⅰ)のXが酸化された硫黄原子である化合物、すなわちスルホン誘導体またはスルホキシド誘導体は、Xが硫黄原子の化合物(Ⅰ)の酸化反応によって製造することができる。

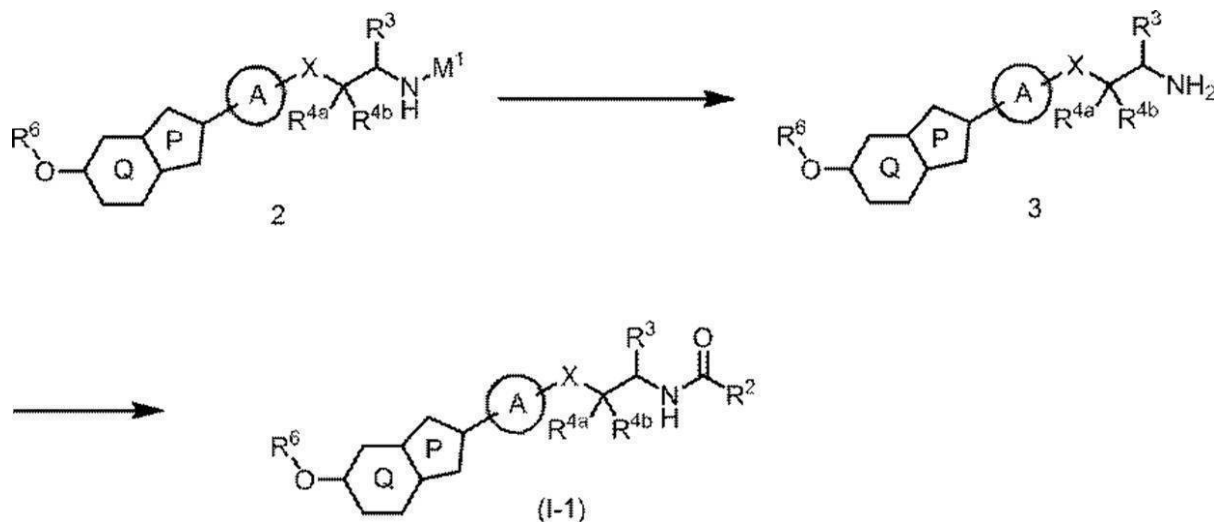
本反応は、第4版実験化学講座20(日本化学会編)、276ないし278頁、503項記載の方法またはそれに準じる方法等に従って行われる。

【0283】

<反応式2>

【0284】

【化39】



【0285】

(式中、M¹はアミノ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【0286】

化合物(3)は、例えば、化合物(2)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に従って行うことができる。

【0287】

化合物(Ⅰ-1)は、例えば、化合物(3)のアシル化反応によって製造することができる。

【0288】

上記「アシル化反応」には、例えば、アミド誘導体、カルバマート誘導体またはウレア誘導体の合成反応等が含まれる。

「アミド誘導体」の製造は、下記の「R²COに対応するカルボン酸と脱水縮合剤を用いる方法」および「R²COに対応するカルボン酸の反応性誘導体を用いる方法」によって行われる。

i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(3)とR²COに対応するカルボン酸を脱水縮合剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、R²COに対応するカルボン酸に対して、触媒量ないし5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、触媒量ないし5当量の塩基等の存在下に反応を行ってもよい。

上記「R²COに対応するカルボン酸」の使用量は化合物(3)に対して、通常0.5ないし5当量、好ましくは0.8ないし1.5当量である。

上記「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、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(WSC)等が挙げられる。なかでもWSCが好ましい。「脱水縮合剤」の使用量は化合物(3)に対し

て、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアミド系溶媒が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 1 時間ないし 48 時間である。

i i) R^2CO に対応するカルボン酸の反応性誘導体を用いる方法

化合物 (3) と 0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 0.8 ないし 3 当量) の R^2CO に対応するカルボン酸の反応性誘導体を不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、 R^2CO に対応するカルボン酸の反応性誘導体に対して、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。

上記「 R^2CO に対応するカルボン酸の反応性誘導体」としては、例えば、酸ハライド (例、酸クロリド、酸ブロミド)、混合酸無水物 (例、 C_{1-6} アルキル - カルボン酸、 C_{6-10} アリール - カルボン酸、 C_{1-6} アルキル炭酸等との酸無水物)、活性エステル (例、置換基を有していてもよいフェノール、 $HOBT$ 、 N - ヒドロキシスクシンイミド等とのエステル)、活性アミド (例、イミダゾール、トリアゾール等のアミド) 等が挙げられる。

上記「置換基を有していてもよいフェノール」としては、例えば、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、 p - ニトロフェノール等のフェノールが挙げられる。

上記「 R^2CO に対応するカルボン酸の反応性誘導体」は、好ましくは酸無水物である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもピリジン、アセトニトリル、 THF 、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 100、好ましくは - 20 ないし 50 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 18 時間である。

【0289】

上記「カルバマート誘導体」の製造は、化合物 (3) と 0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 0.8 ないし 3 当量) の R^2CO に対応する二炭酸エステルまたはクロロギ酸エステルを不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、 R^2CO に対応する二炭酸エステルまたはクロロギ酸エステルに対して、触媒量ないし 5 当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもピリジン、アセトニトリル、 THF 、 DMF 、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 100、好ましくは - 20 ないし 50 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 18 時間である。

【0290】

上記「ウレア誘導体」の製造は、化合物 (3) と 0.5 ないし 5 当量 (好ましくは 0.

10

20

30

40

50

8 ないし 3 当量) の R^2CO に対応するイソシアン酸エステルまたはカルバモイルクロリドを不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、 R^2CO に対応するイソシアン酸エステルまたはカルバモイルクロリドに対して、触媒量ないし 5 当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもピリジン、アセトニトリル、THF、DMF、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 100、好ましくは - 20 ないし 50 である。

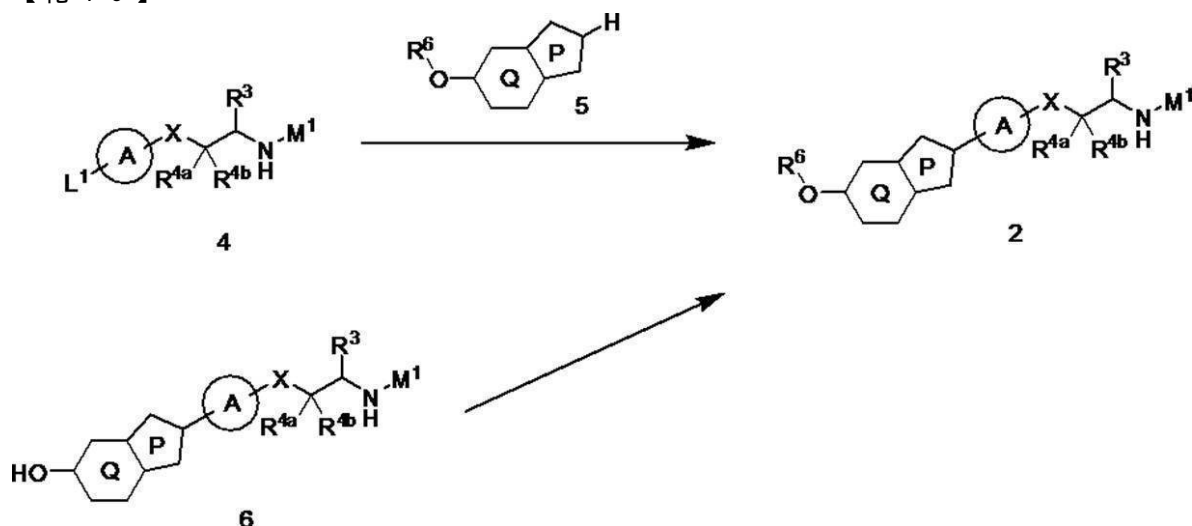
反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 18 時間である。

【0291】

< 反応式 3 >

【0292】

【化 40】



【0293】

(式中、 L^1 はハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【0294】

化合物 (2) は、例えば、化合物 (4) および化合物 (5) のカップリング反応によって製造することができる。

上記「カップリング反応」は、化合物 (4) および化合物 (5) を金属触媒、配位子および塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

化合物 (4) の使用量は化合物 (5) に対して、通常 0.5 ないし 5 当量、好ましくは 0.8 ないし 1.5 当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、酢酸パラジウム (II)、ヨウ化銅 (I) 等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物 (5) に対して、通常 0.001 ないし 100 当量、好ましくは 0.01 ないし 10 当量である。

上記「配位子」としては、例えば、ブチルジ-(1-アダマンチル)ホスフィン、(1R, 2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物 (5) に対して、通常 0.001 ないし 100 当量、好ましくは 0.01 ないし 10 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」等が挙げられる。なかでも、リン酸三カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。「塩基」の使用量は化合物 (5) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 200、好ましくは 0 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0295】

化合物(2)は、例えば、化合物(6)のアルキル化反応によっても製造することができる。

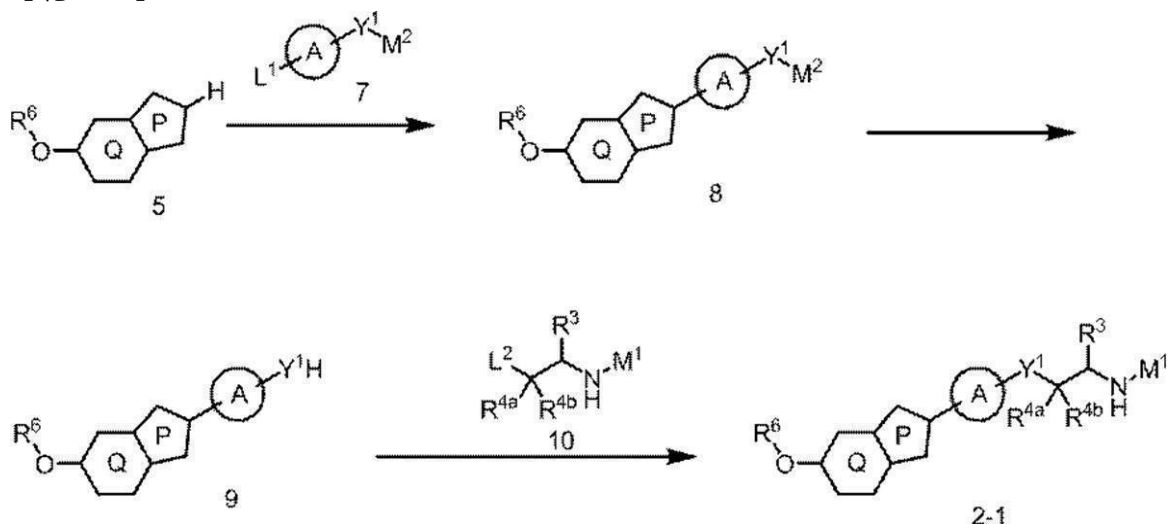
本反応は、反応式1の化合物(I)を製造する方法と同様に行われる。

【0296】

<反応式4>

【0297】

【化41】



【0298】

(式中、 L^2 は水酸基、スルホニルオキシ基またはハロゲン原子を、 M^2 は水酸基、アミノ基またはスルファニル基の保護基を、 Y^1 は酸素原子、 R^{5c} で置換された窒素原子、または硫黄原子を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【0299】

化合物(8)は、例えば、化合物(5)および化合物(7)のカップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式3の化合物(4)および化合物(5)から化合物(2)を製造する方法と同様に行われる。

【0300】

化合物(9)は、例えば、化合物(8)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0301】

化合物(2-1)は、例えば、化合物(9)と化合物(10)のカップリング反応によって製造することができる。

上記「カップリング反応」としては、化合物(10)の L^2 が水酸基の場合、「光延反応による方法」等が挙げられ、化合物(10)の L^2 がスルホニルオキシ基またはハロゲン原子の場合、「塩基を用いる方法」等が挙げられる。

【0302】

「光延反応による方法」としては、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロシステアミン

10

20

30

40

50

ズ (Tetrahedron Lett.) 769 - 770 頁、1980 年等に記載の方法、またはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (9) と L^2 が水酸基である化合物 (10) をヒドロキシ基活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

L^2 が水酸基である化合物 (10) の使用量は化合物 (9) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「ヒドロキシ基活性化剤」としては、例えば、シアノメチレントリ - n - ブチルホスホラン、アゾジカルボン酸ジイソプロピルトリフェニルホスフィン等が挙げられる。「ヒドロキシ基活性化剤」の使用量は化合物 (9) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

10

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0.1 時間ないし 48 時間である。

【0303】

「塩基を用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530 - 1534 頁、1937 年等に記載の方法、またはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

20

本反応は、化合物 (9) と L^2 がスルホニルオキシ基またはハロゲン原子である化合物 (10) を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (9) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも THF、DMF 等が好ましい。

30

反応温度は、通常 - 100 ないし 150、好ましくは 0 ないし 100 である。

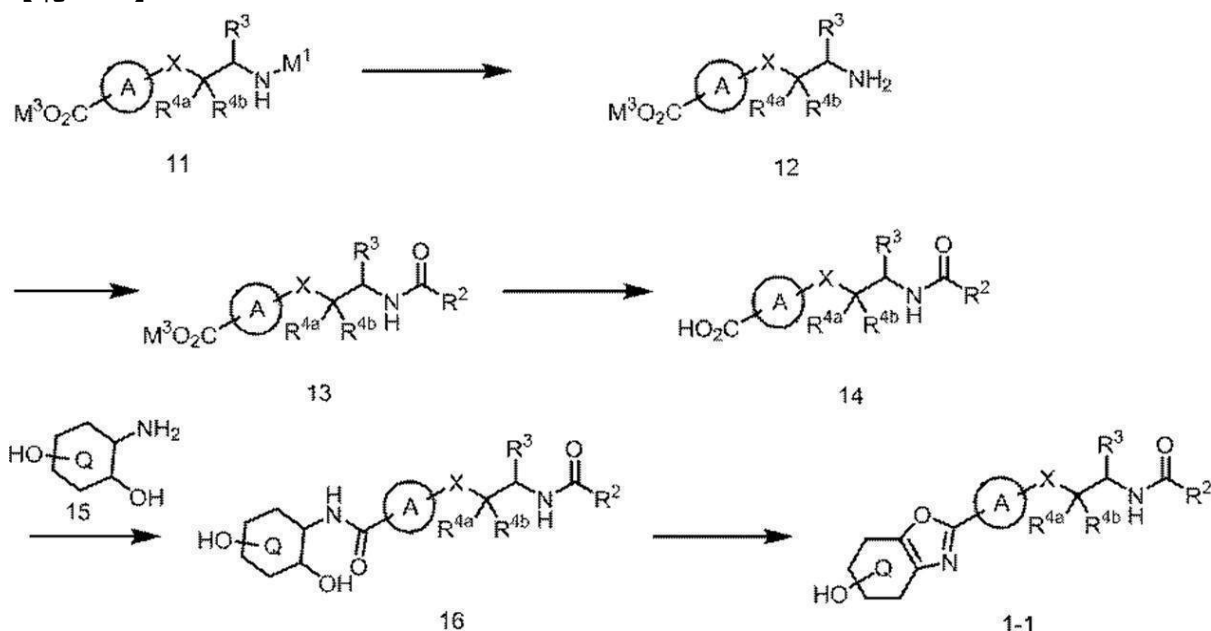
反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0304】

< 反応式 5 >

【0305】

【化 4 2】



10

【 0 3 0 6 】

(式中、 M^3 はカルボキシ基の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 0 7 】

化合物 (1 2) は、例えば、化合物 (1 1) の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1 9 8 0) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【 0 3 0 8 】

化合物 (1 3) は、例えば、化合物 (1 2) のアシル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 2 の化合物 (I - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

30

【 0 3 0 9 】

化合物 (1 4) は、例えば、化合物 (1 3) の加水分解反応によって製造することができる。

本反応は、化合物 (1 3) と塩基を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (1 3) に対して、通常 1 ないし 1 0 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いるのが好ましい。なかでも含水のアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 7 8 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 1 0 0 である

40

反応時間は、通常 5 分間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である

【 0 3 1 0 】

その他、化合物 (1 3) のカルボキシ基の保護基の除去により化合物 (1 4) を製造する方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1 9 8 0) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【 0 3 1 1 】

50

化合物(16)は、例えば、化合物(14)と化合物(15)のアミド化反応によって製造することができる。

上記「アミド化反応」は、化合物(14)と化合物(15)を脱水縮合剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、化合物(14)に対して、触媒量ないし5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、触媒量ないし5当量の塩基等の存在下に反応を行ってもよい。

化合物(15)の使用量は化合物(14)に対して、通常0.5ないし5当量、好ましくは0.8ないし1.5当量である。

上記「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、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(WSC)、N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)等が挙げられる。なかでもHATUが好ましい。「脱水縮合剤」の使用量は化合物(14)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

10

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアミド系溶媒が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常-70ないし150、好ましくは-20ないし100である。

20

反応時間は、通常0.1時間ないし100時間、好ましくは1時間ないし48時間である。

【0312】

化合物(1-1)は、例えば、化合物(16)の閉環反応によって製造することができる。

上記「閉環反応」は、化合物(16)を活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「活性化剤」としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンの組み合わせ、ヘキサクロロエタンとトリフェニルホスフィンと塩基の組み合わせ等が挙げられる。「活性化剤」の使用量は化合物(16)に対して、通常0.001ないし10当量、好ましくは0.01ないし8当量である。

30

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常-70ないし200、好ましくは-20ないし150である。

反応時間は、通常0.1時間ないし100時間、好ましくは0.1時間ないし40時間である。

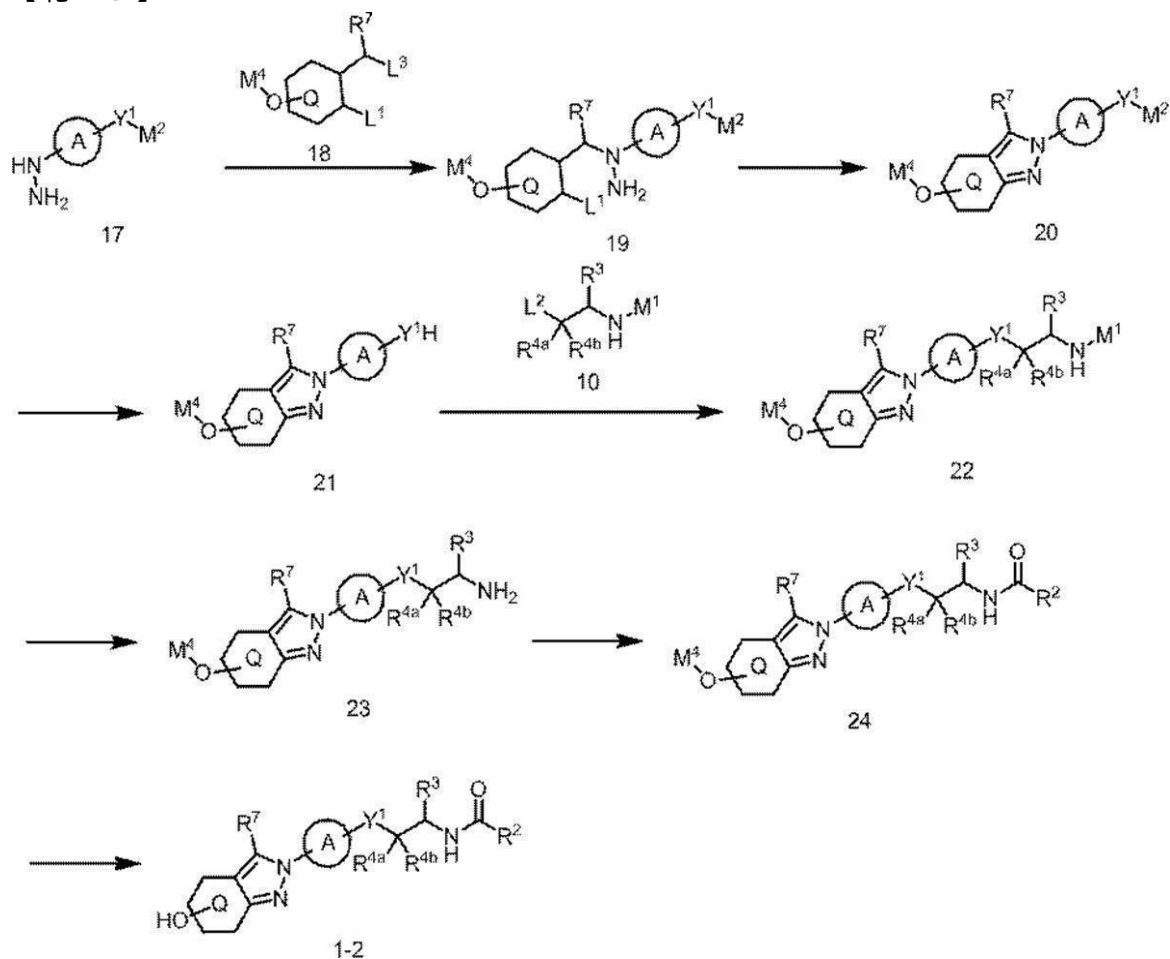
40

【0313】

<反応式6>

【0314】

【化 4 3】



【 0 3 1 5 】

(式中、 L^3 はハロゲン原子またはスルホニルオキシ基を、 M^4 は水酸基の保護基を、 R^7 は置換基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 1 6 】

化合物 (19) は、例えば、化合物 (17) および化合物 (18) のカップリング反応によって製造することができる。

上記「カップリング反応」は、化合物 (17) を不活性溶媒中で塩基によって水素原子を金属原子に変換した後に、化合物 (18) と反応させることによって行われる。

化合物 (18) の使用量は化合物 (17) に対して、通常 0.5 ないし 5 当量、好ましくは 0.8 ないし 1.5 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「アルキル金属類」「金属アミド類」「無機塩基類」「塩基性塩類」「アリール金属類」「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (17) に対して、通常 1 ないし 10 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 -100 ないし 200、好ましくは -100 ないし 100 である。

反応時間は、通常 1 分間ないし 48 時間、好ましくは 5 分間ないし 24 時間である。

【 0 3 1 7 】

化合物 (20) は、例えば、化合物 (19) の閉環反応によって製造することができる。

上記「閉環反応」は、化合物 (19) を金属触媒、配位子および塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

上記「金属触媒」としては、例えば、酢酸パラジウム(II)等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(19)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「配位子」としては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物(19)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。なかでも、ナトリウム tert-ブトキシド等が好ましい。「塩基」の使用量は化合物(19)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。なかでも芳香族系溶媒が好ましい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 200、好ましくは 0 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0318】

化合物(21)は、例えば、化合物(20)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0319】

化合物(22)は、例えば、化合物(21)および化合物(10)のカップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式4の化合物(2-1)を製造する方法と同様にして行われる。

【0320】

化合物(23)は、例えば、化合物(22)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0321】

化合物(24)は、例えば、化合物(23)のアシル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式2の化合物(I-1)を製造する方法と同様にして行われる。

【0322】

化合物(1-2)は、例えば、化合物(24)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0323】

<反応式7>

【0324】

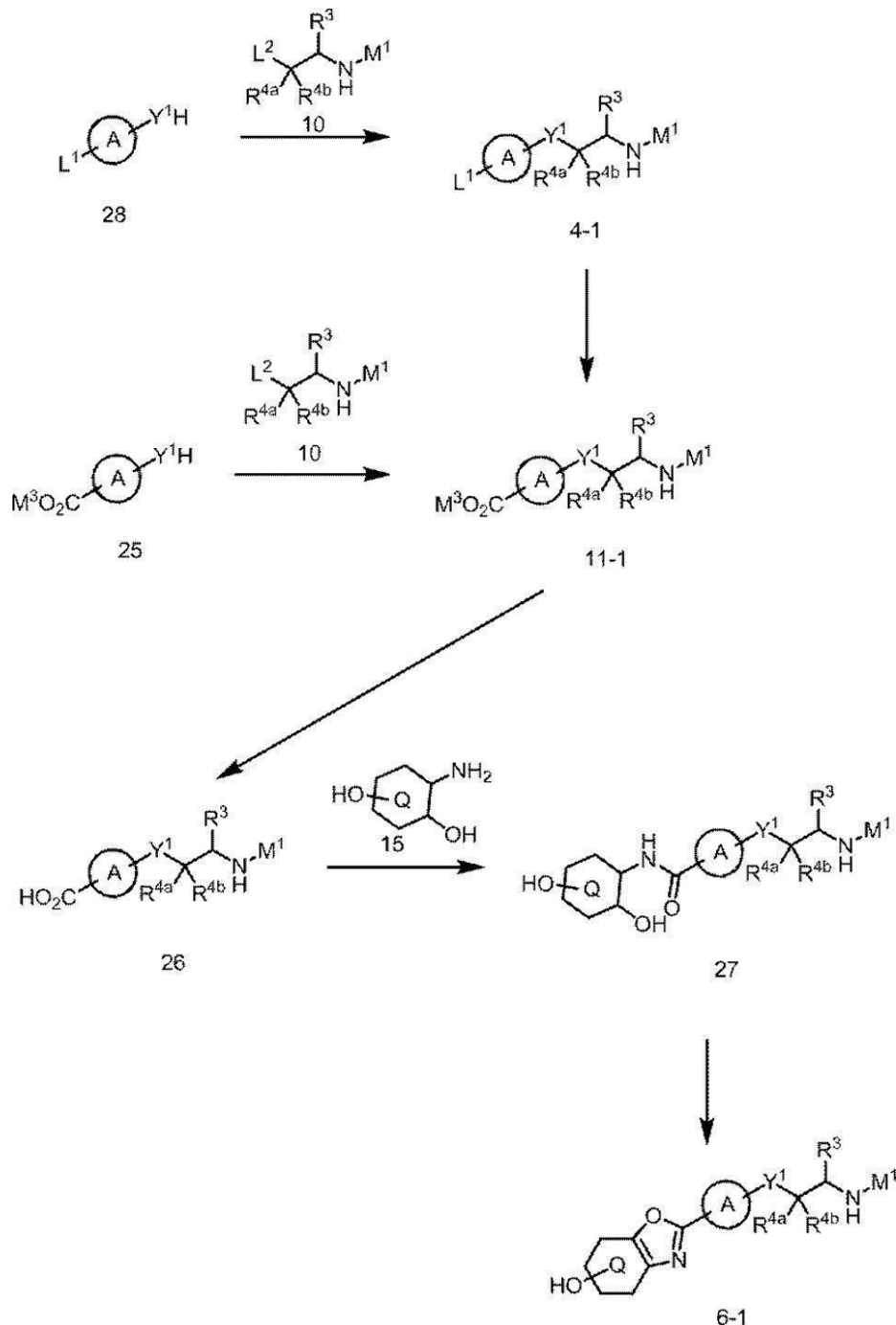
10

20

30

40

【化 4 4】



【 0 3 2 5 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 2 6 】

化合物 (4 - 1) は、例えば、化合物 (1 0) および化合物 (2 8) のカップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 4 の化合物 (2 - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 2 7 】

化合物 (1 1 - 1) は、例えば、化合物 (1 0) および化合物 (2 5) のカップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 4 の化合物 (2 - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 2 8 】

化合物 (1 1 - 1) は、例えば、化合物 (4 - 1) の一酸化炭素挿入反応によっても製造することができる。

上記「一酸化炭素挿入反応」は、化合物(4-1)と M^3 に対応する水酸化物を金属触媒および一酸化炭素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じて、配位子および塩基を用いてもよい。

上記「 M^3 に対応する水酸化物」としては、例えば、置換されていてもよいアルキルアルコール、置換されていてもよいシクロアルキルアルコールである。「 M^3 に対応する水酸化物」の使用量は化合物(4-1)に対して、通常1当量ないし溶媒量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン コンプレックス等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(4-1)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

10

上記「配位子」としては、例えば、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物(4-1)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「一酸化炭素源」としては、例えば、一酸化炭素ガス等が挙げられる。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(4-1)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。なかでも M^3 に対応するアルコール系溶媒が好ましい。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

20

反応温度は、通常-20 ないし200、好ましくは0 ないし150 である。

反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0329】

化合物(26)は、例えば、化合物(11-1)の加水分解反応によって製造することができる。

本反応は、反応式5の化合物(14)を製造する方法と同様にして行われる。

【0330】

化合物(27)は、例えば、化合物(26)と化合物(15)のアミド化反応によって製造することができる。

30

本反応は、反応式5の化合物(16)を製造する方法と同様にして行われる。

【0331】

化合物(6-1)は、例えば、化合物(27)の閉環反応によって製造することができる。

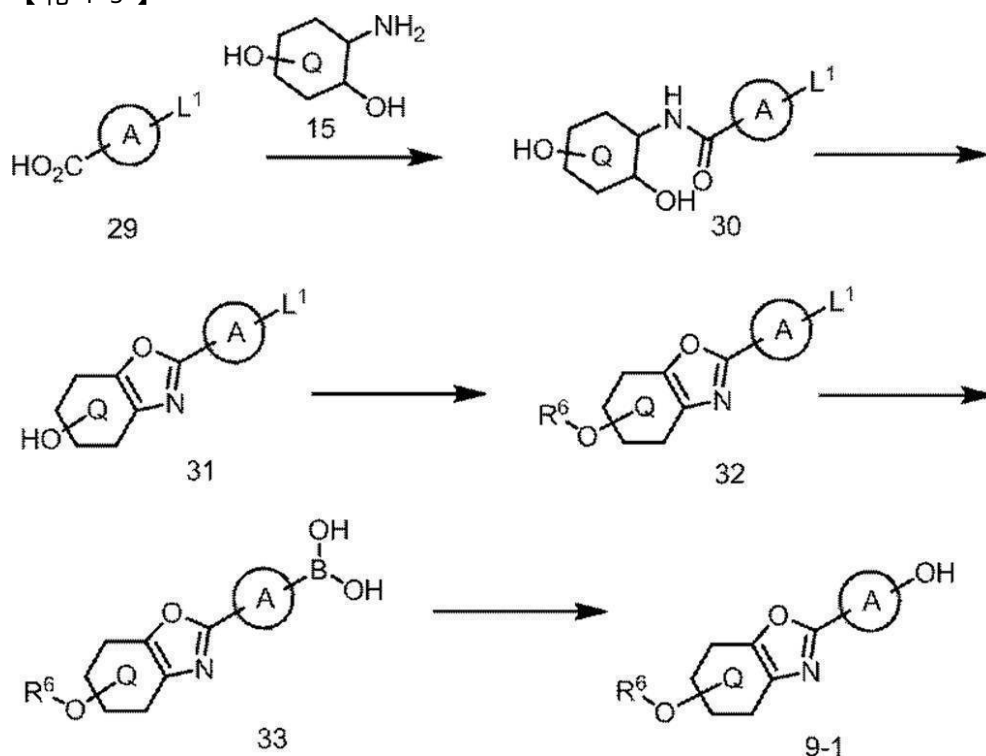
本反応は、反応式5の化合物(1-1)を製造する方法と同様にして行われる。

【0332】

<反応式8>

【0333】

【化 4 5】



【 0 3 3 4 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 3 5 】

化合物(30)は、例えば、化合物(29)と化合物(15)のアミド化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式5の化合物(16)を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 3 6 】

化合物(31)は、例えば、化合物(30)の閉環反応によって製造することができる。

本反応は、反応式5の化合物(1-1)を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 3 7 】

化合物(32)は、例えば、化合物(31)のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式1の化合物(I)を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 3 8 】

化合物(33)は、例えば、化合物(32)のホウ素化反応によって製造することができる。

上記「ホウ素化反応」は、化合物(32)を不活性溶媒中でアルキル金属類によってハロゲン原子を金属原子に変換した後に、有機ホウ素化合物と反応させることによって行われる。

上記「アルキル金属類」としては、例えば、アルキルリチウム、ハロゲン化アルキルマグネシウム等が挙げられる。「アルキル金属類」の使用量は化合物(32)に対して、通常1当量ないし10当量である。

上記「有機ホウ素化合物」としては、例えば、トリアルコキシボラン等が挙げられる。「有機ホウ素化合物」の使用量は化合物(32)に対して、通常1当量ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 で

10

20

30

40

50

ある。

反応時間は、通常 1 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 5 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 3 3 9 】

化合物 (9 - 1) は、例えば、化合物 (3 3) の酸化反応によって製造することができる。

上記「酸化反応」は、化合物 (3 3) を酸化剤と不活性溶媒中で反応させることによつて行われる。必要に応じて、塩基を用いてもよい。

上記「酸化剤」としては、例えば、酸素、過酸化水素、有機過酸化物 (例えば、m - クロロ過安息香酸)、無機過酸化物 (例えば、過ホウ酸ナトリウム) 等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物 (3 3) に対して、通常 1 当量ないし 1 0 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (3 3) に対して、通常 1 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 1 ないし 5 0 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、水、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 1 0 0 ないし 2 0 0 、好ましくは - 1 0 0 ないし 1 0 0 である。

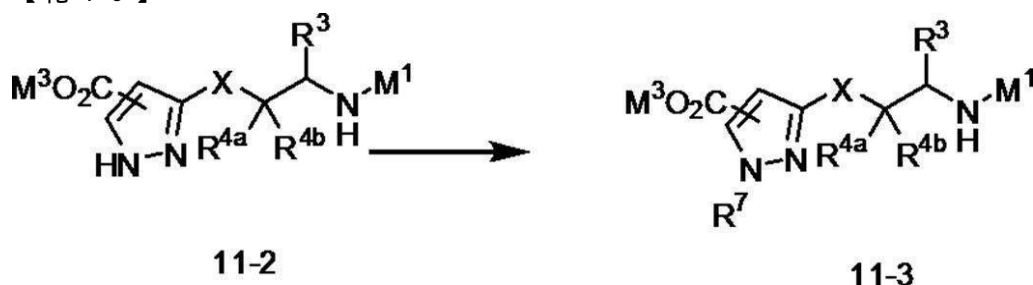
反応時間は、通常 1 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 5 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 3 4 0 】

< 反応式 9 >

【 0 3 4 1 】

【 化 4 6 】



【 0 3 4 2 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 4 3 】

化合物 (1 1 - 3) は、例えば、化合物 (1 1 - 2) の置換反応によって製造することができる。

本反応は、例えば、化合物 (1 1 - 2) と R^7 に対応するハロゲン化物を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによつて行われる。

上記「 R^7 に対応するハロゲン化物」としては、例えば、置換されていてもよいアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルハライド、置換されていてもよいアラルキルハライドである。「 R^7 に対応するハロゲン化物」の使用量は化合物 (1 1 - 2) に対して、通常 1 ないし 1 0 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (1 1 - 2) に対して、通常 1 ないし 1 0 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合

して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 150 、好ましくは 0 ないし 100 である。

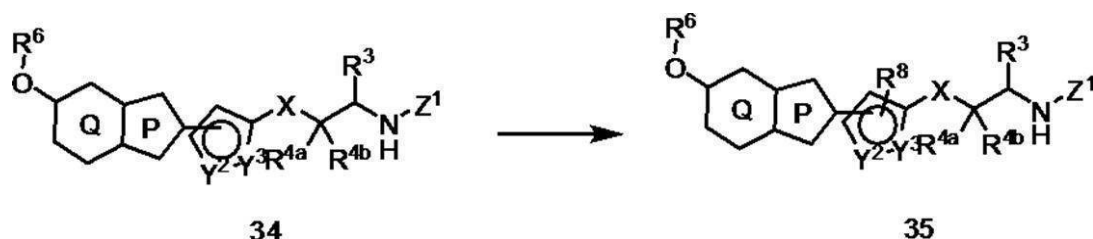
反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0344】

<反応式10>

【0345】

【化47】



10

【0346】

(式中、 R^8 は置換基を、 Y^2 は、 Y^3 が酸素原子のときは窒素原子を、 Y^3 が窒素原子のときは酸素原子または窒素原子を示し、窒素は R^7 で置換されていてもよい。また、 Z^1 は M^1 または R^1 を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【0347】

化合物(35)は、例えば、化合物(34)の置換反応によって製造することができる。

20

【0348】

上記「置換反応」は、化合物(34)を不活性溶媒中でアルキル金属類によって水素原子を金属原子に変換した後に、例えば、ハロゲン化剤またはハロゲン化物と反応させることによって行われる。

上記「アルキル金属類」としては、例えば、アルキルリチウム、ハロゲン化アルキルマグネシウム等が挙げられる。「アルキル金属類」の使用量は化合物(34)に対して、通常1当量ないし10当量である。

上記「ハロゲン化剤」としては、例えば、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド、臭素、ヨウ素等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は化合物(34)に対して、通常2当量ないし10当量である。

30

上記「ハロゲン化物」としては、例えば、置換されていてもよいアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルハライド、置換されていてもよいアラルキルハライドである。「ハロゲン化物」の使用量は化合物(34)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。

反応時間は、通常 1 分間ないし 48 時間、好ましくは 5 分間ないし 24 時間である。

40

【0349】

上記「置換反応」は、化合物(34)を不活性溶媒中でハロゲン化剤と反応させることによって行われる。

上記「ハロゲン化剤」としては、例えば、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート、臭素、ヨウ素等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は化合物(34)に対して、通常2当量ないし20当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

50

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。

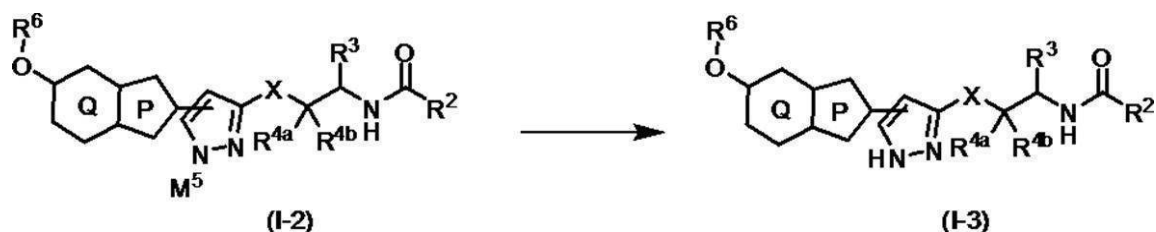
反応時間は、通常 1 分間ないし 48 時間、好ましくは 5 分間ないし 24 時間である。

【0350】

< 反応式 11 >

【0351】

【化48】



10

【0352】

(式中、 M^5 はアラルキル基、テトラヒドロピラニル基等の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【0353】

化合物 (I-3) は、例えば、化合物 (I-2) の脱保護反応によって製造することができる。

【0354】

上記「脱保護反応」は、化合物 (I-2) を金属触媒および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、触媒量ないし溶媒量の有機酸または化合物 (I-2) に対して 1 当量ないし 50 当量の塩化水素の存在下に反応を行ってもよい。

20

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム - 炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、ロジウム - 炭素、酸化白金、白金黒、白金 - パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物 (I-2) に対して、通常 0.001 ないし 1000 当量、好ましくは 0.01 ないし 100 当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス等が挙げられる。

30

上記「有機酸」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150 、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0.1 時間ないし 40 時間である。

【0355】

上記「脱保護反応」は、化合物 (I-2) を酸の存在下、不活性溶媒中で反応させることによっても行われる。

40

上記「酸」としては、例えば、塩酸、p - トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。「酸」の使用量は触媒量ないし溶媒量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エステル系溶媒等が挙げられる。これらは、適宜の割合で水と混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150 、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0.1 時間ないし 40 時間である。

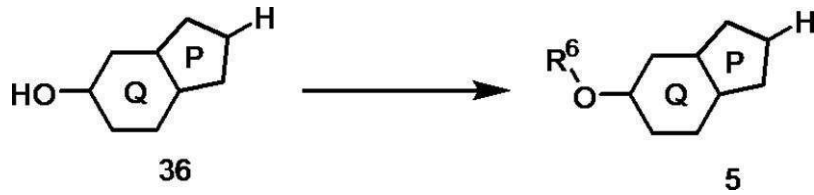
50

【 0 3 5 6 】

< 反応式 1 2 >

【 0 3 5 7 】

【 化 4 9 】



【 0 3 5 8 】

10

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 5 9 】

化合物 (5) は、例えば、化合物 (3 6) のアルキル化反応によって製造することができる。

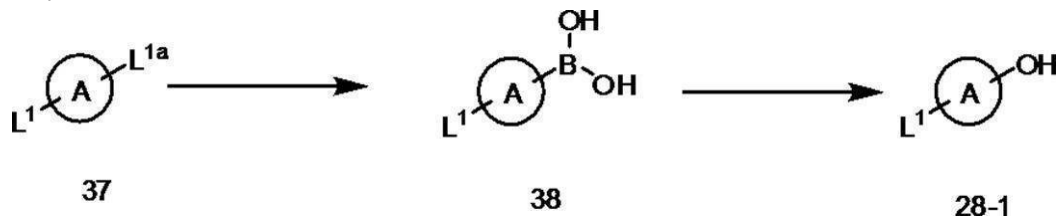
本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 6 0 】

< 反応式 1 3 >

【 0 3 6 1 】

【 化 5 0 】



20

【 0 3 6 2 】

(式中、 L^{1a} はハロゲン原子を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 6 3 】

化合物 (3 8) は、例えば、化合物 (3 7) のホウ素化反応によって製造することができる。

30

本反応は、反応式 8 の化合物 (3 3) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 6 4 】

化合物 (2 8 - 1) は、例えば、化合物 (3 8) の酸化反応によって製造することができる。

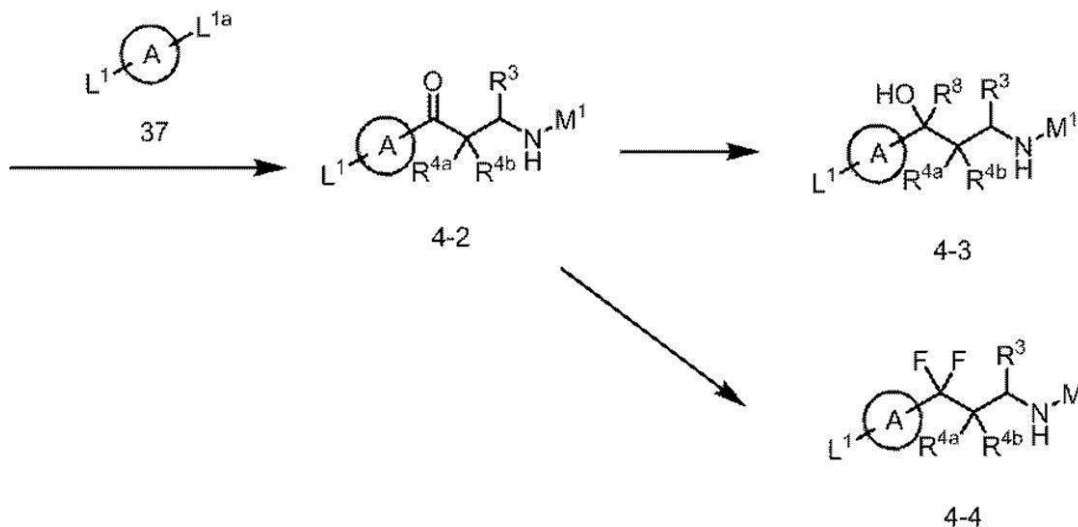
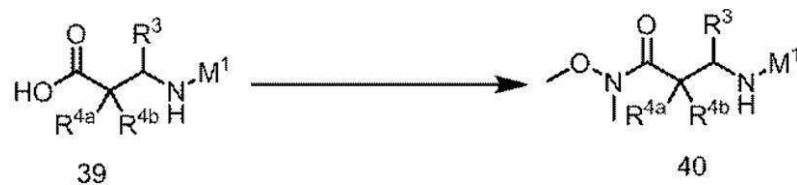
本反応は、反応式 8 の化合物 (9 - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 3 6 5 】

< 反応式 1 4 >

【 0 3 6 6 】

【化 5 1】



10

20

【 0 3 6 7 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 6 8 】

化合物(40)は、例えば、化合物(39)とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンのアミド化反応によって製造することができる。

上記「アミド化反応」は、反応式2の化合物(I-1)の製造方法のひとつとして記載した「アミド誘導体」の製造方法と同様に行われる。

【 0 3 6 9 】

化合物(4-2)は、例えば、化合物(40)と化合物(37)のカップリング反応によって製造することができる。

30

本反応は、化合物(37)を不活性溶媒中でアルキル金属類によってハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(40)と反応させることによって行われる。

上記「アルキル金属類」としては、例えば、アルキルリチウム、ハロゲン化アルキルマグネシウム等が挙げられる。「アルキル金属類」の使用量は化合物(37)に対して、通常1当量ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-100ないし200、好ましくは-100ないし100である。

40

反応時間は、通常1分間ないし48時間、好ましくは5分間ないし24時間である。

【 0 3 7 0 】

化合物(4-3)は、例えば、化合物(4-2)とR⁸に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

上記「R⁸に対応する有機金属試薬」としては、例えば、有機グリニャール試薬(例、メチルマグネシウムプロミド、メチルマグネシウムクロリド)、有機リチウム試薬(例、メチルリチウム)等が挙げられる。「R⁸に対応する有機金属試薬」の使用量は化合物(4-2)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、

50

二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもＴＨＦ等が好ましい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0371】

化合物(4-4)は、例えば、化合物(4-2)のフッ素化反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(4-2)を不活性溶媒中でフッ素化剤と反応させることによって行われる。

上記「フッ素化剤」としては、例えば、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド等が挙げられる。「フッ素化剤」の使用量は化合物(4-2)に対して、通常 2 当量ないし 10 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒、ニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200、好ましくは - 100 ないし 100 である。

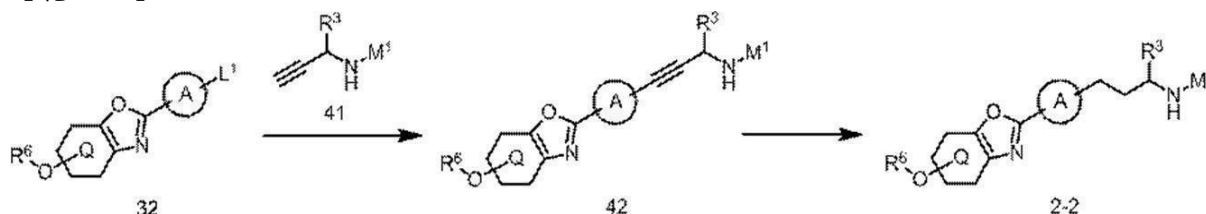
反応時間は、通常 1 分間ないし 48 時間、好ましくは 5 分間ないし 24 時間である。

【0372】

< 反応式 15 >

【0373】

【化 5 2】



【0374】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0375】

化合物(42)は、例えば、化合物(32)と化合物(41)の菌頭カップリング反応によって製造することができる。

上記「菌頭カップリング反応」は、化合物(32)および化合物(41)を金属触媒および塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

化合物(41)の使用量は化合物(32)に対して、通常 0.5 ないし 5 当量、好ましくは 0.8 ないし 2 当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドとヨウ化銅(I)の組み合わせ等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(32)に対して、通常 0.001 ないし 100 当量、好ましくは 0.01 ないし 10 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(32)に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 200、好ましくは 0 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0376】

化合物(2-2)は、例えば、化合物(42)の還元反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(42)を金属触媒および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、触媒量ないし溶媒量の有機酸または化合物(42)に対して1当量ないし50当量の塩化水素の存在下に反応を行ってもよい。

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、ロジウム-炭素、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(42)に対して、通常0.001ないし1000当量、好ましくは0.01ないし100当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス等が挙げられる。

上記「有機酸」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70 ないし150、好ましくは-20 ないし100 である。

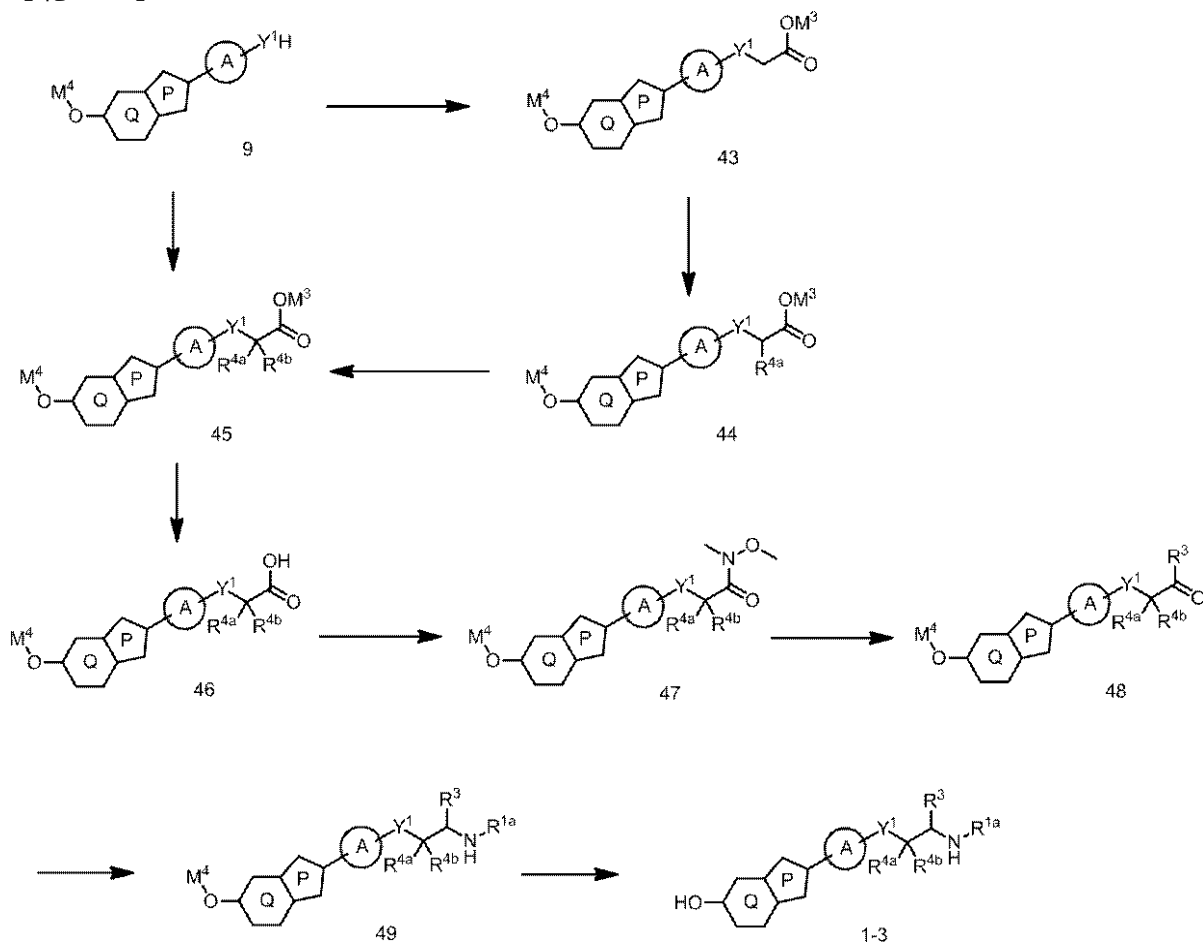
反応時間は、通常0.1時間ないし100時間、好ましくは0.1時間ないし40時間である。

【0377】

<反応式16>

【0378】

【化53】



【0379】

(式中、R^{1a}は、置換されていてもよい5または6員の芳香環を示し、その他の記号は

前記と同意義を示す。)

【0380】

化合物(43)は、例えば、化合物(9)とハロ酢酸エステルとのアルキル化反応、または化合物(9)とジアゾ酢酸エステルとの反応によって製造することができる。

【0381】

上記「ハロ酢酸エステルとのアルキル化反応」は、化合物(9)とハロ酢酸エステルを塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、相間移動触媒の存在下で反応を行ってもよい。

上記「ハロ酢酸エステル」としては、例えば、ブromo酢酸エチル、ブromo酢酸tert-ブチル等が挙げられる。「ハロ酢酸エステル」の使用量は化合物(9)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(9)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、水または二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

上記「相間移動触媒」としては、例えば、四級アンモニウム塩(例、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリオクチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩)等が挙げられる。「相間移動触媒」の使用量は化合物(9)に対して、通常0.001ないし10当量、好ましくは0.01ないし1当量である。

反応温度は、通常-100ないし150、好ましくは0ないし100である。

反応時間は、通常5分間ないし100時間、好ましくは30分間ないし48時間である。

【0382】

上記「ジアゾ酢酸エステルとの反応」は、化合物(9)とジアゾ酢酸エステルを金属触媒存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「ジアゾ酢酸エステル」としては、例えば、ジアゾ酢酸エチル等が挙げられる。「ジアゾ酢酸エステル」の使用量は化合物(9)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、ロジウムアセテートダイマー等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(9)に対して、通常0.001ないし10当量、好ましくは0.01ないし1当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもトルエン、ジクロロメタン等が好ましい。

反応温度は、通常-100ないし150、好ましくは0ないし100である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは5分間ないし24時間である。

【0383】

化合物(44)は、例えば、化合物(43)の置換反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(43)を不活性溶媒中で塩基によって水素原子を金属原子に変換した後に、例えば、ハロゲン化剤、ハロゲン化物と反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(43)に対して、通常1当量ないし10当量である。

上記「ハロゲン化剤」としては、例えば、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は化合物(43)に対し

10

20

30

40

50

て、通常2当量ないし10当量である。

上記「ハロゲン化物」としては、例えば、置換されていてもよいアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルハライド、置換されていてもよいアラルキルハライド等が挙げられる。「ハロゲン化物」の使用量は化合物(43)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、アルコール系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。 10

反応時間は、通常1分間ないし48時間、好ましくは5分間ないし24時間である。

【0384】

化合物(45)は、例えば、化合物(44)の置換反応によって製造することができる。

本反応は、反応式16の化合物(44)を製造する方法と同様に行われる。

【0385】

化合物(45)は、例えば、化合物(9)のアルキル化反応によっても製造することができる。

本反応は、例えば、化合物(9)と置換されていてもよいハロ酢酸エステルとのアルキル化反応によって製造することができる。 20

【0386】

上記「アルキル化反応」は、化合物(9)と置換されていてもよいハロ酢酸エステルを塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、相間移動触媒の存在下で反応を行ってもよい。

上記「置換されていてもよいハロ酢酸エステル」としては、例えば、プロモ酢酸エチル、プロモ酢酸tert-ブチル等が挙げられる。「置換されていてもよいハロ酢酸エステル」の使用量は化合物(9)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(9)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。 30

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、水または二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

上記「相間移動触媒」としては、例えば、四級アンモニウム塩(例、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリオクチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩)等が挙げられる。「相間移動触媒」の使用量は化合物(9)に対して、通常0.001ないし10当量、好ましくは0.01ないし1当量である。 40

反応温度は、通常 - 100 ないし 150 、好ましくは 0 ないし 100 である。

反応時間は、通常5分間ないし100時間、好ましくは30分間ないし48時間である。

【0387】

化合物(46)は、例えば、化合物(45)の加水分解反応によって製造することができる。

本反応は、反応式5の化合物(14)を製造する方法と同様に行われる。

【0388】

化合物(47)は、例えば、化合物(46)とN,O-ジメチルヒドロキシルアミンのアミド化反応によって製造することができる。 50

上記「アミド化反応」は、反応式 14 の化合物 (40) を製造する方法と同様にして行われる。

【0389】

化合物 (48) は、例えば、化合物 (47) と有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式 14 の化合物 (4-2) を製造する方法と同様にして行われる。

【0390】

化合物 (49) は、例えば、化合物 (48) の還元的アミノ化反応によって製造することができる。

還元的アミノ化反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.) 8345-8349 頁、2001 年等に記載の方法、またはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (48) と化合物 R^1-NH_2 を還元剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、化合物 (48) に対して 1 当量ないし溶媒量の有機酸類の存在下で反応を行ってもよい。

上記「化合物 R^1-NH_2 」の使用量は化合物 (48) に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 4 当量である。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物 (例、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物 (例、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム)、デカボラン等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物 (48) に対して、通常 0.1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもメタノール、THF、ジクロロエタン、ジクロロメタン等が好ましい。

上記「有機酸類」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

反応温度は、通常 -78 ないし 100、好ましくは -20 ないし 50 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0391】

化合物 (1-3) は、例えば、化合物 (49) の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0392】

< 反応式 17 >

【0393】

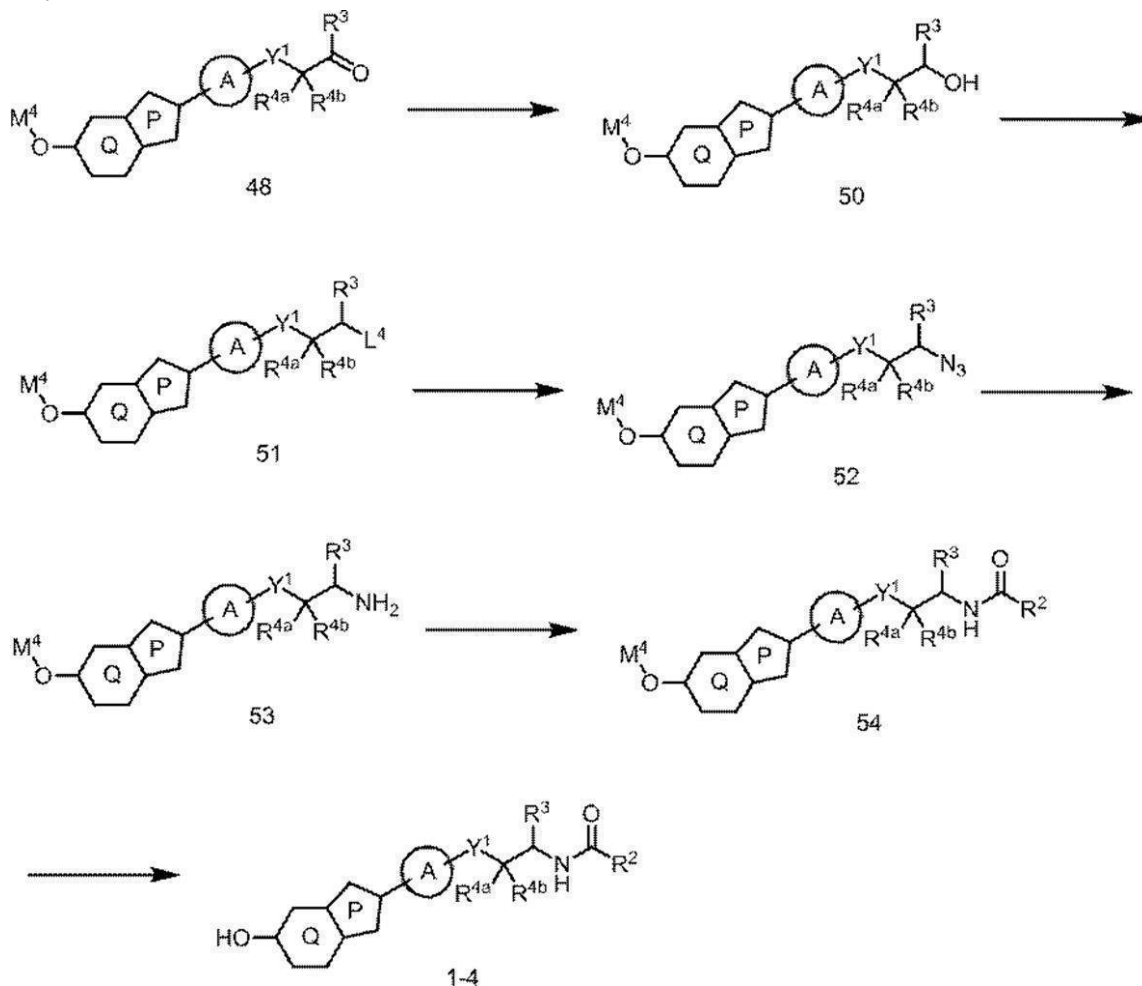
10

20

30

40

【化 5 4】



【 0 3 9 4 】

(式中、 L^4 は、スルホニルオキシ基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 3 9 5 】

化合物 (50) は、例えば、化合物 (48) の還元反応によって製造することができる。

本反応は、化合物 (48) と還元剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物 (例、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物 (例、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム) 等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物 (48) に対して、通常 0.1 ないし 20 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも THF、エタノール、メタノール等が好ましい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【 0 3 9 6 】

化合物 (51) は、例えば、化合物 (50) の水酸基のスルホニル化反応によって製造することができる。

本反応は、化合物 (50) とスルホニル化剤を塩基存在下、不活性溶媒中で反応させる

10

20

30

40

50

ことによって行われる。

上記「スルホニル化剤」としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、p - トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。「スルホニル化剤」の使用量は化合物(50)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が好ましい。「塩基」の使用量は化合物(50)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150 、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 0 . 1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0 . 1 時間ないし 48 時間である。

【0397】

化合物(52)は、例えば、化合物(51)のアジド化反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(51)とアジド化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アジド化剤」としては、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化トリメチルシリル等が挙げられる。「アジド化剤」の使用量は化合物(51)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 200 、好ましくは 0 ないし 150 である。

反応時間は、通常 0 . 1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0 . 1 時間ないし 48 時間である。

【0398】

化合物(53)は、例えば、化合物(52)の還元反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(52)を金属触媒および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム - 炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、酸化白金、白金黒、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(52)に対して、通常 0 . 001 ないし 100 当量、好ましくは 0 . 01 ないし 10 当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジン等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150 、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 0 . 1 ないし 100 時間、好ましくは 0 . 1 ないし 48 時間である。

【0399】

また、本反応は、化合物(52)とトリフェニルホスフィンおよび水を不活性溶媒中で反応させることによっても行うことができる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもエーテル系溶媒が好ま

10

20

30

40

50

しい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150 、好ましくは - 20 ないし 100 である。

。

反応時間は、通常 0 . 1 ないし 100 時間、好ましくは 0 . 1 ないし 40 時間である。

【 0 4 0 0 】

化合物 (5 4) は、例えば、化合物 (5 3) のアシル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 2 の化合物 (I - 1) を製造する方法と同様に行われる。

【 0 4 0 1 】

化合物 (1 - 4) は、例えば、化合物 (5 4) の脱保護反応によって製造することができる。

10

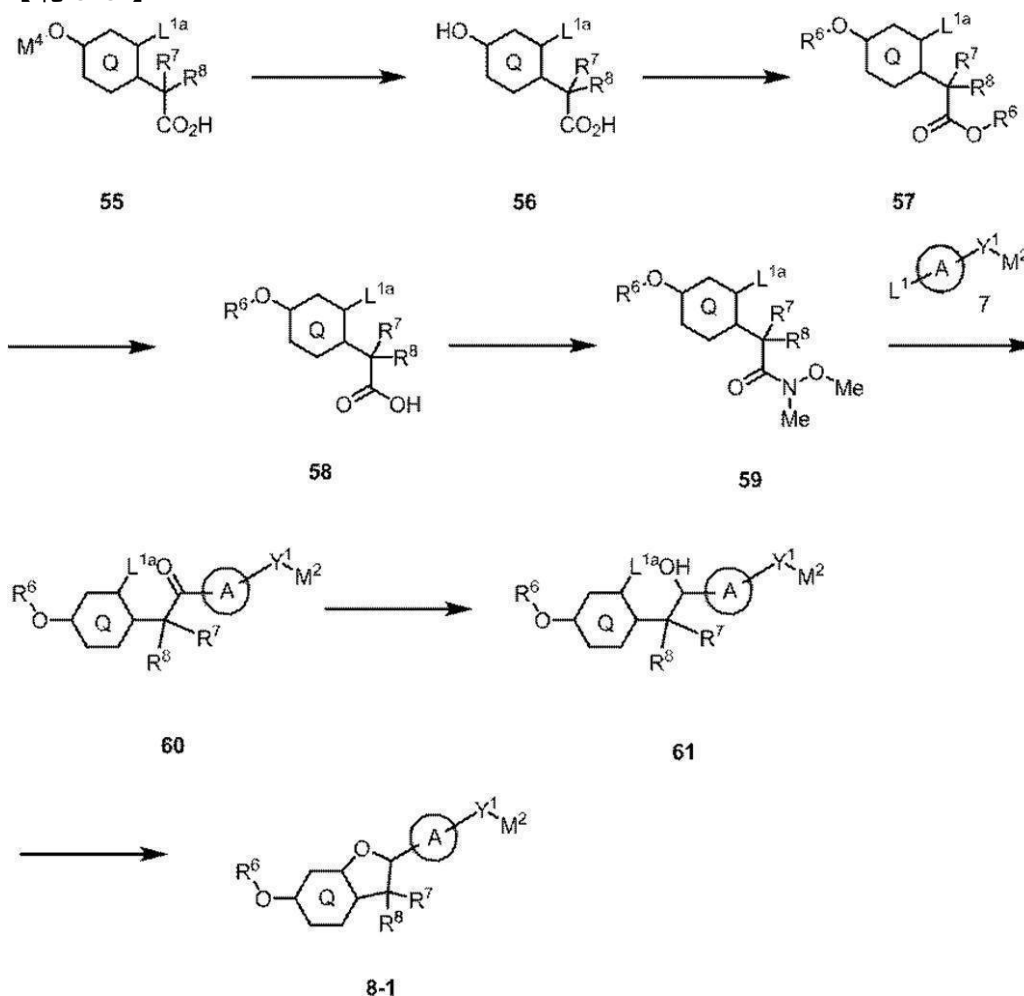
脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【 0 4 0 2 】

< 反応式 18 >

【 0 4 0 3 】

【 化 5 5 】



20

30

40

【 0 4 0 4 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 0 5 】

化合物 (5 6) は、例えば、化合物 (5 5) の脱保護反応によって製造することができる。

50

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0406】

化合物 (57) は、例えば、化合物 (56) のアルキル化反応によって製造することができる。

アルキル化反応としては、下記の「塩基と、R⁶ に対応するアルキルハライドまたはスルホン酸エステルを用いる方法」等が挙げられる。

【0407】

「塩基と、R⁶ に対応するアルキルハライドまたはスルホン酸エステルを用いる方法」としては、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (J. Chem. Soc.) 1530 - 1534 頁、1937 年等に記載の方法、またはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物 (56) と R⁶ に対応するアルキルハライドまたはスルホン酸エステルを塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「R⁶ に対応するアルキルハライド」としては、例えば、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルハライドおよび置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルハライドが挙げられる。「R⁶ に対応するアルキルハライド」の使用量は化合物 (56) に対して、通常 2 ないし 10 当量、好ましくは 2 ないし 5 当量である。

上記「R⁶ に対応するスルホン酸エステル」としては、例えば、スルホン酸の置換されていてもよい C₁ - 6 アルキルエステルおよびスルホン酸の置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキルエステルが挙げられる。「スルホン酸」としては、例えば、メチルスルホン酸、p - メチルフェニルスルホン酸、トリフルオロメチルスルホン酸等が挙げられる。「R⁶ に対応するスルホン酸エステル」の使用量は化合物 (56) に対して、通常 2 ないし 10 当量、好ましくは 2 ないし 5 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリール金属類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (56) に対して、通常 2 ないし 10 当量、好ましくは 2 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも THF、DMF 等が好ましい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 150、好ましくは 0 ないし 100 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0408】

化合物 (58) は、例えば、化合物 (57) の加水分解反応によって製造することができる。

本反応は、化合物 (57) と塩基を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (57) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 1.5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いるのが好ましい。なかでも含水のアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 100 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0409】

化合物(59)は、例えば、化合物(58)とN,O-ジメチルヒドロキシルアミンの amid 化反応によって製造することができる。

上記「amid 化反応」は、反応式14の化合物(40)を製造する方法と同様にして行われる。

【0410】

化合物(60)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(59)と反応させることによって製造することができる。

上記「アルキル金属類」としては、例えば、アルキルリチウム、ハロゲン化アルキルマグネシウム等が挙げられる。「アルキル金属類」の使用量は化合物(7)に対して、通常1当量ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。

反応時間は、通常1分間ないし48時間、好ましくは5分間ないし24時間である。

【0411】

化合物(61)は、例えば、化合物(60)の還元反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(60)と還元剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物(例、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物(例、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム)等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物(60)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、amid 系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、エタノール、メタノール等が好ましい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 150 、好ましくは - 20 ないし 100 である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0412】

化合物(8-1)は、例えば、化合物(61)の閉環反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(61)を塩基および金属触媒存在下不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」、「塩基性塩類」、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(61)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、塩化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(61)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、amid 系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、トルエン等が好ましい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 200 、好ましくは - 20 ないし 150 である。

。

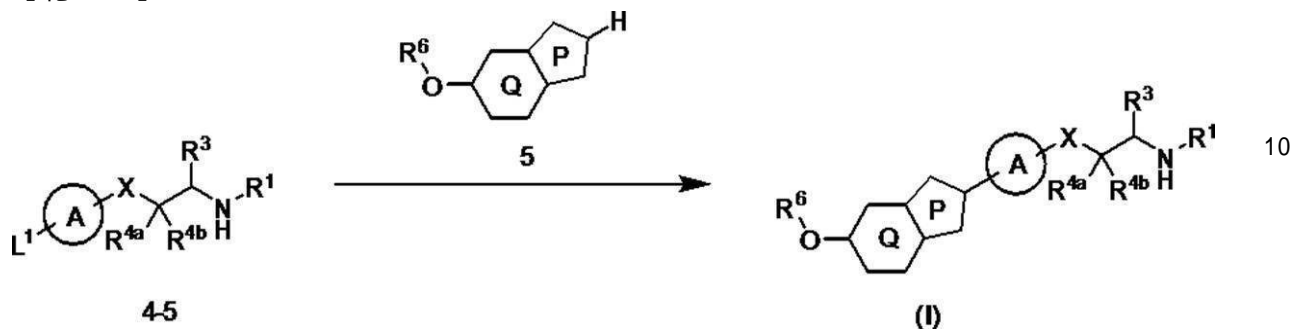
反応時間は、通常 5 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 4 1 3 】

< 反応式 1 9 >

【 0 4 1 4 】

【 化 5 6 】



【 0 4 1 5 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 1 6 】

化合物 (I) は、例えば、化合物 (4 - 5) および化合物 (5) のカップリング反応によって製造することができる。

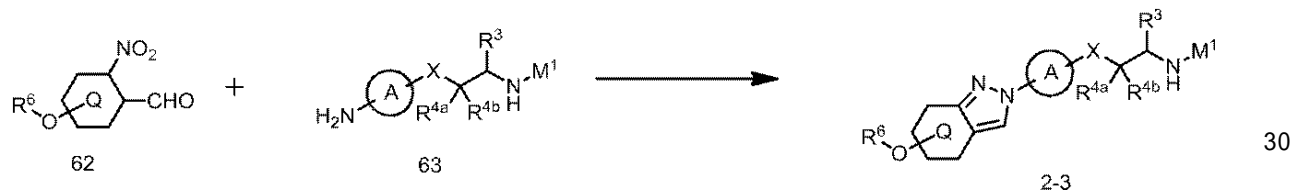
本反応は、反応式 3 の化合物 (4) と化合物 (5) から化合物 (2) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 1 7 】

< 反応式 2 0 >

【 0 4 1 8 】

【 化 5 7 】



【 0 4 1 9 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 2 0 】

化合物 (2 - 3) は、例えば、化合物 (6 2) および化合物 (6 3) を用いた脱水縮合反応に続く閉環反応によって製造することができる。

上記「脱水縮合反応」は、化合物 (6 2) および化合物 (6 3) を脱水剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

化合物 (6 3) の使用量は化合物 (6 2) に対して、通常 0 . 0 1 ないし 5 当量である。

。

上記「脱水剤」としては、例えば、硫酸マグネシウム等が挙げられる。「脱水剤」の使用量は化合物 (6 2) に対して、通常 1 ないし 1 0 0 0 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 7 8 ないし 2 0 0 、好ましくは 5 0 ないし 1 5 0 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 4 2 1 】

上記「閉環反応」は、上記した化合物 (6 2) および化合物 (6 3) の脱水縮合反応で

得られた化合物を活性化剤の存在下で反応させることによって行われる。

上記「活性化剤」としては、例えば、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト等が挙げられる。「活性化剤」の使用量は化合物(62)に対して、通常5当量ないし過剰量である。

反応温度は、通常 - 78 ないし 200、好ましくは 50 ないし 150 である。

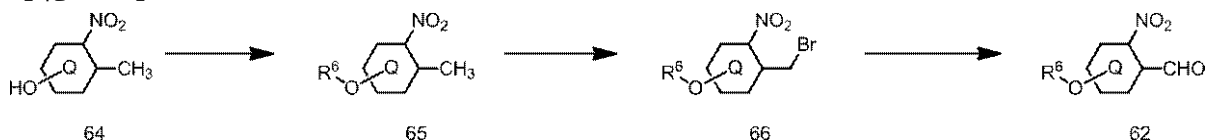
反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0422】

<反応式21>

【0423】

【化58】



【0424】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0425】

化合物(65)は、例えば、化合物(64)のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式1の化合物(I)を製造する方法と同様にして行われる。

【0426】

化合物(66)は、例えば、化合物(65)の臭素化反応によって製造することができる。

上記「臭素化反応」は、化合物(65)を臭素化剤およびラジカル開始剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「臭素化剤」としては、臭素、N-プロモスクシンイミド等が挙げられる。「臭素化剤」の使用量は化合物(65)に対して、通常1ないし10当量である。

上記「ラジカル開始剤」としては、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)等が挙げられる。「ラジカル開始剤」の使用量は化合物(65)に対して、通常0.01ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。なかでもニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 200、好ましくは 50 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0427】

化合物(62)は、例えば、化合物(66)の酸化反応によって製造することができる。

上記「酸化反応」は、化合物(66)を酸化剤および脱水剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

上記「酸化剤」としては、4-メチルモルホリン N-オキシド等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物(66)に対して、通常1ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「脱水剤」としては、モレキュラーシーブス4A等が挙げられる。「脱水剤」の使用量は化合物(66)の重量に対して、通常0.1ないし100倍、好ましくは0.5ないし10倍である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。なかでもニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 78 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

。

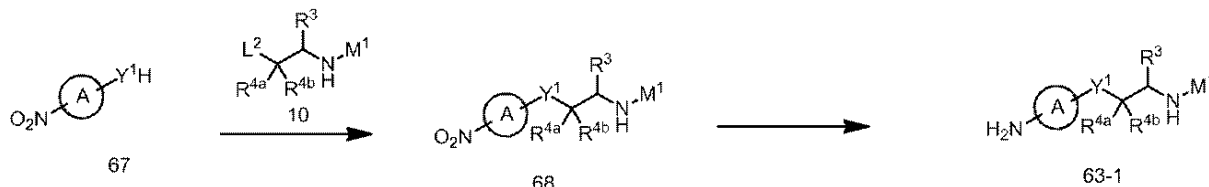
反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0428】

< 反応式 22 >

【0429】

【化59】



10

【0430】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0431】

化合物(68)は、例えば、化合物(67)および化合物(10)のカップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式4の化合物(2-1)を製造する方法と同様にして行われる。

【0432】

化合物(63-1)は、例えば、化合物(68)の水素添加反応によって製造することができる。

20

上記「水素添加反応」は、化合物(68)を金属触媒および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、化合物(68)に対して、触媒量ないし過剰量の有機酸または化合物(68)に対して1当量ないし50当量の塩化水素の存在下反応を行ってもよい。

上記「金属触媒」としては、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、ロジウム-炭素、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(68)に対して、通常0.001ないし1000当量、好ましくは0.01ないし100当量である。

30

。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス等が挙げられる。

上記「有機酸」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 70 ないし 150、好ましくは - 20 ないし 100 である。

。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0.1 時間ないし 40 時間である。

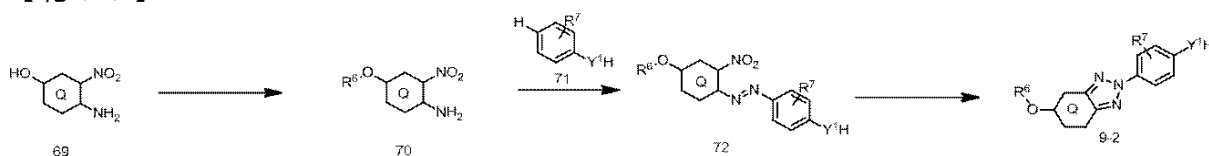
40

【0433】

< 反応式 23 >

【0434】

【化60】



【0435】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

50

【 0 4 3 6 】

化合物 (7 0) は、例えば、化合物 (6 9) のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 3 7 】

化合物 (7 2) は、例えば、化合物 (7 0) および化合物 (7 1) を用いたジアゾカップリング反応によって製造することができる。

上記「ジアゾカップリング反応」は、酸性条件下化合物 (7 0) およびジアゾ化剤の反応により製造することができるジアゾニウム塩と化合物 (7 1) を塩基性条件下で反応させることによって行われる。

10

【 0 4 3 8 】

上記「ジアゾニウム塩」を製造する反応は、塩酸、硫酸等の酸性水溶液中で化合物 (7 0) およびジアゾ化剤を反応させることによって行われる。

上記「ジアゾ化剤」としては、例えば、亜硝酸ナトリウム等が挙げられる。「ジアゾ化剤」の使用量は化合物 (7 0) に対して、通常 1 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 1 ないし 1 0 当量である。

反応温度は、通常 - 7 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 3 0 である。

反応時間は、通常 0 . 1 時間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 0 . 1 時間ないし 4 0 時間である。

【 0 4 3 9 】

20

上記「ジアゾニウム塩」および化合物 (7 1) の反応は、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基性水溶液中で「ジアゾニウム塩」および化合物 (7 1) を反応させることによって行われる。

化合物 (7 1) の使用量は化合物 (7 0) に対して、通常 0 . 5 ないし 1 0 当量、好ましくは 0 . 8 ないし 5 当量である。

反応温度は、通常 - 7 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 5 0 である。

反応時間は、通常 0 . 1 時間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 0 . 1 時間ないし 4 0 時間である。

【 0 4 4 0 】

化合物 (9 - 2) は、例えば、化合物 (7 2) の閉環反応によって製造することができる。

30

上記「閉環反応」は、化合物 (7 2) を活性化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「活性化剤」としては、例えば、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト等が挙げられる。「活性化剤」の使用量は化合物 (7 2) に対して 1 ないし 1 0 0 当量 (過剰量) である。

反応温度は、通常 - 7 8 ないし 2 0 0 、好ましくは 5 0 ないし 1 5 0 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

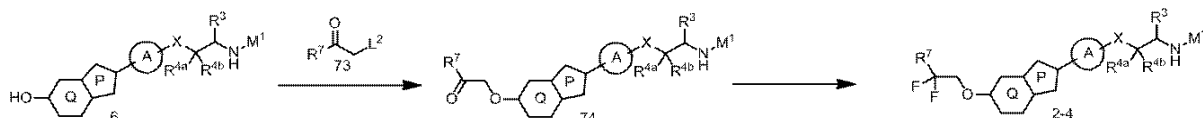
【 0 4 4 1 】

< 反応式 2 4 >

40

【 0 4 4 2 】

【 化 6 1 】



【 0 4 4 3 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 4 4 】

化合物 (7 4) は、例えば、化合物 (6) と化合物 (7 3) のカップリング反応によって製造することができる。

50

本反応は、反応式 4 の化合物 (2 - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 4 5 】

化合物 (2 - 4) は、例えば、化合物 (7 4) のフッ素化反応によって製造することができる。

上記「フッ素化反応」は、化合物 (7 4) をフッ素化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「フッ素化剤」としては、例えば、ジエチルアミノサルファートリフルオリド、ビス (2 - メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド等が挙げられる。「フッ素化剤」の使用量は化合物 (7 4) に対して、通常 3 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 3 ないし 1 0 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。なかでも、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 7 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 1 0 0 である。

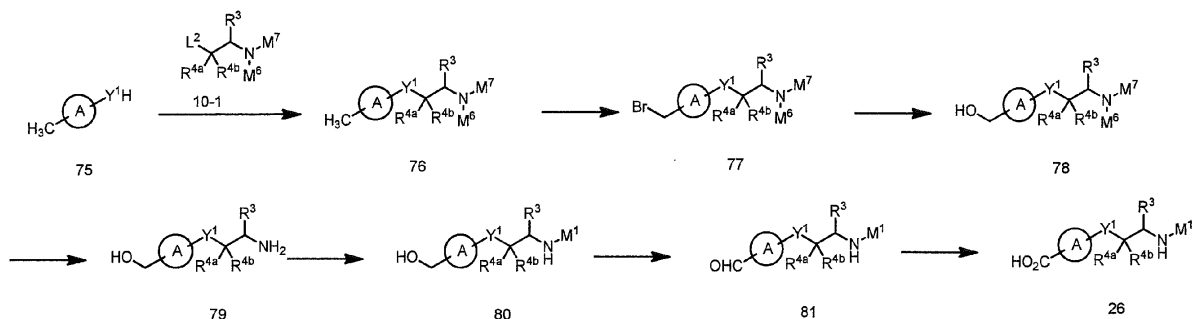
反応時間は、通常 0 . 1 時間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 0 . 1 時間ないし 4 0 時間である。

【 0 4 4 6 】

< 反応式 2 5 >

【 0 4 4 7 】

【 化 6 2 】



【 0 4 4 8 】

(式中、 M^6 および M^7 はいずれも窒素原子の保護基、または、 M^6 が水素原子の場合、 M^7 は窒素原子の保護基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 4 9 】

化合物 (7 6) は、例えば、化合物 (7 5) と化合物 (1 0 - 1) のカップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 4 の化合物 (2 - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 5 0 】

化合物 (7 7) は、例えば、化合物 (7 6) の臭素化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 2 1 の化合物 (6 6) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 5 1 】

化合物 (7 8) は、例えば、化合物 (7 7) の置換反応によって製造することができる。

上記「置換反応」は、化合物 (7 7) を水および不活性溶媒の混合溶媒中で反応させることで行われる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒等が挙げられる。なかでも、N - メチルピロリドンが好ましい。

反応温度は、通常 - 7 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 1 2 0 である。

反応時間は、通常 0.1 時間ないし 100 時間、好ましくは 0.1 時間ないし 40 時間である。

【0452】

化合物(79)は、例えば、化合物(78)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0453】

化合物(80)は、例えば、化合物(79)の保護反応によって製造することができる。保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0454】

化合物(81)は、例えば、化合物(80)の酸化反応によって製造することができる。

上記「酸化反応」は、化合物(80)と酸化剤を不活性溶媒中で反応させることによつて行われる。

上記「酸化剤」としては、例えば、二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート、三酸化クロム、デスマーチン試薬等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物(80)に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 2 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常 -100 ないし 50、好ましくは -78 ないし 30 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

上記「酸化反応」は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 5282-5290 頁、2006 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うこともできる。

【0455】

化合物(26)は、例えば、化合物(81)の酸化反応によって製造することができる。

上記「酸化反応」は、化合物(81)と酸化剤を不活性溶媒中で反応させることによつて行われる。

上記「酸化剤」としては、例えば、リン酸二水素ナトリウム、三酸化クロム等が挙げられる。必要に応じ、2-メチルブタ-2-エン等の添加物を加えてもよい。「酸化剤」の使用量は化合物(81)に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 2 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いるのが好ましい。

反応温度は、通常 -100 ないし 100、好ましくは -78 ないし 50 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0456】

<反応式 26>

【0457】

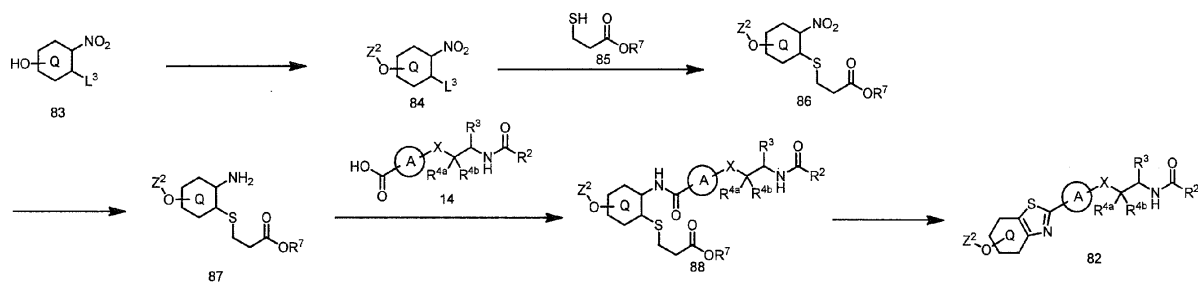
10

20

30

40

【化 6 3】



【 0 4 5 8 】

10

(式中、 Z^2 は R^6 または水酸基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 5 9 】

化合物 (8 4) は、例えば、化合物 (8 3) のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 6 0 】

化合物 (8 4) は、例えば、化合物 (8 3) の保護反応によっても製造することができる。

保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1 9 8 0) に記載の方法等に準じて行うことができる。

20

【 0 4 6 1 】

化合物 (8 6) は、例えば、化合物 (8 4) と化合物 (8 5) の置換反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 4 の化合物 (2 - 1) を製造する方法のうち、「塩基を用いる方法」と同様にして行われる。

【 0 4 6 2 】

化合物 (8 7) は、例えば、化合物 (8 6) の水素添加反応によって製造することができる。

30

【 0 4 6 3 】

上記「水素添加反応」は、化合物 (8 6) を金属および水素源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、触媒量ないし溶媒量の有機酸または化合物 (8 6) に対して 1 当量ないし 5 0 当量の塩化水素の存在下に反応を行ってもよい。

上記「金属」としては、例えば、パラジウム - 炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、水酸化パラジウム、ロジウム - 炭素、酸化白金、白金黒、白金 - パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルト等が挙げられる。「金属」の使用量は化合物 (8 6) に対して、通常 0 . 0 0 1 ないし 1 0 0 0 当量、好ましくは 0 . 0 1 ないし 1 0 0 当量である。

上記「水素源」としては、例えば、水素ガス、ギ酸アンモニウム等が挙げられる。

上記「有機酸」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

40

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 7 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 1 0 0 である。

反応時間は、通常 0 . 1 時間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 0 . 1 時間ないし 4 0 時間である。

【 0 4 6 4 】

上記「水素添加反応」は、化合物 (8 6) を金属および塩酸源の存在下、不活性溶媒中で反応させることによっても行われる。

50

上記「金属」としては、例えば、鉄、亜鉛、スズ等が挙げられる。「金属」の使用量は化合物(86)に対して、通常0.1ないし1000当量、好ましくは1ないし100当量である。

上記「塩酸源」としては、例えば、塩酸、塩化水素ガス、塩化アンモニウム等が挙げられる。「塩酸源」の使用量は化合物(86)に対して、通常1当量ないし過剰量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70 ないし150、好ましくは-20 ないし100 である。

反応時間は、通常0.1時間ないし100時間、好ましくは0.1時間ないし40時間である。

【0465】

化合物(88)は、例えば、化合物(87)と化合物(14)のアミド化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式5の化合物(16)を製造する方法と同様にして行われる。

【0466】

化合物(82)は、例えば、化合物(88)の閉環反応によって製造することができる。

上記「閉環反応」は、化合物(88)を不活性溶媒中で塩基と反応させた後、酸と反応させることによって製造することができる。

上記「塩基」としては、例えば、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(88)に対して、通常2ないし100当量、好ましくは2ないし10当量である。

上記「酸」としては、例えば、「有機酸」等が挙げられる。「酸」の使用量は化合物(88)に対して、通常3ないし1000当量、好ましくは3ないし100当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常-100 ないし150、好ましくは0 ないし100 である。

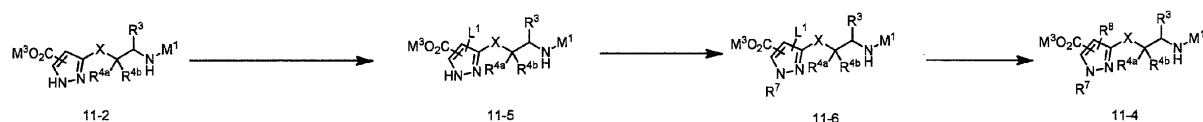
反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0467】

<反応式27>

【0468】

【化64】



【0469】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0470】

化合物(11-5)は、例えば、化合物(11-2)の置換反応によって製造することができる。

上記「置換反応」は、化合物(11-2)を不活性溶媒中でハロゲン化剤と反応させることによって行われる。

上記「ハロゲン化剤」としては、例えば、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は化合物(11-2)に対して、通常2当量ないし20当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香

族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。

反応時間は、通常 1 分間ないし 48 時間、好ましくは 5 分間ないし 24 時間である。

【0471】

化合物(11-6)は、例えば、化合物(11-5)の置換反応によって製造することができる。

本反応は、反応式9の化合物(11-3)を製造する方法と同様に行われる。

【0472】

化合物(11-4)は、例えば、化合物(11-6)のカップリング反応によって製造することができる。

上記「カップリング反応」は、例えば、化合物(11-6)およびR⁸に対応するホウ素化合物を金属触媒、配位子および塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

上記「R⁸に対応するホウ素化合物」としては、例えば、トリメチルボロキシン、フェニルボロン酸等が挙げられる。「R⁸に対応するホウ素化合物」の使用量は化合物(11-6)に対して、通常0.5ないし5当量、好ましくは1ないし3当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、酢酸パラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(11-6)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「配位子」としては、例えば、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物(11-6)に対して、通常0.0001ないし100当量、好ましくは0.001ないし10当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(11-6)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 200 、好ましくは 0 ないし 150 である。

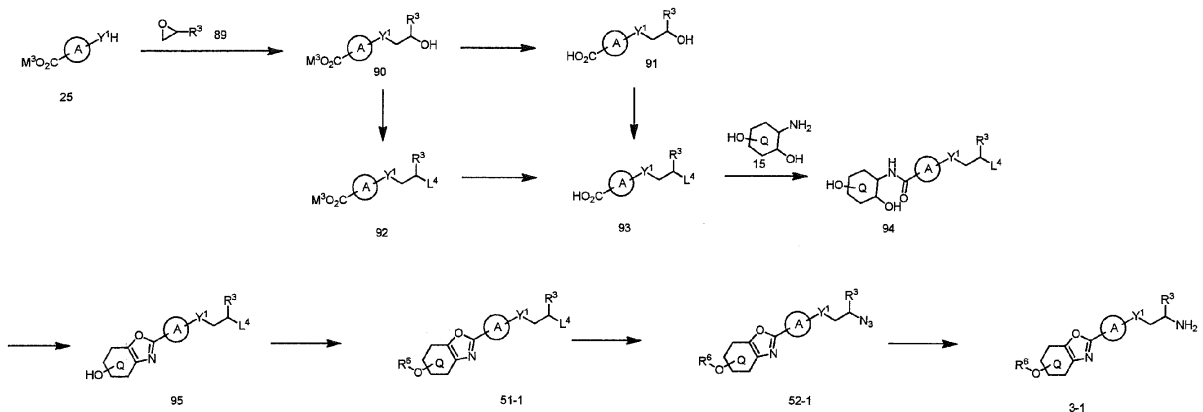
反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0473】

<反応式28>

【0474】

【化65】



【0475】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 7 6 】

化合物 (9 0) は、例えば、化合物 (2 5) と化合物 (8 9) の置換反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 7 7 】

化合物 (9 1) は、例えば、化合物 (9 0) の加水分解反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 5 の化合物 (1 4) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 7 8 】

化合物 (9 2) は、例えば、化合物 (9 0) のスルホニル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 7 9 】

化合物 (9 3) は、例えば、化合物 (9 1) のスルホニル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 0 】

化合物 (9 3) は、例えば、化合物 (9 2) の加水分解反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式 5 の化合物 (1 4) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 1 】

化合物 (9 4) は、例えば、化合物 (9 3) と化合物 (1 5) のアミド化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 5 の化合物 (1 6) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 2 】

化合物 (9 5) は、例えば、化合物 (9 4) の閉環反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 5 の化合物 (1 - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 3 】

化合物 (5 1 - 1) は、例えば、化合物 (9 5) のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 4 】

化合物 (5 2 - 1) は、例えば、化合物 (5 1 - 1) のアジド化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 2) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 5 】

化合物 (3 - 1) は、例えば、化合物 (5 2 - 1) の還元反応によって製造することができる。

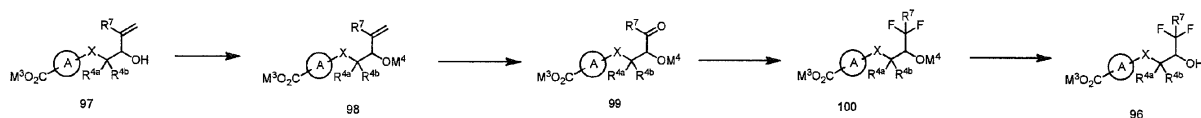
本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 3) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 8 6 】

< 反応式 2 9 >

【 0 4 8 7 】

【 化 6 6 】



【 0 4 8 8 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

10

20

30

40

50

【0489】

化合物(98)は、例えば、化合物(97)の保護反応によって製造することができる。

保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0490】

化合物(99)は、例えば、化合物(98)の酸化開裂またはオゾン酸化によって製造することができる。

本反応は、化合物(98)と酸化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じて、再酸化剤を用いてもよい。

上記「酸化剤」としては、例えば、四酸化オスミウム、過マンガン酸カリウム、オゾン等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物(98)に対して、通常0.001ないし10当量、好ましくは0.01ないし3当量である。

上記「再酸化剤」としては、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム等が挙げられる。「再酸化剤」の使用量は「酸化剤」に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ケトン系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、水または二種以上の溶媒を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-100 ないし200、好ましくは0 ないし150 である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0491】

化合物(100)は、例えば、化合物(99)のフッ素化反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(99)とフッ素化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「フッ素化剤」としては、例えば、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド等が挙げられる。「フッ素化剤」の使用量は化合物(99)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもトルエン、ジクロロメタン等が好ましい。

反応温度は、通常-100 ないし200、好ましくは0 ないし150 である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0492】

化合物(96)は、例えば、化合物(100)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0493】

<反応式30>

【0494】

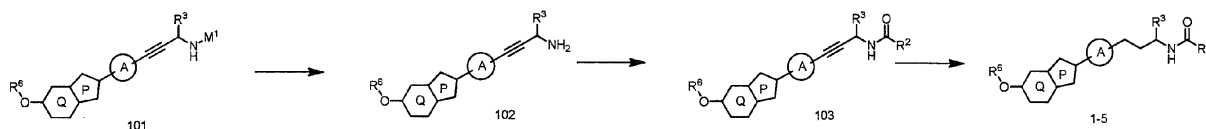
10

20

30

40

【化 6 7】



【 0 4 9 5 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 4 9 6 】

化合物 (1 0 2) は、例えば、化合物 (1 0 1) の脱保護反応によって製造することができる。

10

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1 9 8 0) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【 0 4 9 7 】

化合物 (1 0 3) は、例えば、化合物 (1 0 2) のアシル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 2 の化合物 (I - 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 9 8 】

化合物 (1 - 5) は、例えば、化合物 (1 0 3) の還元反応によって製造することができる。

20

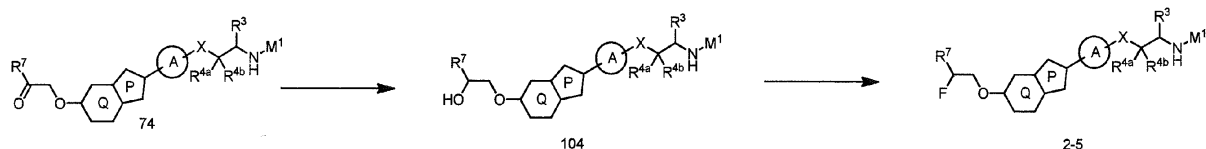
本反応は、反応式 1 5 の化合物 (2 - 2) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 4 9 9 】

< 反応式 3 1 >

【 0 5 0 0 】

【化 6 8】



30

【 0 5 0 1 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 0 2 】

化合物 (1 0 4) は、例えば、化合物 (7 4) の還元反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 0) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 0 3 】

化合物 (2 - 5) は、例えば、化合物 (1 0 4) のフッ素化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 2 4 の化合物 (2 - 4) を製造する方法と同様にして行われる。

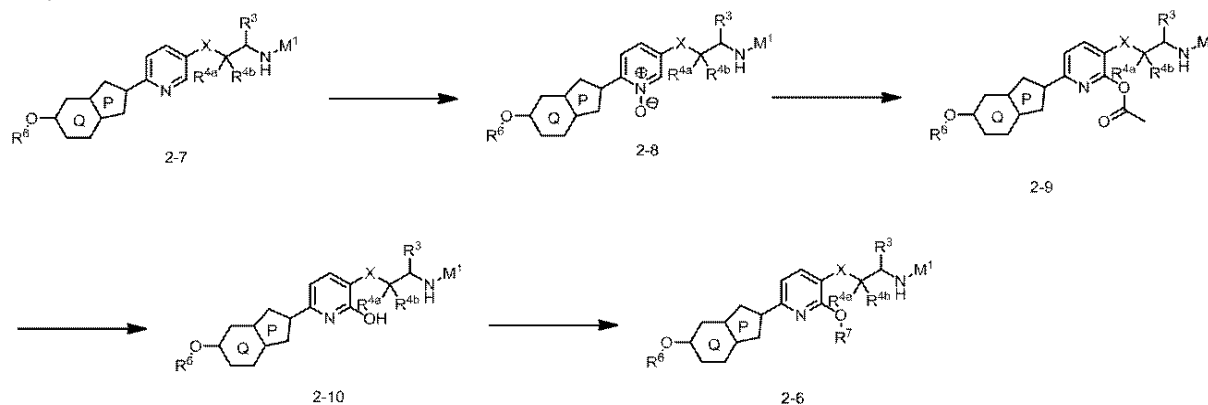
40

【 0 5 0 4 】

< 反応式 3 2 >

【 0 5 0 5 】

【化 6 9】



10

【 0 5 0 6 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 0 7 】

化合物 (2 - 8) は、例えば、化合物 (2 - 7) の酸化反応によって製造することができる。

上記「酸化反応」は、化合物 (2 - 7) を酸化剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。必要に応じ、触媒量ないし過剰量の有機酸の存在下反応を行ってもよい。

20

上記「酸化剤」としては、例えば、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物 (2 - 7) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「有機酸」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。なかでもトルエン、ジクロロメタン等が好ましい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは 0 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【 0 5 0 8 】

化合物 (2 - 9) は、例えば、化合物 (2 - 8) の転位反応によって製造することができる。

30

上記「転位反応」は、例えば、化合物 (2 - 8) および無水酢酸を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。無水酢酸の使用量は化合物 (2 - 8) に対して、通常 1 当量ないし過剰量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは 0 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【 0 5 0 9 】

化合物 (2 - 10) は、例えば、化合物 (2 - 9) の加水分解反応によって製造することができる。

40

本反応は、反応式 5 の化合物 (14) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 1 0 】

化合物 (2 - 6) は、例えば、化合物 (2 - 10) のアルキル化反応によって製造することができる。

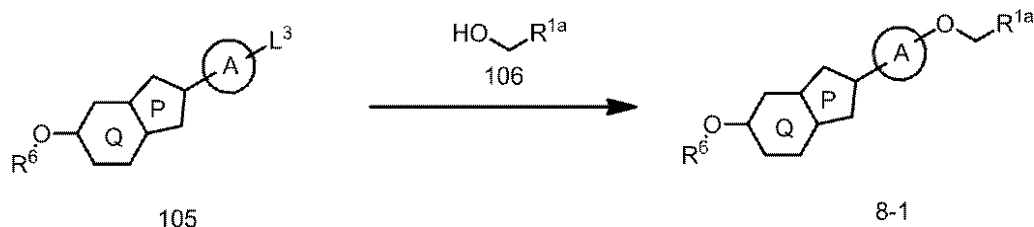
本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 1 1 】

< 反応式 33 >

【 0 5 1 2 】

【化 7 0】



【 0 5 1 3 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 1 4 】

化合物(8-1)は、例えば、化合物(105)および化合物(106)のカップリング反応によって製造することができる。

上記「カップリング反応」は、化合物(105)および化合物(106)を金属触媒、配位子および塩基存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

化合物(106)の使用量は化合物(105)に対して、通常0.5ないし100当量、好ましくは0.8ないし20当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、ヨウ化銅(I)等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(105)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「配位子」としては、例えば、(1R,2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、1,10-フェナントロリン、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物(105)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」等が挙げられる。なかでも、リン酸三カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。「塩基」の使用量は化合物(105)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常-20ないし200、好ましくは0ないし150である。

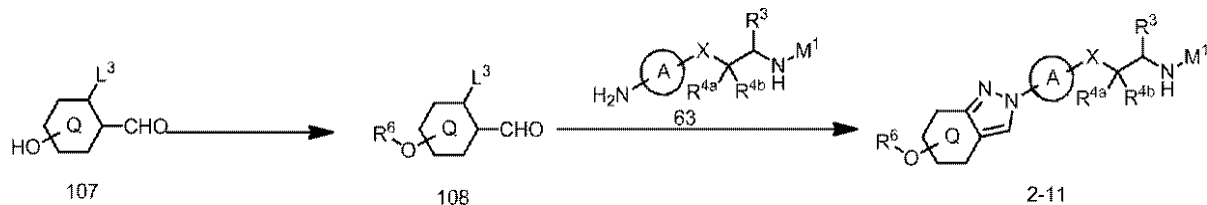
反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【 0 5 1 5 】

<反応式 3 4>

【 0 5 1 6 】

【化 7 1】



【 0 5 1 7 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 1 8 】

化合物(108)は、例えば、化合物(107)のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式1の化合物(I)を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 1 9 】

化合物(2-11)は、例えば、化合物(108)および化合物(63)を用いた脱水縮合反応に続く縮合ピラゾール環形成反応によって製造することができる。

上記「脱水縮合反応」は、化合物(108)および化合物(63)を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じて脱水剤を用いてもよい。化合物(63)の使用量は化合物(108)に対して、通常1ないし5当量である。

上記「脱水剤」としては、例えば、硫酸マグネシウム等が挙げられる。「脱水剤」の使用量は化合物(108)に対して、通常1ないし1000当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 78 ないし 200、好ましくは 50 ないし 150 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0520】

上記「縮合ピラゾール環形成反応」は、上記した化合物(108)および化合物(63)の脱水縮合反応で得られた化合物およびアジド化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アジド化剤」としては、例えば、アジ化ナトリウム等が挙げられる。「アジド化剤」の使用量は化合物(108)に対して、通常1当量ないし過剰量である。

反応温度は、通常 - 78 ないし 200、好ましくは 50 ないし 150 である。

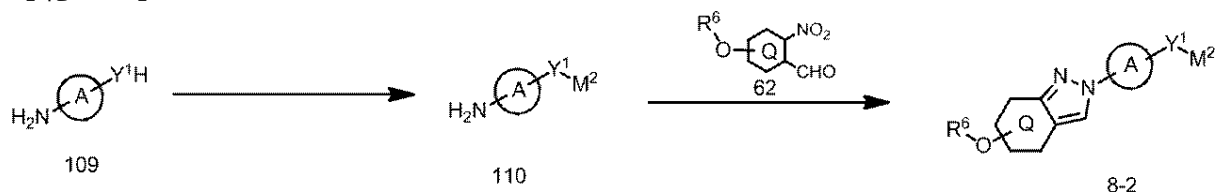
反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0521】

<反応式35>

【0522】

【化72】



【0523】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0524】

化合物(110)は、例えば、化合物(109)の保護反応によって製造することができる。

保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0525】

化合物(8-2)は、例えば、化合物(110)および化合物(62)を用いた脱水縮合反応に続く閉環反応によって製造することができる。

本反応は、反応式20の化合物(2-3)を製造する方法と同様にして行われる。

【0526】

<反応式36>

【0527】

【化 7 3】



【 0 5 2 8 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 2 9 】

化合物 (8 - 3) は、例えば、化合物 (8) の置換反応によって製造することができる。

10

【 0 5 3 0 】

上記「置換反応」は、化合物 (8) を不活性溶媒中でアルキル金属類、金属アミド類等によって水素原子を金属原子に変換した後に、例えば、ハロゲン化剤、 R^7 に対応するハロゲン化物と反応させることによって行われる。

上記「アルキル金属類」としては、例えば、アルキルリチウム、ハロゲン化アルキルマグネシウム等が挙げられる。「アルキル金属類」の使用量は化合物 (8) に対して、通常 1 当量ないし 10 当量である。

上記「金属アミド類」としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。「金属アミド類」の使用量は化合物 (8) に対して、通常 1 当量ないし 10 当量である。

20

上記「ハロゲン化剤」としては、例えば、N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は化合物 (8) に対して、通常 2 当量ないし 10 当量である。

上記「 R^7 に対応するハロゲン化物」としては、例えば、置換されていてもよいアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルハライド、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルハライド、置換されていてもよいアラルキルハライドである。「 R^7 に対応するハロゲン化物」の使用量は化合物 (8) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

30

上記「不活性溶媒」としては、例えば、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。

反応時間は、通常 1 分間ないし 48 時間、好ましくは 5 分間ないし 24 時間である。

【 0 5 3 1 】

上記「置換反応」は、化合物 (8) を不活性溶媒中でハロゲン化剤と反応させることによって行われる。必要に応じ、ラジカル開始剤を用いてもよい。

上記「ハロゲン化剤」としては、例えば、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が挙げられる。「ハロゲン化剤」の使用量は化合物 (8) に対して、通常 2 当量ないし 20 当量である。

40

上記「ラジカル開始剤」としては、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)等が挙げられる。「ラジカル開始剤」の使用量は化合物 (8) に対して、通常 0.01 ないし 10 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 200 、好ましくは - 100 ないし 100 である。

50

ある。

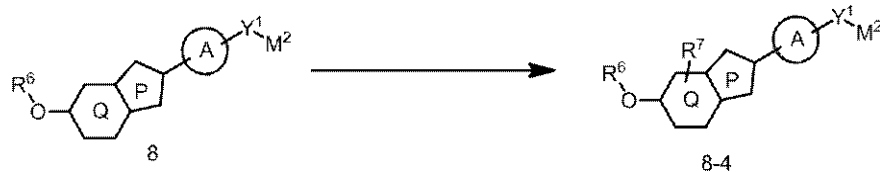
反応時間は、通常 1 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 5 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 5 3 2 】

< 反応式 3 7 >

【 0 5 3 3 】

【 化 7 4 】



10

【 0 5 3 4 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 3 5 】

化合物 (8 - 4) は、例えば、化合物 (8) の置換反応によって製造することができる。

。

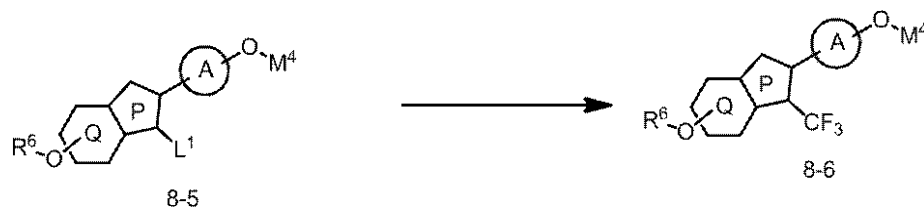
本反応は、反応式 3 6 の化合物 (8 - 3) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 3 6 】

< 反応式 3 8 >

【 0 5 3 7 】

【 化 7 5 】



20

【 0 5 3 8 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 3 9 】

化合物 (8 - 6) は、例えば、化合物 (8 - 5) のトリフルオロメチル化反応によって製造することができる。

上記「トリフルオロメチル化反応」は、化合物 (8 - 5) およびトリフルオロメチル化剤を金属触媒存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

上記「トリフルオロメチル化剤」としては、メチル ジフルオロ(フルオロスルホニル)アセタート等が挙げられる。「トリフルオロメチル化剤」の使用量は化合物 (8 - 5) に対して、通常 0 . 5 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 1 ないし 2 0 当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、ヨウ化銅 (I) 等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物 (8 - 5) に対して、通常 0 . 0 0 1 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 0 . 0 1 ないし 1 0 当量である。

30

40

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 2 0 ないし 2 0 0 、好ましくは 0 ないし 1 5 0 である。

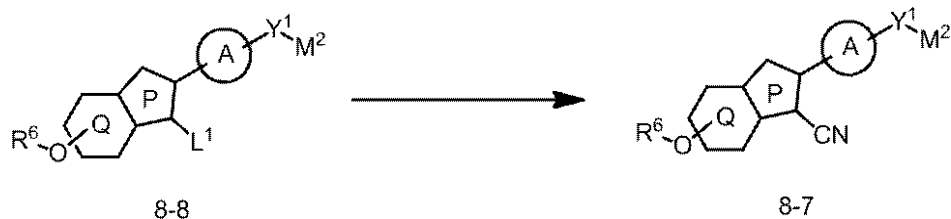
反応時間は、通常 5 分間ないし 4 0 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 5 4 0 】

< 反応式 3 9 >

【 0 5 4 1 】

【化 7 6】



【 0 5 4 2 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 4 3 】

化合物(8-7)は、例えば、化合物(8-8)のシアノ化反応によって製造することができる。

上記「シアノ化反応」は、化合物(8-8)およびシアノ化剤を金属触媒および配位子の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じて、添加物として触媒量ないし過剰量の亜鉛を用いてもよい。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

上記「シアノ化剤」としては、例えば、シアン化亜鉛等が挙げられる。「シアノ化剤」の使用量は化合物(8-8)に対して、通常0.5ないし100当量、好ましくは1ないし20当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物(8-8)に対して、通常0.001ないし100当量、好ましくは0.01ないし10当量である。

上記「配位子」としては、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物(8-8)に対して、通常0.0001ないし100当量、好ましくは0.001ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

反応温度は、通常-20ないし200、好ましくは0ないし150である。

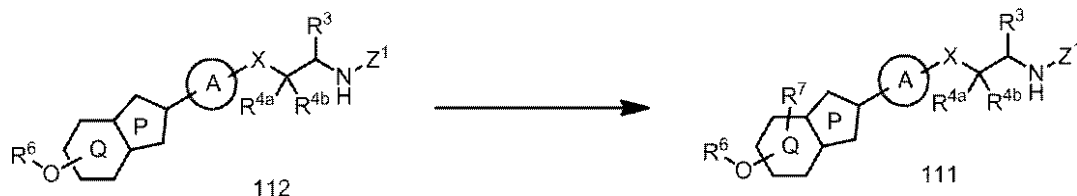
反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【 0 5 4 4 】

<反応式 4 0>

【 0 5 4 5 】

【化 7 7】



【 0 5 4 6 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 4 7 】

化合物(111)は、例えば、化合物(112)の置換反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 3 6 の化合物(8-3)を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 4 8 】

<反応式 4 1>

【 0 5 4 9 】

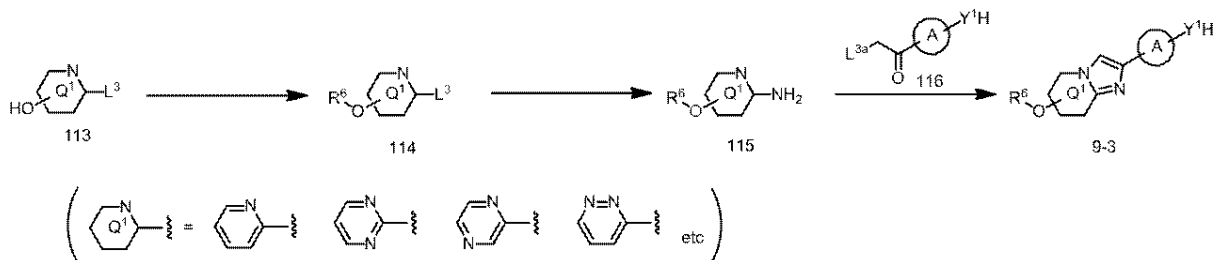
10

20

30

40

【化 7 8】



【 0 5 5 0 】

(式中、 Q^1 は上記反応式中に示した環等の 6 員環複素環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

10

【 0 5 5 1 】

化合物 (1 1 4) は、例えば、化合物 (1 1 3) のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 5 2 】

化合物 (1 1 5) は、例えば、化合物 (1 1 4) のアミノ化反応によって製造することができる。

上記「アミノ化反応」は、化合物 (1 1 4) およびアミノ化剤を、金属触媒、配位子、および塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。本反応は、不活性ガス雰囲気下において行われるのが好ましい。

20

上記「アミノ化剤」としては、例えば、1,1-ジフェニルメタンイミン、アンモニア等が挙げられる。「アミノ化剤」の使用量は化合物 (1 1 4) に対して、通常 0 . 5 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 1 ないし 1 0 当量である。

上記「金属触媒」としては、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)、酢酸パラジウム (II)、ヨウ化銅 (I) 等が挙げられる。「金属触媒」の使用量は化合物 (1 1 4) に対して、通常 0 . 0 0 1 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 0 . 0 1 ないし 1 0 当量である。

上記「配位子」としては、例えば、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、ブチルジ-(1-アダマンチル)ホスフィン、(1R,2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、1,10-フェナントロリン、トリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が挙げられる。「配位子」の使用量は化合物 (1 1 4) に対して、通常 0 . 0 0 1 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 0 . 0 1 ないし 1 0 当量である。

30

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」、「金属アルコキシド類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (1 1 4) に対して、通常 1 ないし 1 0 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アミド系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。

上記「不活性ガス」としては、例えば、アルゴンガス、窒素ガス等が挙げられる。

40

反応温度は、通常 - 2 0 ないし 2 0 0 、好ましくは 0 ないし 1 5 0 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 4 0 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 5 5 3 】

化合物 (9 - 3) は、例えば、化合物 (1 1 5) および化合物 (1 1 6) を用いた縮合イミダゾール環形成反応によって製造することができる。

上記「縮合イミダゾール環形成反応」は、化合物 (1 1 5) および化合物 (1 1 6) を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

化合物 (1 1 6) の使用量は化合物 (1 1 5) に対して、通常 0 . 5 ないし 1 0 0 当量、好ましくは 0 . 8 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化

50

炭化水素系溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 20 ないし 200 、好ましくは 0 ないし 150 である。

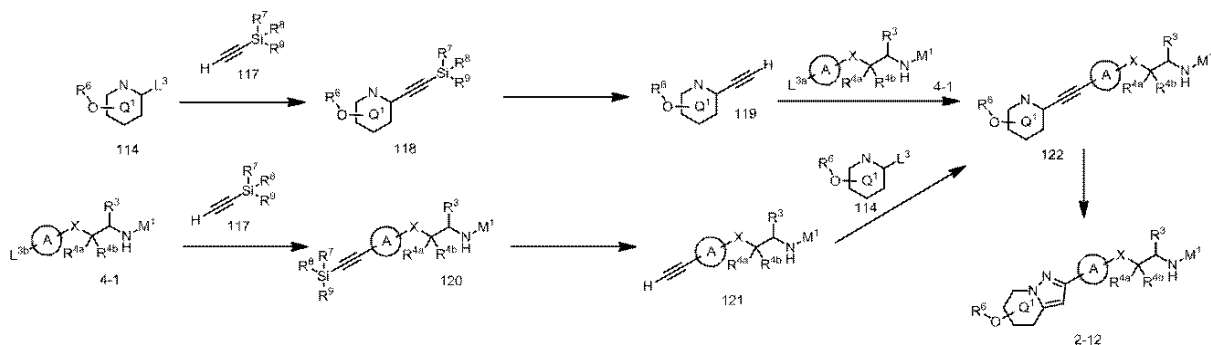
反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0554】

< 反応式 42 >

【0555】

【化79】



10

【0556】

(式中、 L^3 はハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【0557】

化合物(118)は、例えば、化合物(114)と化合物(117)の菌頭カップリング反応によって製造することができる。

20

本反応は、反応式15の化合物(42)を製造する方法と同様に行われる。

【0558】

化合物(119)は、例えば、化合物(118)の脱シリル化反応によって製造することができる。

脱シリル化反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0559】

30

化合物(120)は、例えば、化合物(4-1)と化合物(117)の菌頭カップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式15の化合物(42)を製造する方法と同様に行われる。

【0560】

化合物(121)は、例えば、化合物(120)の脱シリル化反応によって製造することができる。

脱シリル化反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

40

【0561】

化合物(122)は、例えば、化合物(119)と化合物(4-1)の菌頭カップリング反応によって製造することができる。

本反応は、反応式15の化合物(42)を製造する方法と同様に行われる。

【0562】

化合物(122)は、例えば、化合物(121)と化合物(114)の菌頭カップリング反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式15の化合物(42)を製造する方法と同様に行われる。

【0563】

化合物(2-12)は、例えば、化合物(122)のアミノ化反応に続く閉環反応によ

50

って製造することができる。

上記「アミノ化反応に続く閉環反応」は、化合物(122)およびアミノ化剤を、不活性溶媒中で反応させた後、塩基と反応させることによって行われる。

上記「アミノ化剤」としては、例えば、2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン、(アミノオキシ)(ヒドロキシ)スルファン ジオキシド等が挙げられる。「アミノ化剤」の使用量は化合物(122)に対して、通常0.5ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(122)に対して、通常1ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-20ないし200、好ましくは0ないし150である。

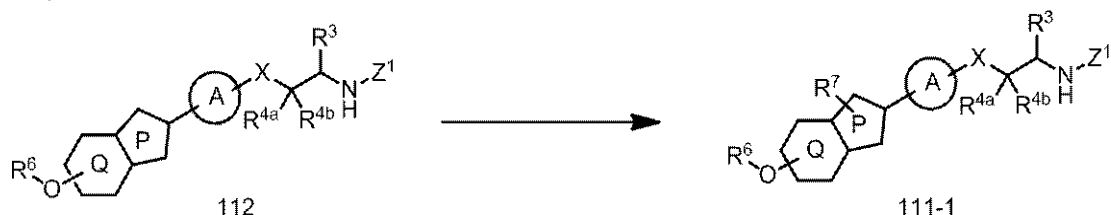
反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0564】

<反応式43>

【0565】

【化80】



【0566】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0567】

化合物(111-1)は、例えば、化合物(112)の置換反応によって製造することができる。

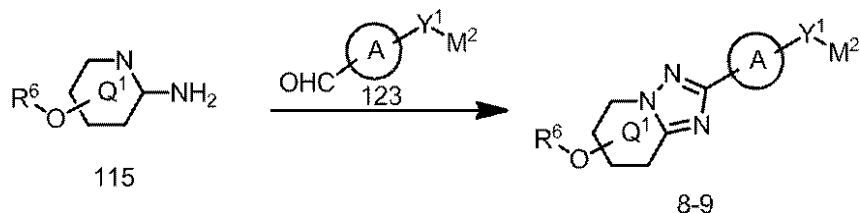
本反応は、反応式36の化合物(8-3)を製造する方法と同様にして行われる。

【0568】

<反応式44>

【0569】

【化81】



【0570】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0571】

化合物(8-9)は、例えば、化合物(115)のアミノ化反応、続く化合物(123)との脱水縮合反応および閉環反応によって製造することができる。

【0572】

上記「アミノ化反応」は、化合物(115)およびアミノ化剤を、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アミノ化剤」としては、例えば、2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-ト

10

20

30

40

50

リメチルベンゼン、(アミノオキシ)(ヒドロキシ)スルファン ジオキシド等が挙げられる。「アミノ化剤」の使用量は化合物(115)に対して、通常0.5ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-20ないし200、好ましくは0ないし150である。

反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0573】

上記「脱水縮合反応および閉環反応」は、例えば、上記「アミノ化反応」で得られた化合物および化合物(123)を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

化合物(123)の使用量は化合物(115)に対して、通常0.5ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性塩類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(115)に対して、通常1ないし100当量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-20ないし200、好ましくは0ないし150である。

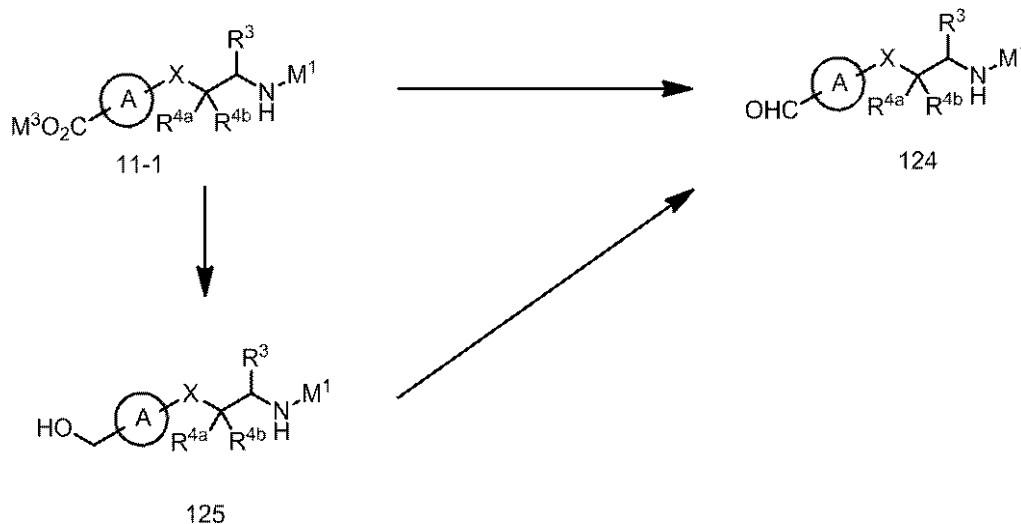
反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0574】

<反応式45>

【0575】

【化82】



【0576】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0577】

化合物(125)は、例えば、化合物(11-1)の還元反応によって製造することができる。

本反応では、化合物(11-1)を還元剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物(例、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物(例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム

、水素化アルミニウムナトリウム)等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物(11-1)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70~150、好ましくは-20~100である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

【0578】

化合物(124)は、例えば、化合物(11-1)の還元反応によって製造することができる。

還元反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 3434-3442頁、2000年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(11-1)と還元剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物(例、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物(例、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム)等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物(11-1)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70~150、好ましくは-20~100である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

【0579】

化合物(124)は、例えば、化合物(125)の酸化反応によっても製造することができる。

酸化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 5282-5290頁、2006年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(125)と酸化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「酸化剤」としては、例えば、二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート、三酸化クロム、デスマーチン試薬等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物(125)に対して、通常1ないし5当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもハロゲン化炭化水素系溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常-100ないし50、好ましくは-78ないし30である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0580】

<反応式46>

【0581】

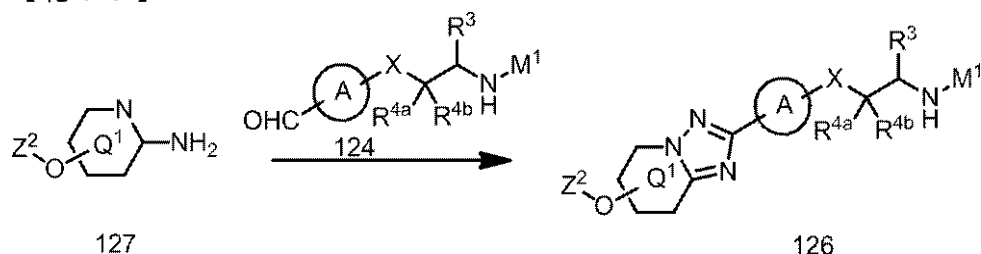
10

20

30

40

【化 8 3】



【 0 5 8 2 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

10

【 0 5 8 3 】

化合物 (1 2 6) は、例えば、化合物 (1 2 7) のアミノ化反応、続く化合物 (1 2 4) との脱水縮合反応および閉環反応によって製造することができる。

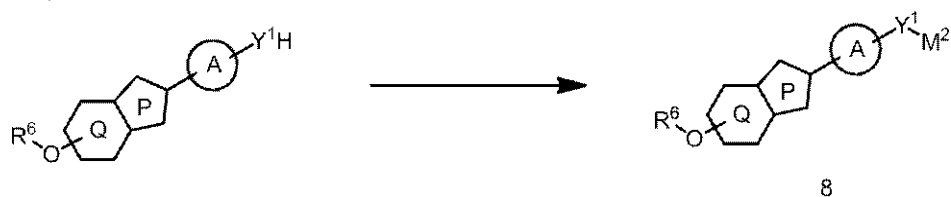
本反応は、反応式 4 5 の化合物 (8 - 9) を製造する方法と同様に行われる。

【 0 5 8 4 】

< 反応式 4 7 >

【 0 5 8 5 】

【化 8 4】



20

【 0 5 8 6 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 8 7 】

化合物 (8) は、例えば、化合物 (9) の保護反応によって製造することができる。

保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1 9 8 0) に記載の方法等に準じて行うことができる。

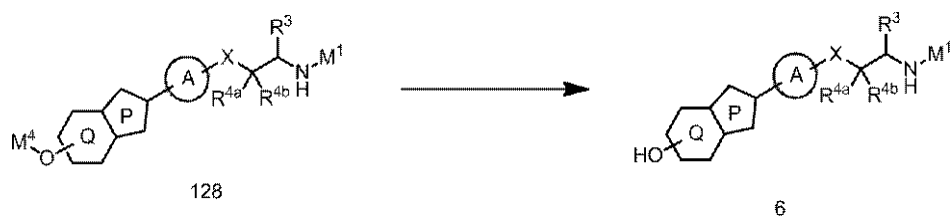
30

【 0 5 8 8 】

< 反応式 4 8 >

【 0 5 8 9 】

【化 8 5】



40

【 0 5 9 0 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 9 1 】

化合物 (6) は、例えば、化合物 (1 2 8) の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1 9 8 0) に記載の方

50

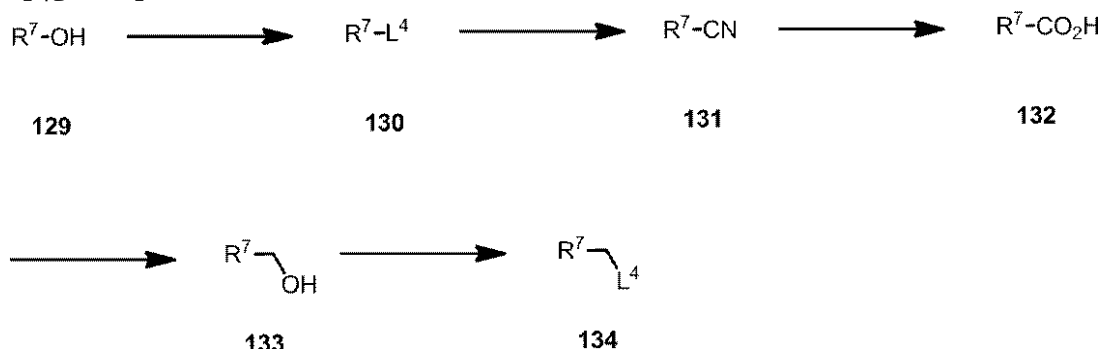
法等に準じて行うことができる。

【 0 5 9 2 】

< 反応式 4 9 >

【 0 5 9 3 】

【 化 8 6 】



【 0 5 9 4 】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【 0 5 9 5 】

化合物 (1 3 0) は、例えば、化合物 (1 2 9) のスルホニル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 5 9 6 】

化合物 (1 3 1) は、例えば、化合物 (1 3 0) のシアノ化反応によって製造することができる。

上記「シアノ化反応」は、例えば、化合物 (1 3 0) およびシアノ化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じて、触媒量ないし過剰量の塩基を用いて見もよい。

上記「シアノ化剤」としては、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等が挙げられる。「シアノ化剤」の使用量は化合物 (1 3 0) に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量である。

上記「塩基」としては、例えば、「塩基性アミン類」、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 1 0 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 7 8 ないし 1 2 0 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

【 0 5 9 7 】

化合物 (1 3 2) は、例えば、化合物 (1 3 1) の加水分解反応によって製造することができる。

【 0 5 9 8 】

本反応は、化合物 (1 3 1) と塩基を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、例えば、「無機塩基類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 (1 3 1) に対して、通常 1 ないし 1 0 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いるのが好ましい。なかでも含水のアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 7 8 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 1 0 0 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である

10

20

30

40

50

【 0 5 9 9 】

本反応は、化合物 (1 3 1) と酸を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「酸」としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられる。「酸」の使用量は化合物 (1 3 1) に対して、通常 1 当量ないし過剰量、好ましくは 1 ないし 1 0 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、水と適宜の割合で混合して用いるのが好ましい。なかでも含水のアルコール系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 7 8 ないし 1 5 0 、好ましくは - 2 0 ないし 1 0 0 である

10

反応時間は、通常 5 分間ないし 1 0 0 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である

【 0 6 0 0 】

化合物 (1 3 3) は、例えば、化合物 (1 3 2) の還元反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 4 5 の化合物 (1 2 5) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 6 0 1 】

化合物 (1 3 4) は、例えば、化合物 (1 3 3) のスルホニル化反応によって製造することができる。

20

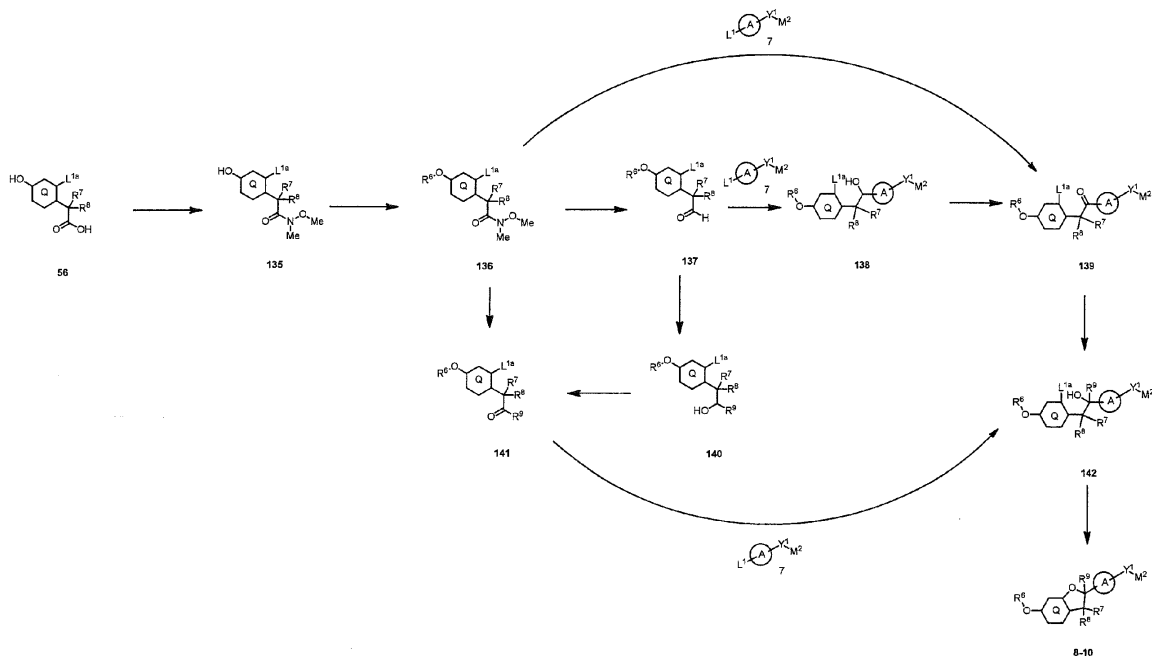
本反応は、反応式 1 7 の化合物 (5 1) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 6 0 2 】

< 反応式 5 0 >

【 0 6 0 3 】

【 化 8 7 】



【 0 6 0 4 】

(式中、R⁹ は置換基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【 0 6 0 5 】

化合物 (1 3 5) は、例えば、化合物 (5 6) と N , O - ジメチルヒドロキシルアミンのアミド化反応によって製造することができる。

上記「アミド化反応」は、反応式 1 4 の化合物 (4 0) を製造する方法と同様にして行われる。

【 0 6 0 6 】

50

化合物(136)は、例えば、化合物(135)のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式1の化合物(I)を製造する方法と同様に行われる。

【0607】

化合物(137)は、例えば、化合物(136)の還元反応によって製造することができる。

上記「還元反応」は、化合物(136)と還元剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物(例、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物(例、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム)等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物(136)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、アミド系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常-70~150、好ましくは-20~100である。

反応時間は、通常0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

【0608】

化合物(138)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(137)と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(60)を製造する方法と同様に行われる。

【0609】

化合物(139)は、例えば、化合物(138)の酸化反応によって製造することができる。

酸化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.) 5282-5290頁、2006年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(138)と酸化剤を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「酸化剤」としては、例えば、二酸化マンガン、テトラプロピルアンモニウムペルルテナート、三酸化クロム、デスマーチン試薬等が挙げられる。「酸化剤」の使用量は化合物(138)に対して、通常1ないし5当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもハロゲン化炭化水素系溶媒等が好ましい。

反応温度は、通常-100ないし50、好ましくは-78ないし30である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0610】

化合物(139)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(136)と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(60)を製造する方法と同様に行われる。

【0611】

化合物(140)は、例えば、化合物(137)とR⁹に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

上記「R⁹に対応する有機金属試薬」としては、例えば、有機グリニャール試薬(例、メチルマグネシウムブロミド、メチルマグネシウムクロリド)、有機リチウム試薬(例、

10

20

30

40

50

メチルリチウム)等が挙げられる。「R⁹に対応する有機金属試薬」の使用量は化合物(137)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF等が好ましい。

反応温度は、通常-78 ないし150、好ましくは-20 ないし100 である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0612】

化合物(140)は、例えば、化合物(137)のペルフルオロアルキル化反応によっても製造することができる。

本反応は、化合物(137)とペルフルオロアルキル化剤を、フッ化物存在下不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じて、上記反応終了後、脱シリル化反応が行われる。

上記「ペルフルオロアルキル化剤」としては、例えば、トリメチル(ペルフルオロアルキル)シラン(例、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン)等が挙げられる。「ペルフルオロアルキル化剤」の使用量は化合物(137)に対して、通常1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「フッ化物」としては、例えば、フッ化テトラアルキルアンモニウム(例、フッ化テトラブチルアンモニウム)、金属フッ化物(例、フッ化カリウム)等が挙げられる。「フッ化物」の使用量は化合物(137)に対して、通常触媒量ないし20当量、好ましくは0.1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF等が好ましい。

反応温度は、通常-78 ないし150、好ましくは-20 ないし100 である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

上記「脱シリル化反応」は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0613】

化合物(141)は、例えば、化合物(136)とR⁹に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式14の化合物(4-3)を製造する方法と同様にして行われる。

【0614】

化合物(141)は、例えば、化合物(140)の酸化反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(139)を製造する方法のうち、「酸化反応」による方法と同様にして行われる。

【0615】

化合物(142)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(141)と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(60)を製造する方法と同様にして行われる。

【0616】

化合物(142)は、例えば、化合物(139)とR⁹に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(140)を製造する方法のうち、「有機金属試薬」を

10

20

30

40

50

用いる方法と同様にして行われる。

【0617】

化合物(142)は、例えば、化合物(139)のペルフルオロアルキル化反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(140)を製造する方法のうち、「ペルフルオロアルキル化剤」を用いる方法と同様にして行われる。

【0618】

化合物(8-10)は、例えば、化合物(142)の閉環反応によって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(8-1)を製造する方法と同様にして行われる。

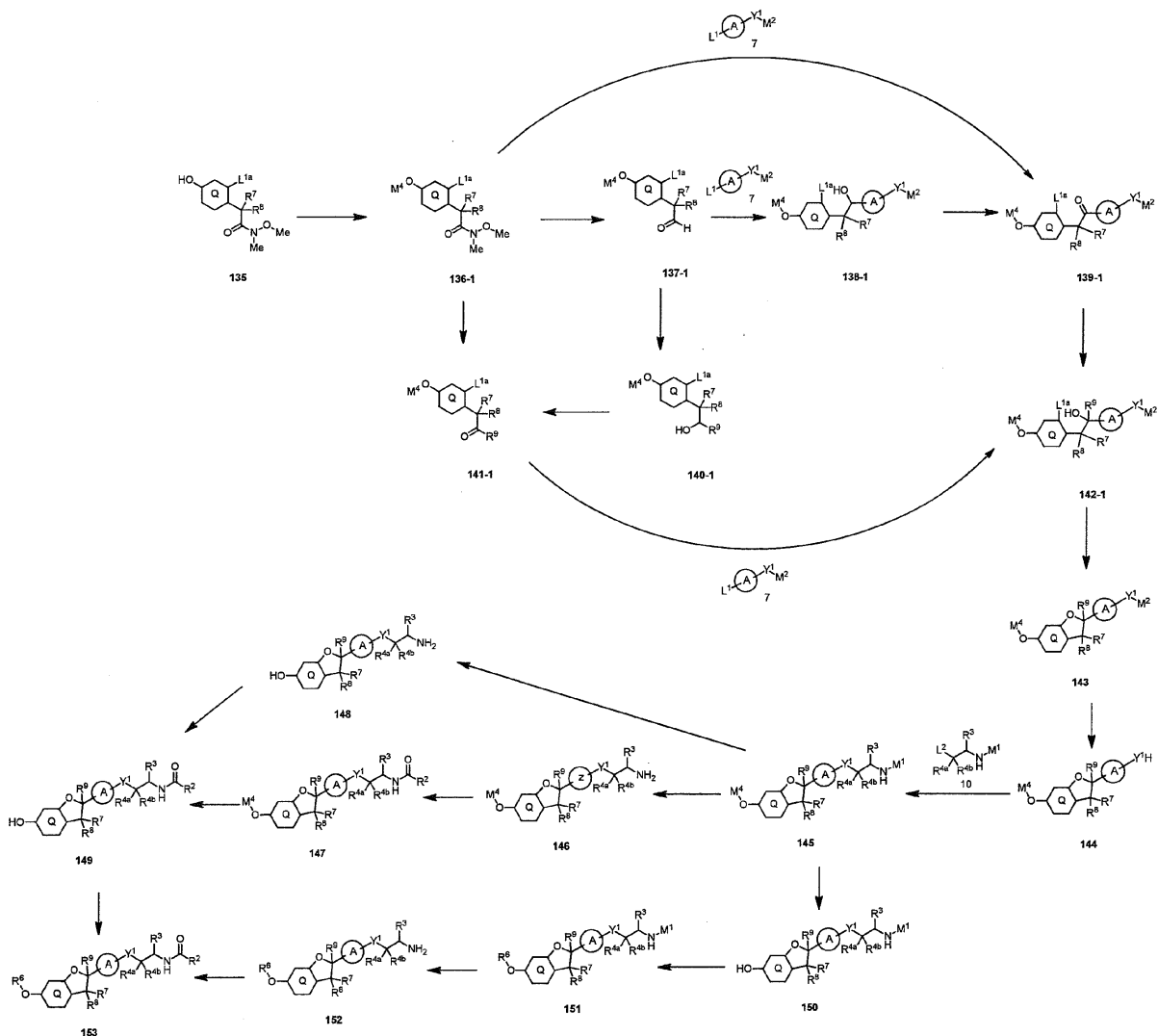
10

【0619】

<反応式51>

【0620】

【化88】



20

30

40

【0621】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

【0622】

化合物(136-1)は、例えば、化合物(135)の保護反応によって製造することができる。

保護反応は、自公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法

50

等に従って行うことができる。

【0623】

化合物(137-1)は、例えば、化合物(136-1)の還元反応によって製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(137)を製造する方法と同様に行われる。

【0624】

化合物(138-1)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(137-1)と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(60)を製造する方法と同様に行われる。

10

【0625】

化合物(139-1)は、例えば、化合物(138-1)の酸化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(139)を製造する方法のうち、「酸化反応」による方法と同様に行われる。

【0626】

化合物(139-1)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(136-1)と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(60)を製造する方法と同様に行われる。

20

【0627】

化合物(140-1)は、例えば、化合物(137-1)とR⁹に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(140)を製造する方法のうち、「有機金属試薬」を用いる方法と同様に行われる。

【0628】

化合物(140-1)は、例えば、化合物(137-1)のペルフルオロアルキル化反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(140)を製造する方法のうち、「ペルフルオロアルキル化剤」を用いる方法と同様に行われる。

30

【0629】

化合物(141-1)は、例えば、化合物(136-1)とR⁹に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式14の化合物(4-3)を製造する方法と同様に行われる。

【0630】

化合物(141-1)は、例えば、化合物(140-1)の酸化反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(139)を製造する方法のうち、「酸化反応」による方法と同様に行われる。

【0631】

40

化合物(142-1)は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物(7)のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物(141-1)と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(60)を製造する方法と同様に行われる。

【0632】

化合物(142-1)は、例えば、化合物(139-1)とR⁹に対応する有機金属試薬を不活性溶媒中で反応させるによっても製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(140)を製造する方法のうち、「有機金属試薬」を用いる方法と同様に行われる。

【0633】

50

化合物(142-1)は、例えば、化合物(139-1)のペルフルオロアルキル化反応によっても製造することができる。

本反応は、反応式50の化合物(140)を製造する方法のうち、「ペルフルオロアルキル化剤」を用いる方法と同様に行われる。

【0634】

化合物(143)は、例えば、化合物(142)の閉環反応によって製造することができる。

本反応は、反応式18の化合物(8-1)を製造する方法と同様に行われる。

【0635】

化合物(144)は、例えば、化合物(143)の脱保護反応によって製造することができる。

10

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0636】

化合物(145)は、例えば、化合物(10)および化合物(144)の置換反応によって製造することができる。

本反応は、反応式4の化合物(2-1)を製造する方法と同様に行われる。

【0637】

20

化合物(146)は、例えば、化合物(145)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0638】

化合物(147)は、例えば、化合物(146)のアシル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式2の化合物(I-1)を製造する方法と同様に行われる。

30

【0639】

化合物(148)は、例えば、化合物(145)の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0640】

化合物(149)は、例えば、化合物(148)のアシル化反応によって製造することができる。

40

本反応は、反応式2の化合物(I-1)を製造する方法と同様に行われる。

【0641】

化合物(149)は、例えば、化合物(147)の脱保護反応によっても製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0642】

化合物(150)は、例えば、化合物(145)の脱保護反応によって製造することが

50

できる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0643】

化合物 (151) は、例えば、化合物 (150) のアルキル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【0644】

化合物 (152) は、例えば、化合物 (151) の脱保護反応によって製造することができる。

脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

【0645】

化合物 (153) は、例えば、化合物 (152) のアシル化反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 2 の化合物 (I-1) を製造する方法と同様にして行われる。

【0646】

化合物 (153) は、例えば、化合物 (149) のアルキル化反応によっても製造することができる。

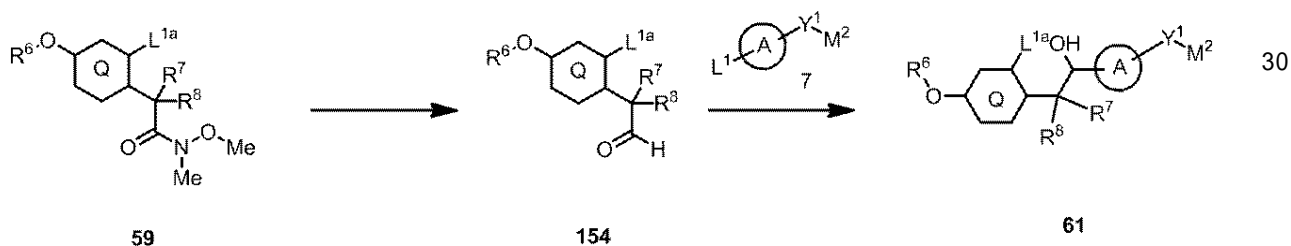
本反応は、反応式 1 の化合物 (I) を製造する方法と同様にして行われる。

【0647】

< 反応式 52 >

【0648】

【化 89】



【0649】

(式中、各記号は前記と同意義を示す。)

化合物 (154) は、例えば、化合物 (59) の還元反応によって製造することができる。

本反応は、反応式 50 の化合物 (137) を製造する方法と同様にして行われる。

【0650】

化合物 (61) は、例えば、不活性溶媒中でアルキル金属類によって化合物 (7) のハロゲン原子を金属原子に変換した後に、化合物 (154) と反応させることによって製造することができる。

本反応は、反応式 18 の化合物 (60) を製造する方法と同様にして行われる。

【0651】

このようにして得られた化合物 (I) において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が

10

20

30

40

50

挙げられる。

【0652】

上記製造法により得られた化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

【0653】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

10

【0654】

化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶(以下、本発明の結晶と略記することがある)は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器(ヤナコ、MP-500D型またはBuchii、B-545型)またはDSC(示差走査熱量分析)装置(SEIKO、EXSTAR 6000)等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

20

本発明の結晶は、物理化学的性質(例、融点、溶解度、安定性)および生物学的性質(例、体内動態(吸収性、分布、代謝、排泄)、薬効発現)に優れ、医薬として極めて有用である。

【実施例】

【0655】

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約 10 °C ないし約 35 °C を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

30

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。HPLC(高速液体クロマトグラフィー)において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

【0656】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mp: 融点

THF: テトラヒドロフラン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

WSC: 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

40

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物

HATU: N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチリデン]-N-メチルメタンアミニウム ヘキサフルオロホスファート

【0657】

¹H NMR (プロトン核磁気共鳴スペクトル) はフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

50

t : トリプレット (triplet)
 q : クアルテット (quartet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 br : ブロード (broad)
 J : カップリング定数 (coupling constant)
 Hz : ヘルツ (Hertz)
 CDCl₃ : 重クロロホルム
 DMSO-d₆ : d₆-ジメチルスルホキシド
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
 TFA : トリフルオロ酢酸

10

【0658】

MS (マスペクトル) は、LC/MS (液体クロマトグラフ質量分析計) により測定した。イオン化法としては、ESI (ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法、または、APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化) 法を用いた。データは実測値 (found) を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基 (-Boc) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基 (-OH) を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

20

旋光度 ([α]_D) における試料濃度 (c) の単位はg/100 mLである。

元素分析値 (Anal.) は、計算値 (Calcd) と実測値 (Found) を記載した。

【0659】

実施例1

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0660】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール

1,3-ベンゾオキサゾール-6-オール(2.31 g)、(ブロモメチル)シクロプロパン(3.46 g)、炭酸カリウム(3.54 g)およびDMF(25 mL)の混合物を60 °Cで3時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(2.88 g)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.23-0.41 (2H, m), 0.51-0.66 (2H, m), 1.18-1.37 (1H, m), 3.88 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.58 (1H, s).

【0661】

B) tert-ブチル{(1S)-2-[(6-ブromoピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

6-ブromoピリジン-3-オール(4.90 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(4.93 g)およびトリフェニルホスフィン(11.06 g)のTHF(100 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M, 22 mL)を滴下して、室温で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(5.35 g)を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.37 (9H, s), 3.73-4.00 (2H, m), 4.69-5.01 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 3.0 Hz).

【0662】

C) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-

50

イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール(500 mg)、tert-ブチル{(1S)-2-[(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(1.31 g)、酢酸パラジウム(II)(29 mg)、ブチルジ(1-アダマンチル)ホスフィン(93 mg)、リン酸三カリウム(1.12 g)およびN-メチルピロリドン(12 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下125 °Cで15時間撹拌した。反応混合物を室温に放冷した後、セライト濾過した。濾液を酢酸エチルおよび水で希釈して、有機層を分離した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(400 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.31-0.40 (2H, m), 0.53-0.67 (2H, m), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21-1.32 (1H, m), 1.38 (9H, s), 3.81-3.96 (3H, m), 3.96-4.13 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 440.5.

【0663】

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(350 mg)の酢酸エチル(20 mL)溶液に4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をピリジン(15 mL)に溶解し、無水酢酸(163 mg)を加え室温で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製した後、再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)を行い、標題化合物(201 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.29-0.43 (2H, m), 0.53-0.67 (2H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21-1.38 (1H, m), 1.83 (3H, s), 3.91 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.98-4.06 (1H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

mp 179-180

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}N_3O_4$: C, 66.13; H, 6.08; N, 11.02. Found: C, 66.09; H, 6.18; N, 11.02.

【0664】

実施例2

N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0665】

A) メチル 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキシラート(20 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(25 g)およびトリフェニルホスフィン(55.1 g)のTHF(800 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、110 mL)を滴下して、5時間還流した。反応混合物を室温に放冷した後に酢酸エチルを加え、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(25 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.77-3.93 (4H, m), 4.11 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1H, s).

【0666】

10

20

30

40

50

B) 3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)イソオキサゾール-5-カルボン酸

2 M水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)をメチル3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート(4.0 g)のTHF/メタノール(20 mL/20 mL)溶液に加え、室温で15時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後に、6 M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物 (3.5 g)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 287.2.

【0667】

C) tert-ブチル[(1S)-2-({5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

10

3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)イソオキサゾール-5-カルボン酸(1.5 g)、2-アミノベンゼン-1,4-ジオール塩酸塩(0.847 g)およびHATU(1.99 g)のDMF(20 mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.80 mL)を加え、室温で5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後に、0.1 M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(1.11 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.10 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 3.81-3.93 (1H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.88-7.08 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.90 (1H, s), 9.27 (1H, brs), 9.45 (1H, brs).

20

【0668】

D) tert-ブチル[(1S)-2-({5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

トリエチルアミン(2.83 mL)をトリフェニルホスフィン(2.0 g)およびヘキサクロロエタン(1.5 g)のアセトニトリル(25 mL)溶液に加え、室温で20分間撹拌した。反応混合物にさらにtert-ブチル [(1S)-2-({5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(1.0 g)のアセトニトリル(5 mL)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(503 mg)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 3.76-3.99 (1H, m), 4.16 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.21 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 9.76 (1H, s).

【0669】

E) tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

40

(ブromoメチル)シクロプロパン(0.388 mL)をtert-ブチル[(1S)-2-({5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(500 mg)、炭酸カリウム(552 mg)およびDMF(13 mL)の混合物に加え、60 °Cで5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチルで洗浄し標題化合物(510 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.30-0.39 (2H, m), 0.54-0.65 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.21-1.30 (1H, m), 1.38 (9H, s), 3.84-3.97 (3H, m), 4.17 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.1 Hz).

50

【 0 6 7 0 】

F) N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(510 mg)の酢酸エチル(11 mL)溶液に4 M塩化水素/酢酸エチル(12 mL)を加え、室温で5時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をピリジン(1.5 mL)に溶解し、無水酢酸(1.5 mL)を加え室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製した後、再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)を行って、標題化合物(182 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.29-0.42 (2H, m), 0.54-0.66 (2H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.20-1.31 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.90 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.08-4.31 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 6.4 Hz).

mp 156-157

Anal. Calcd for C₁₉H₂₂N₃O₅: C, 61.28; H, 5.95; N, 11.28. Found: C, 61.49; H, 5.76; N, 11.14.

【 0 6 7 1 】

実施例3

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 6 7 2 】

A) メチル 4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}ベンゾアート

メチル 4-ヒドロキシベンゾアート(4.77 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(5.00 g)およびトリフェニルホスフィン(11.2 g)のTHF(70 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液(2.2 M、20 mL)を滴下して、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。得られた残渣を用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物(3.80 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.00 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.95-4.09 (2H, m), 4.32-4.49 (1H, m), 5.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 9.1 Hz).

【 0 6 7 3 】

B) 4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}安息香酸

1 M水酸化ナトリウム水溶液(23 mL)をメチル4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}ベンゾアート(3.80 g)のメタノール溶液(7 mL)に加え、60 °Cで40分間撹拌した。反応混合物を6 M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、析出した固体を濾取して、標題化合物(3.33 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.15 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.81 (3H, s), 3.78-4.20 (3H, m), 7.02 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 12.63 (1H, brs).

【 0 6 7 4 】

C) 4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}-N-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ベンズアミド

4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}安息香酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用いて、実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.82 (3H, s), 3.82-3.93 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 6.23 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 6.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82

10

20

30

40

50

-8.02 (3H, m), 9.36 (1H, s).

【 0 6 7 5 】

D) N-[(1S)-2-[4-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

4-[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}-N-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ベンズアミド(628 mg)およびトリフェニルホスフィン(716 mg)のTHF(6.0 mL)溶液にアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液(2.2 M、1.24 mL)を滴下して、窒素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後に残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/メタノール)で精製して、標題化合物(326 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.82 (3H, s), 3.84-4.22 (3H, m), 6.82 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.79 (1H, s).

【 0 6 7 6 】

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-[4-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドを用い、実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 6 7 7 】

実施例4

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 6 7 8 】

A) tert-ブチル[(1S)-2-[(6-ブロモ-5-メチルピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバマート

アルゴン雰囲気下、2,5-ジブロモ-3-メチルピリジン(12.4 g)のTHF(100 mL)溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M、30.9 mL)を-78 で滴下し、得られた混合物を-78 で30分間撹拌した。反応混合物にトリメトキシボラン(5.52 mL)を加え、得られた混合物を-78 で30分間、続いて0 で1時間撹拌した。反応混合物に8 M水酸化ナトリウム水溶液(6.18 mL)および30%過酸化水素水(100 mL)を加えた後、得られた混合物を0 で30分間、続いて室温で30分間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、得られた残渣をtert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(4.43 g)、トリフェニルホスフィン(6.63 g)およびTHF(40 mL)と混合し、アゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、13.3 mL)を滴下した後、得られた混合物を室温で1時間、続いて70 で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)およびHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(5 mM酢酸アンモニウム含有系))で精製して、標題化合物(0.739 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 2.30 (3H, s), 3.72-4.00 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36-7.52 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 3.0 Hz).

【 0 6 7 9 】

B) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-[(6-ブロモ-5-メチルピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例1の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 454.5.

【 0 6 8 0 】

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートをを用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 6 8 1 】

実施例5

N-[(1S)-2-({5-クロロ-6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

10

【 0 6 8 2 】

A) 5-ブromo-3-クロロ-N-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド

5-ブromo-3-クロロピリジン-2-カルボン酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用い、実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 6.24 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 6.40 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.21 (1H, s), 9.82 (1H, s), 9.90 (1H, s).

【 0 6 8 3 】

B) 2-(5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール

20

5-ブromo-3-クロロ-N-(2,4-ジヒドロキシフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドを用い、実施例2の工程DからEと同様の方法により、標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.25-0.43 (2H, m), 0.54-0.70 (2H, m), 1.16-1.39 (1H, m), 3.93 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【 0 6 8 4 】

C) N-[(1S)-2-({5-クロロ-6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

アルゴン雰囲気下、2-(5-ブromo-3-クロロピリジン-2-イル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール(300 mg)およびトリメトキシボラン(0.177 mL)のTHF(5 mL)溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M、1.23 mL)を0 で滴下し、得られた混合物を0 で1時間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を30%過酸化水素水(1 mL)およびTHF(5 mL)と混合し、得られた混合物を70 で2時間撹拌した。反応混合物に水および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をtert-ブチル [(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(138 mg)、トリフェニルホスフィン(207 mg)およびTHF(5 mL)と混合し、アゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、0.416 mL)を滴下して、室温で1時間、続いて70 で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、得られた残渣を、酢酸エチル(2 mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)と混合し、得られた混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をピリジン(2 mL)および無水酢酸(2 mL)と混合し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物(22.2 mg)を得た。

30

40

【 0 6 8 5 】

実施例6

50

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0686】

A) 6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-オール

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロピリジン(4.45 g)およびトルエン(50 mL)の混合物にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M、15.8 mL)を-78 で滴下し、得られた混合物を-78 で5分間攪拌した。反応混合物にトリメトキシボラン(2.84 mL)を加え、得られた混合物を-78 で15分間、続いて室温で終夜攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、8 M水酸化ナトリウム水溶液(3.17 mL)および30%過酸化水素水(20 mL)を加えた後、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却し飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、1 M塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(2.20 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.32 (1H, dd, J = 10.2, 2.3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.77 (1H, s).

【0687】

B) tert-ブチル{(1S)-2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-オール(2.43 g)、tert-ブチル [(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(3.46 g)、トリフェニルホスフィン(6.48 g)およびTHF(25 mL)の混合物にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、13.0 mL)を室温で滴下して、得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(2.88 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 3.69-4.19 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 10.5, 2.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.5 Hz).

【0688】

C) エチル 5-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボキシラート

一酸化炭素雰囲気下、tert-ブチル {(1S)-2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(500 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン付加体(135 mg)、トリエチルアミン(0.229 mL)、エタノール(5 mL)およびDMF(5 mL)の混合物を80 で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(402 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 343.3.

【0689】

D) 5-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸

エチル5-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボキシラート(402 mg)、THF(4 mL)、エタノール(4 mL)および1 M 水酸化リチウム水溶液(4 mL)の混合物を0 で3時間攪拌した。反応混合物を1 M 塩酸を用いて0 で中和した後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物(357 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 315.2.

【0690】

E) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピ

リジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

5-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸(357 mg)、4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩(184 mg)、HATU(432 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.391 mL)およびDMF(5 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(321 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 422.3.

【0691】

F) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

トリエチルアミン(0.849 mL)をトリフェニルホスフィン(599 mg)およびヘキサクロロエタン(451 mg)のアセトニトリル(5 mL)溶液に室温に加え、得られた混合物を室温で10分間撹拌した。反応混合物にさらにtert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(321 mg)およびアセトニトリル(5 mL)の混合物を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、得られた残渣(305 mg)を(ブロモメチル)シクロプロパン(204 mg)、炭酸カリウム(209 mg)およびDMF(5 mL)と室温で混合した。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(101 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 458.2.

【0692】

G) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(101 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(1 mL)および酢酸エチル(1 mL)の混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣を無水酢酸(1 mL)およびピリジン(1 mL)と混合し、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に1 M 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製した後、再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)を行って、標題化合物(53.1 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.29-0.43 (2H, m), 0.53-0.68 (2H, m), 1.11-1.38 (4H, m), 1.83 (3H, s), 3.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.98-4.24 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.66-7.81 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.29-8.44 (1H, m).

mp 158-159

Anal. Calcd for C₂₁H₂₂N₃O₄F: C, 63.15; H, 5.55; N, 10.52. Found: C, 63.13; H, 5.65; N, 10.31.

【0693】

実施例7

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0694】

10

20

30

40

50

3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)イソオキサゾール-5-カルボン酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用い、実施例2の工程C~Fと同様の方法により標題化合物を得た。

【0695】

実施例8

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0696】

A) メチル 3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

10

メチル 3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートを用い、実施例2の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 300.4.

【0697】

B) メチル 1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートおよび(プロモメチル)ベンゼンを用い、実施例1の工程Aと同様の方法(反応温度は室温)により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 390.4.

20

【0698】

C) 1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

メチル 1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートを用い、実施例2の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 376.4.

【0699】

D) tert-ブチル[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

30

1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用い、実施例5の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 483.4.

【0700】

E) tert-ブチル[(1S)-2-({1-ベンジル-5-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例2の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 465.4.

40

【0701】

F) tert-ブチル[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({1-ベンジル-5-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 519.4.

【0702】

G) N-[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

50

tert-ブチル[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 461.5.

【0703】

H) N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

水素雰囲気下、N-[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(120 mg)、20%水酸化パラジウム/炭素(50%含水、60 mg)、エタノール(5 mL)およびTHF(3 mL)の混合物を50 で4時間撹拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(23.4 mg)を得た。

【0704】

実施例9

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0705】

水素雰囲気下、N-[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(200 mg)、20%水酸化パラジウム/炭素(50%含水、200 mg)、エタノール(7 mL)およびTHF(4 mL)の混合物を50 で4時間撹拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル(10 mL)、THF(10 mL)および1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート(369 mg)と混合し、得られた混合物を70 で3時間撹拌した。反応混合物にさらに1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート(369 mg)を加え、得られた混合物を70 で2時間撹拌した。反応混合物にさらに1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン ジテトラフルオロボラート(369 mg)を加え、得られた混合物を70 で2時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)およびHPLC(Ascentis RP-Amide、移動相：水/アセトニトリル(5 mM酢酸アンモニウム含有系))で精製して、標題化合物(6.2 mg)を得た。

【0706】

実施例10

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0707】

A) メチル 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートおよびヨードメタンを用い、実施例8の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 314.5.

【0708】

B) 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

メチル 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートを用い、実施例2の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 300.4.

【 0 7 0 9 】

C) tert-ブチル[(1S)-2-({5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用い、実施例5の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 407.3.

【 0 7 1 0 】

D) tert-ブチル[(1S)-2-({5-[6-(ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例2の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 389.3.

【 0 7 1 1 】

E) tert-ブチル[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[6-(ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 443.5.

【 0 7 1 2 】

F) N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 7 1 3 】

実施例11

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 7 1 4 】

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド(193 mg)、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアピシクロ[2.2.2]オクタン ジेटラフルオロボラート(427 mg)およびアセトニトリル(10 mL)の混合物を60 で7時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(11.2 mg)を得た。

【 0 7 1 5 】

実施例12

N-[(1S)-2-({4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 7 1 6 】

A) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2-ブromo-5-メトキシベンジル)ヒドラジン

[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ヒドラジン塩酸塩(2.0 g)のTHF(25 mL)溶液にナトリウムヘキサメチルジシラジドのTHF溶液(1.9 M、8.4 mL)を氷冷下で滴下し、室温で1時間撹拌した。反応混合物に1-ブromo-2-(ブromoメチル)-4-メトキシベンゼン(2.23 g)を氷冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合

10

20

30

40

50

わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(1.56 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.63 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz), 6.85-6.97 (3H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.27-7.54 (6H, m).

【0717】

B) 2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-メトキシ-2H-インダゾール

1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2-プロモ-5-メトキシベンジル)ヒドラジン(1.50 g)、酢酸パラジウム(II)(41 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(151 mg)、ナトリウムtert-ブトキシド(436 mg)およびトルエン(18 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下90℃で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた混合物を酢酸エチルおよび水で希釈して、有機層を分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(163 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.80 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.13-7.26 (2H, m), 7.28-7.55 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.83-8.03 (2H, m), 8.79 (1H, d, $J = 1.1$ Hz).

【0718】

C) 4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノール

水素雰囲気下、2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-メトキシ-2H-インダゾール(160 mg)、10%パラジウム/炭素(50%含水、52 mg)、メタノール(10 mL)およびTHF(5 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮して標題化合物(121 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.79 (3H, s), 6.86-6.93 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.75-7.85 (2H, m), 8.71 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 9.88 (1H, brs).

【0719】

D) tert-ブチル{(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノールを用い、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.86 (3H, s), 3.99 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.02-4.16 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.97-7.07 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.18 (1H, s).

【0720】

E) N-{(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマートをを用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83-3.93 (1H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.05-4.21 (1H, m), 6.91-7.05 (2H, m), 7.07-7.19 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.89-8.02 (3H, m), 8.80 (1H, d, $J = 0.8$ Hz).

【0721】

F) N-{(1S)-2-[4-(5-ヒドロキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

N-{(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド(70 mg)のジクロロメタン(3 mL)溶液に三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液(1

10

20

30

40

50

.0 M、0.83 mL)を氷冷下で滴下し、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(48 mg)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.83 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.22 (1H, m), 6.81-6.96 (2H, m), 7.07-7.19 (2H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86-7.99 (3H, m), 8.68 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.25 (1H, s).

【0722】

G) N-[(1S)-2-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド 10

N-[(1S)-2-[4-(5-ヒドロキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドを用い、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

【0723】

実施例13

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0724】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾール

6-ヒドロキシ-1H-インダゾールを用い、実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。 20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.33-0.44 (2H, m), 0.58-0.74 (2H, m), 1.19-1.42 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.74-6.93 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.7, 0.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.92 (1H, brs).

【0725】

B) 2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール

6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾール(376 mg)、1-(ベンジルオキシ)-4-ブロモベンゼン(632 mg)、ヨウ化銅(I)(38.1 mg)、(1RS,2RS)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(114 mg)、リン酸三カリウム(892 mg)およびトルエン(2 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下110 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈して、セライト濾過した。得られた濾液から分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物および1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾールの混合物(741 mg)を得た。 30

MS (ESI+): [M+H]⁺ 371.2.

【0726】

C) 4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノール

2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾールおよび1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾールの混合物を用い、実施例12の工程Cと同様の方法により標題化合物および4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾール-1-イル]フェノールの混合物を得た。 40

MS (ESI+): [M+H]⁺ 281.2.

【0727】

D) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノールおよび4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾール-1-イル]フェノールの混合物を用い、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 438.4.

【0728】

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(100 mg)を用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物(50.1 mg)を得た。

【0729】

実施例14

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0730】

A) 2-[5-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール

6-(シクロプロピルメトキシ)-1H-インダゾールおよび5-(ベンジルオキシ)-2-クロロピリジンを用い、実施例13の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.29-0.44 (2H, m), 0.53-0.67 (2H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.27 (2H, s), 6.78 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.30-7.47 (3H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.99 (1H, d, J = 0.8 Hz).

【0731】

B) 6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-オール

2-[5-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-イル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾールを用い、実施例12の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.26-0.44 (2H, m), 0.51-0.68 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 3.87 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 6.91-6.98 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 0.8 Hz), 10.41 (1H, brs).

【0732】

C) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-オールを用い、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 439.1.

【0733】

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0734】

実施例15

1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【0735】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート (84.7 mg)、酢酸エチル(2 mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をトリエチルアミン(1 mL)、THF(5 mL)およびトリクロロアセチル イソシアナート(0.034 mL)と0 で混合し、得られた混合物を0 で30分間攪拌した。反応混合物に8 Mアンモニア/メタノール(5 mL)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。

10

20

30

40

50

反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物(6.3 mg)を得た。

【0736】

実施例16

1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素

【0737】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート (86.8 mg)、酢酸エチル(2mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をトリエチルアミン(0.5 mL)、THF(2 mL)およびメチルイソシアナート(0.014 mL)と0 で混合し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製して、標題化合物(20 mg)を得た。

【0738】

実施例17

メチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

【0739】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート (84.6 mg)、酢酸エチル(2mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をトリエチルアミン(0.5 mL)、THF(2 mL)およびクロロギ酸メチル(0.044 mL)と0 で混合し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(17.5 mg)を得た。

【0740】

実施例18

1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【0741】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例15の工程Aと同様の方法(トリエチルアミンの代わりにピリジンを用いた)により標題化合物を得た。

【0742】

実施例19

1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素

【0743】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例16の工程Aと同様の方法(トリエチルアミンの代わりにピリジンを用いた)により標題化合物を得た。

【0744】

実施例20

1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素

【 0 7 4 5 】

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例16の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 7 4 6 】

実施例21

メチル [(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

【 0 7 4 7 】

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例17の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 7 4 8 】

実施例22

1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【 0 7 4 9 】

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(430 mg)、酢酸エチル(8 mL)、メタノール(1 mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取した後、ヘキサンで洗浄した。得られた固体を THF(10 mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(4 mL)および(トリメチル)シリルイソシアナート(0.271 mL)を室温に加えた後、室温で4時間攪拌した。析出した固体を濾取した後、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物(43.9 mg)を得た。

【 0 7 5 0 】

実施例23

N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 7 5 1 】

A) tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

アルゴン雰囲気下、tert-ブチル [(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(644 mg)のTHF(15 mL)溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M、2.156 mL)を-78 で滴下し、混合物を-78 で20分間攪拌した。反応混合物にヨードメタン(0.140 mL)を加え、-78 で15分間、続いて0 で1時間攪拌した。反応混合物を1 M塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水ならび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(46.0 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.30-0.39 (2H, m), 0.54-0.63 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.22-1.29 (1H, m), 1.38 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.86-4.02 (3H, m), 4.09-4.26 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.1 Hz).

【 0 7 5 2 】

B) N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 7 5 3 】

実施例24

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0754】

A) (2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)酢酸

三臭化ボランのジクロロメタン溶液(1.0 M、150 mL)を(2-ブromo-4-メトキシフェニル)酢酸(15.0 g)のジクロロメタン(160 mL)溶液に室温で滴下し、反応混合物を3時間還流した。反応混合物を室温に放冷した後に、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた黄色固体を濾取した後に、ヘキサン-ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物(10

0.3 g)を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.58 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.76 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

【0755】

B) シクロプロピルメチル [2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセタート (ブromoメチル)シクロプロパン(10.52 g)、(2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)酢酸(6.0 g)および炭酸カリウム(7.18 g)のDMF(200 mL)溶液を80℃で8時間撹拌した。反応混合物を室温に放冷した後に、減圧下溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルおよび水で希釈し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(7.89 g)を得た。20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.20-0.28 (2H, m), 0.28-0.35 (2H, m), 0.43-0.52 (2H, m), 0.52-0.63 (2H, m), 0.97-1.14 (1H, m), 1.14-1.29 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.89 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz).

【0756】

C) [2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]酢酸

1 M 水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)をシクロプロピルメチル[2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]アセタート(6 g)のメタノール(50 mL)溶液に室温に加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温に放冷し水を加えた後に、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。水層を1 M 塩酸で酸性にした後に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して標題化合物(4.48 g)を得た。30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.16-0.44 (2H, m), 0.44-0.69 (2H, m), 0.99-1.33 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 12.37 (1H, brs).

【0757】

D) 2-[2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

WSC(4.89 g)をN,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(2.49 g)、[2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]酢酸(4.85 g)、HOBt(3.91 g)およびトリエチルアミン(3.56 mL)のアセトニトリル(100 mL)溶液に加えて、室温で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後に、残渣を酢酸エチルで希釈した。混合物を1 M 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、NHシリカゲルパッドに通した後に、減圧下溶媒を留去して標題化合物(4.78 g)を得た。40

MS (ESI+): [M+H]⁺ 328.0.

【0758】

E) 2-[2-ブromo-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-(5-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}ピリジン-2-イル)エタノン

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M、11.43 mL)を2-ブromo-5-{[トリス(1-メチ

10

20

30

40

50

ルエチル)シリル]オキシ}ピリジン (4.03 g) のジエチルエーテル (60 mL) 溶液に -78 で滴下した。反応混合物を -78 で15時間攪拌した後に、1時間かけて0 に昇温した。反応混合物を -78 に冷却した後に、2-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (4.0 g) のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温まで昇温した後に、室温で15時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(1.50 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.26-0.37 (2H, m), 0.49-0.64 (2H, m), 1.09 (18H, d, J = 7.2 Hz), 1.14-1.28 (4H, m), 3.81 (2H, dd, J = 4.7, 2.1 Hz), 4.58 (2H, s), 6.86-6.96 (1H, m), 7.11-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0759】

F) 2-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-(5-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}ピリジン-2-イル)エタノール

水素化ホウ素ナトリウム(0.109 g)を2-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-(5-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}ピリジン-2-イル)エタノール (1.50 g) のエタノール (10 mL) 溶液に室温で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈して、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(1.210 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.25-0.35 (2H, m), 0.49-0.61 (2H, m), 1.06 (18H, d, J = 7.2 Hz), 1.13-1.22 (4H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.6, 7.9 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 13.6, 5.7 Hz), 3.75-3.81 (2H, m), 4.65-4.85 (1H, m), 5.38 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.98-7.14 (2H, m), 7.15-7.39 (1H, m), 8.09 (2H, d, J = 2.3 Hz).

【0760】

G) 6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-オール

水素化ナトリウム (27.7 mg) を2-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-1-(5-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}ピリジン-2-イル)エタノール (600 mg) および塩化銅 (I) (5.71 mg) のトルエン (10 mL) 懸濁液に室温で加えた。反応混合物を120 で3時間攪拌した後に、室温に放冷した。混合物に水を加えた後に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (10 mL) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液 (1.0 M、5.76 mL) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(180 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 284.1.

【0761】

H) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

アゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、0.474 mL)をtert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート (158 mg)、トリフェニルホスフィン (236 mg) および6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-オール (170 mg) のTHF (30 mL) 溶液に室温で滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後に、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(80 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 441.2.

【0762】

I) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

4 M 塩化水素/酢酸エチル (10 mL) をtert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(80 mg)の酢酸エチル (5 mL) 溶液に室温で滴下し、反応混合物を室温で6時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後に、残渣をピリジン (10 mL) に溶解し、無水酢酸 (0.026 mL) を室温に加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した後に、減圧下溶媒を留去した。残渣を水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製して、標題化合物(49.3 mg)を得た。

【0763】

実施例25

N-[(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド-水和物

【0764】

A) 4-エトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン

4-メチル-3-ニトロフェノール(10.0 g)をヨードエタン(10.5 mL)、炭酸カリウム(13.5 g)およびDMF(130 mL)と混合し、得られた混合物を60℃で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、ジエチルエーテルで2度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し標題化合物を黄色油状物(11.8 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.5, 2.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 3.0 Hz).

【0765】

B) 1-(ブロモメチル)-4-エトキシ-2-ニトロベンゼン

4-エトキシ-1-メチル-2-ニトロベンゼン(11.8 g)、N-ブromoコハク酸イミド(17.4 g)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(1.07 g)および酢酸エチル(300 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下90℃で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、ジエチルエーテルで希釈し水で三度洗浄した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を黄色油状物(11.3 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.80 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.5, 2.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0766】

C) 4-エトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド

1-(ブロモメチル)-4-エトキシ-2-ニトロベンゼン(11.3 g)、4-メチルホルホルンN-オキシド(10.1 g)、モレキュラーシーブス4A(11 g)およびアセトニトリル(220 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下室温で1時間撹拌した。反応混合物をセライト濾過した後に減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し水で二度洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を黄色固体(5.65 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.19 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.29 (1H, s).

【 0 7 6 7 】

D) tert-ブチル [(1S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

3-フルオロ-4-ニトロフェノール(2.02 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(5.62 g)、トリフェニルホスフィン(8.41 g)およびTHF(60 mL)の混合物にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、16.9 mL)を室温で滴下して、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を淡黄色固体(4.03 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.94-4.14 (3H, m), 4.62 (1H, brs), 6.68-6.87 (2H, m), 8.02-8.17 (1H, m). 10

【 0 7 6 8 】

E) tert-ブチル [(1S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

水素雰囲気下、tert-ブチル [(1S)-2-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(10.2 g)、10%パラジウム/炭素(50%含水、500 mg)およびエタノール(150 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮して標題化合物を褐色固体(8.64 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.26 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.44 (2H, brs), 3.79-3.89 (2H, m), 4.00 (1H, brs), 4.74 (1H, brs), 6.50-6.58 (1H, m), 6.62 (1H, dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 9.8, 8.7$ Hz). 20

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185.2.

【 0 7 6 9 】

F) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

4-エトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(5.20 g)、tert-ブチル[(1S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(7.58 g)、硫酸マグネシウム(3.21 g)およびエタノール(60 mL)の混合物を還流下で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後トリエチルホスファイト(13.7 mL)を加え、130 で3時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を黄色固体(6.53 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.44-1.51 (12H, m), 3.98 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 4.03-4.17 (3H, m), 4.71 (1H, brs), 6.76-6.88 (3H, m), 6.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.86-7.95 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz). 30

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.3.

【 0 7 7 0 】

G) N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド-水和物

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(6.53 g)、4 M塩化水素/酢酸エチル(20 mL)および酢酸エチル(40 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を無水酢酸(20 mL)およびピリジン(50 mL)と混合した。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、THFおよび酢酸エチルで希釈し、1 M塩酸で三度洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールに溶解させ、シリカゲルを用いて濾過した。濾液を濃縮した後、再結晶(エタノール/酢酸エチル)を行い標題化合物を無色結晶(2.36 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.83 (3H, s), 3.87-3.95 (1H, m), 3.99-4.20 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 6.93-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 13.6, 2.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 9.0$ Hz) 40 50

), 7.81 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.9 Hz).
Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}N_3O_3F \cdot H_2O$: C, 61.69; H, 6.21; N, 10.79 Found: C, 61.45; H, 6.31; N, 10.65.

【 0 7 7 1 】

実施例26

N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【 0 7 7 2 】

A) tert-ブチル [(1S)-1-メチル-2-(4-ニトロフェノキシ)エチル]カルバマート

4-ニトロフェノール(5.29 g)を用い、実施例25の工程Dと同様の方法により標題化合物を淡黄色固体(11.23 g)として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.45 (9H, s), 3.95-4.16 (3H, m), 4.67 (1H, brs), 6.93-7.03 (2H, m), 8.12-8.29 (2H, m).

【 0 7 7 3 】

B) tert-ブチル [(1S)-2-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-1-メチル-2-(4-ニトロフェノキシ)エチル]カルバマート(444 mg)を用い、実施例25の工程Eと同様の方法により標題化合物を淡黄色固体(399 mg)として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.27 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.45 (9H, s), 3.42 (2H, brs), 3.78-3.90 (2H, m), 4.00 (1H, brs), 4.79 (1H, brs), 6.59-6.67 (2H, m), 6.70-6.79 (2H, m).

MS (ESI+): $[M+H-Boc]^+$ 167.3.

【 0 7 7 4 】

C) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

4-エトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(293 mg)、tert-ブチル[(1S)-2-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(399 mg)を用い、実施例25の工程Fと同様の方法により標題化合物を淡褐色固体(459 mg)として得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44-1.51 (12H, m), 3.98 (2H, d, J = 4.1 Hz), 4.03-4.18 (3H, m), 4.76 (1H, brs), 6.80 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 6.99-7.06 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69-7.81 (2H, m), 8.21 (1H, s).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3.

【 0 7 7 5 】

D) N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(459 mg)を用い、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(139 mg)として得た。

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.83 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 3.96-4.18 (4H, m), 6.74 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.07-7.17 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86-8.01 (3H, m), 8.86 (1H, d, J = 0.8 Hz).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{23}N_3O_3$: C, 67.97; H, 6.56; N, 11.89. Found: C, 67.96; H, 6.57; N, 12.17.

【 0 7 7 6 】

実施例27

N-[(1S)-2-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 7 7 7 】

A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロアニリン

10

20

30

40

50

4-アミノ-3-ニトロフェノール(1.54 g)を用いて、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を淡橙色固体(1.15 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.25-0.39 (2H, m), 0.48-0.64 (2H, m), 1.07-1.28 (1H, m), 3.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 7.25 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 3.0 Hz).

【0778】

B) 4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロフェニル]ジアゼニル}フェノール

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロアニリン(416 mg)およびエタノール(2 mL)の混合物に6 M塩酸(1.5 mL)を加え、減圧下エタノールを除去した。得られた懸濁液に亜硝酸ナトリウム(145 mg)および水(1 mL)の混合物を氷冷下で加え30分間攪拌した後、フェノール(245 mg)および8 M水酸化ナトリウム水溶液(1.2 mL)の混合物を加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加え、酢酸エチルで二度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を濃赤色固体(187 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.34-0.44 (2H, m), 0.64-0.76 (2H, m), 1.24-1.39 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.25 (1H, s), 6.87-6.98 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.80-7.89 (2H, m).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.2.

【0779】

C) 4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノール

4-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロフェニル]ジアゼニル}フェノールおよびトリエチルホスファイト(4 mL)の混合物を140 °Cで終夜攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を黄色固体(103 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.35-0.45 (2H, m), 0.62-0.75 (2H, m), 1.27-1.41 (1H, m), 3.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.14 (1H, brs), 6.90-7.02 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.4, 2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.09-8.21 (2H, m).

【0780】

D) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノール(100 mg)を用いて、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を黄色固体(121 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.35-0.47 (2H, m), 0.64-0.76 (2H, m), 1.30-1.39 (4H, m), 1.46 (9H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.00 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.04-4.16 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 7.00-7.09 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.13-8.26 (2H, m).

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ 339.2.

【0781】

E) N-[(1S)-2-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(119 mg)を用いて、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(60.3 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.31-0.42 (2H, m), 0.56-0.67 (2H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.22-1.37 (1H, m), 1.83 (3H, s), 3.86-3.97 (3H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 7.11-7.23 (3H, m), 7.25 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.88 (1H, d,

10

20

30

40

50

$J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 8.09-8.21 (2H, m).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_4O_3$: C, 66.30; H, 6.36; N, 14.73. Found: C, 66.21; H, 6.36; N, 14.68.

【0782】

実施例28

N-[(1S)-2-{[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0783】

A) tert-ブチル[(1S)-2-{[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

メチル 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシラート(5.30 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒ
 ドロキシ-1-メチルエチル]カルバマート(6.67 g)、トリフェニルホスフィン(12.71 g)お
 よびTHF(50 mL)の混合物にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9 M、25.5
 mL)を室温で滴下して、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、メチル
 5-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボキ
 シラートを不純物との混合物(7.52 g)として得た。得られたメチル 5-((2S)-2-[(tert
 -ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボキシラート(7.52 g、
 不純物との混合物)、THF(70 mL)、メタノール(70 mL)および1 M水酸化ナトリウム(70 mL
)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を6 M塩酸を用いて0 で中和し、減圧下濃
 縮した後、酢酸エチル/2-プロパノールの混合溶媒(容量比3/1)で抽出した。得られた有機
 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、5-((2S)-2-[(tert-ブトキシカ
 ルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボン酸を不純物との混合物(7.17 g
)として得た。得られた5-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキ
 シ)ピリジン-2-カルボン酸(7.17 g、不純物との混合物)、4-アミノベンゼン-1,3-ジオ
 ール塩酸塩(3.91 g)、HATU(9.20 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.34 mL)およびD
 MF(70 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽
 出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下
 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で
 精製して、tert-ブチル [(1S)-2-((6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]ピリジ
 ン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを不純物との混合物(14.1 g)として
 得た。ヘキサクロロエタン(13.2 g)およびトリフェニルホスフィン(18.3 g)のアセトニト
 リル(100 mL)溶液にトリエチルアミン(24.4 mL)を室温に加え、得られた混合物を室温で1
 0分間撹拌した後、上述した方法で得られたtert-ブチル [(1S)-2-((6-[(2,4-ジヒドロキ
 シフェニル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(14.
 1 g、不純物との混合物)およびアセトニトリル(100 mL)の混合物を加えた。得られた混
 合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られ
 た有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した
 。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、tert-
 ブチル [(1S)-2-{[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]
 オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートを不純物との混合物(17.5 g)として得た。得ら
 れたtert-ブチル [(1S)-2-{[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン
 -3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(17.5 g、不純物との混合物)、ヨード
 エタン(3.99 mL)、炭酸カリウム(6.90 g)およびDMF(150 mL)の混合物を60 で5時間撹拌
 した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水
 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(5.53
 g)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (3H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.28-1.43 (12H, m), 3.78-
 4.19 (5H, m), 6.89-7.05 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J = 8.9$
 , 2.8 Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 8.20 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J =$

10

20

30

40

50

2.6 Hz).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 414.2.

【0784】

B) N-[(1S)-2-{[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(5.53 g)、4 M塩化水素/酢酸エチル(100 mL)および酢酸エチル(100 mL)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を無水酢酸(50 mL)およびピリジン(50 mL)と混合した。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製した後、再結晶(エタノール/ヘキサン)を行い標題化合物を白色結晶(3.48 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.82 (3H, s), 3.94-4.23 (5H, m), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.7, 3.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.6 Hz).

Anal. Calcd for C₁₉H₂₁N₃O₄: C, 64.21; H, 5.96; N, 11.82. Found: C, 64.04; H, 6.00; N, 11.72.

【0785】

実施例29

N-[(1S)-2-{[6-{[6-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0786】

A) tert-ブチル[(1S)-2-{[6-{[6-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-{[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートおよび(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチルメタンスルホナートを用いて、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 490.1.

【0787】

B) N-[(1S)-2-{[6-{[6-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{[6-{[6-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートを用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0788】

実施例30

N-[(1S)-2-{[6-{[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0789】

A) tert-ブチル[(1S)-1-メチル-2-{[6-{[6-(2-オキソプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ}エチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-{[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートおよび1-ブロモプロパン-2-オンを用いて、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 442.3.

【0790】

B) tert-ブチル [(1S)-2-{[6-{[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-1-メチル-2-{[6-{[6-(2-オキソプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール

10

20

30

40

50

-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)エチル]カルバマート(1.30 g)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(1.63 mL)およびトルエン(20 mL)の混合物を室温で1時間、続いて80℃で3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物(180 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 464.2.

【0791】

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

10

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0792】

実施例31

N-[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0793】

A) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

20

メチル 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシラートを用いて、実施例2の工程Aから工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 440.5.

【0794】

B) N-[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0795】

30

実施例32

N-[(1S)-2-({6-[5-(2-シクロプロピルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0796】

A) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[5-(2-シクロプロピルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[5-(2-シクロプロピルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートおよび2-シクロプロピルエチル メタンサルホナートを用いて、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 454.1.

40

【0797】

B) N-[(1S)-2-({6-[5-(2-シクロプロピルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[5-(2-シクロプロピルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0798】

実施例33

N-[(1S)-1-メチル-2-({5-[5-(1-メチルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)エチル]アセトアミド

50

【 0 7 9 9 】

A) tert-ブチル[(1S)-1-メチル-2-({5-[5-(1-メチルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)エチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(200 mg)および2-ヨードプロパン(0.106 mL)を用いて、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物(246 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 418.2.

【 0 8 0 0 】

B) N-[(1S)-1-メチル-2-({5-[5-(1-メチルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)エチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-1-メチル-2-({5-[5-(1-メチルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)エチル]カルバマート(240 mg)を用いて、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物(111 mg)を得た。

【 0 8 0 1 】

実施例34

N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 8 0 2 】

A) 2-[(1S)-2-[(4-フルオロ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

4-フルオロ-5-メチルイソオキサゾール-3-オールおよび2-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを用いて、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.45 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.30 (3H, d, J = 2.3 Hz), 4.31-4.84 (3H, m), 7.68-7.99 (4H, m).

【 0 8 0 3 】

B) 2-[(1S)-2-[(4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

2-[(1S)-2-[(4-フルオロ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(383 mg)、N-プロモスクシンイミド(269 mg)、2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(20.7 mg)および(トリフルオロメチル)ベンゼン(5 mL)の混合物を100 で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた残渣を1-メチルピロリジン-2-オン(5 mL)および水(10 mL)と混合し、105 で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色油状化合物(118 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz), 4.36-4.81 (5H, m), 5.66 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.66-8.00 (4H, m).

【 0 8 0 4 】

C) tert-ブチル[(1S)-2-[(4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバマート

2-[(1S)-2-[(4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(118 mg)、ヒドラジン-水和物(92 mg)およびTHF(2 mL)の混合物を60 で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、沈殿物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジ-tert-ブチル ジカルボナート(201 mg)およびエタノール(2 mL)と混合した。得られた混合物を50 で終夜撹拌した後、室温まで冷却し、1 M水酸化ナトリウム(2 mL)を加えた。得られた混合物を室温で3時間撹拌し

10

20

30

40

50

た後、1 M塩酸を用いて0 で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色油状化合物(60.8 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 3.78-4.21 (3H, m), 4.49 (2H, dd, J = 6.0, 1.7 Hz), 5.69 (1H, t, J = 6.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz).

【0805】

D) tert-ブチル{(1S)-2-[(4-フルオロ-5-ホルミルイソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

10

tert-ブチル[(1S)-2-{[4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(164 mg)、デス-マーチンベルヨージナン(288 mg)およびアセトニトリル(3 mL)の混合物を0 で1時間、続いて室温で30分間攪拌した。反応混合物にデス-マーチンベルヨージナン(288 mg)をさらに加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色油状化合物(155 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.10 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 3.83-3.98 (1H, m), 4.12-4.39 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.83 (1H, s).

20

【0806】

E) 3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)-4-フルオロイソオキサゾール-5-カルボン酸

tert-ブチル{(1S)-2-[(4-フルオロ-5-ホルミルイソオキサゾール-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(244 mg)、リン酸二水素ナトリウム(305 mg)、2-メチルブタ-2-エン(449 mL)、2-メチルプロパン-2-オール(5 mL)および水(1 mL)の混合物に亜塩素酸ナトリウム(115 mg)を室温に加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチル/2-プロパノール混合溶媒(容量比3/1)で抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物を白色粉末(256 mg)として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 3.78-4.23 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz).

【0807】

F) tert-ブチル[(1S)-2-((5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-4-フルオロイソオキサゾール-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)-4-フルオロイソオキサゾール-5-カルボン酸を用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI $^-$): $[M-H]^-$ 410.3.

【0808】

40

G) N-[(1S)-2-((5-[(5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロイソオキサゾール-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-((5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-4-フルオロイソオキサゾール-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例2の工程D、実施例2の工程Eおよび実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0809】

実施例35

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0810】

50

A) 2-エチルヘキシル 3-{[5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノアート

4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(2.00 g)、炭酸カリウム(1.23 g)およびDMF(11 mL)の混合物に2-エチルヘキシル 3-スルファニルプロパノアート(2.02 mL)を滴下して、室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を黄色液体(3.60 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.75-0.90 (6H, m), 1.15-1.35 (8H, m), 1.44-1.57 (1H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.96 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.32 (2H, s), 6.93-7.12 (2H, m), 7.31-7.53 (5H, m), 8.18-8.28 (1H, m).

【0811】

B) 2-エチルヘキシル 3-{[2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート

2-エチルヘキシル3-{[5-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノアート(3.60 g)と6 M塩酸(2.69 mL)のエタノール(46 mL)溶液に還元鉄(4.51 g)を加え、3時間加熱還流した。不溶物を濾別した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を暗赤色液体(2.38 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.80-0.95 (6H, m), 1.18-1.42 (9H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, dd, J = 5.8, 1.7 Hz), 4.04-4.13 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.79-6.86 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.28-7.47 (5H, m).

【0812】

C) 2-エチルヘキシル 3-{[2-{[(4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}-5-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート

2-エチルヘキシル3-{[2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート(1.00 g)および4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}安息香酸 (628 mg)を用いて、実施例2の工程Cと同様の方法により、標題化合物(1.02 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.80-0.95 (6H, m), 1.21-1.40 (11H, m), 1.48-1.60 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.52 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.91-4.13 (4H, m), 4.37-4.49 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.70 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.93-7.06 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.23-7.44 (5H, m), 7.90 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.01 (1H, s).

【0813】

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(ベンジルオキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

2-エチルヘキシル3-{[2-{[(4-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}フェニル)カルボニル]アミノ}-5-(ベンジルオキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート(1.00 g)のTHF(7.0 mL)溶液にナトリウムメトキシド(28% メタノール溶液、2.0 mL)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。反応混合物を0 に冷却してトリフルオロ酢酸(4.0 mL)を加えた後、80 で3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルの1:1混合液で洗浄して、標題化合物(504 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.01 (3H, s), 4.02 (2H, td, J = 8.9, 3.9 Hz), 4.37-4.50 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.29-7.51 (6H, m), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.7 Hz).

【0814】

10

20

30

40

50

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-{4-[6-(ベンジルオキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド(46 mg)、トリフルオロ酢酸(1 mL)およびチオアニソール(0.1 mL)の混合物を55 で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルで洗浄してN-[(1S)-2-{4-[6-(ヒドロキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド(38.6 mg)を粉末として得た。得られた粉末を用い、実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.35-0.41 (2H, m), 0.64-0.71 (2H, m), 1.30-1.36 (4H, m), 2.01 (3H, s), 3.87 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.02 (2H, td, J = 9.0, 3.6 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 5.65-5.75 (1H, m), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (2H, d, J = 9.0 Hz).

【0815】

実施例36

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0816】

A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノールを用いて実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.28-0.43 (2H, m), 0.50-0.66 (2H, m), 1.19-1.35 (1H, m), 3.99 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 13.6, 2.6 Hz), 8.13 (1H, t, J = 9.1 Hz).

【0817】

B) 2-エチルヘキシル 3-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノアート

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンを用いて実施例35の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.32-0.41 (2H, m), 0.55-0.66 (2H, m), 0.81-0.91 (6H, m), 1.20-1.37 (9H, m), 1.47-1.59 (1H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.29 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.97 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.01 (2H, d, J = 3.0 Hz), 6.89-6.98 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 9.8 Hz).

【0818】

C) 2-エチルヘキシル 3-{[2-アミノ-5-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート

2-エチルヘキシル 3-{[5-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノアートを用いて実施例35の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.22-0.32 (2H, m), 0.53 (2H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 0.80-0.91 (6H, m), 1.20-1.38 (9H, m), 1.46-1.60 (1H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.67 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.95 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.86 (2H, s), 6.63-6.69 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0819】

D) メチル 3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 243.1.

【0820】

10

20

30

40

50

E) 3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-カルボン酸

メチル 3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-カルボキシラートをを用いて実施例2の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 229.1.

【0821】

F) 2-エチルヘキシル 3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-5-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート

3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-カルボン酸および2-エチルヘキシル3-{[2-アミノ-5-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアートをを用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 590.1.

【0822】

G) N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

2-エチルヘキシル3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-5-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート(935 mg)、ナトリウムエトキシド(20% エタノール溶液、1.08 g)およびTHF(10 mL)の混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸(0.611 mL)を加え、得られた混合物を70℃で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(酢酸エチル)を行い標題化合物を白色結晶(71.6 mg)として得た。

【0823】

実施例37

N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0824】

A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン

4-フルオロ-3-ニトロフェノールを用いて実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.29-0.41 (2H, m), 0.53-0.63 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 3.91 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.34-7.43 (1H, m), 7.47-7.56 (1H, m), 7.57-7.63 (1H, m).

【0825】

B) 2-エチルヘキシル 3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノアート

4-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロ-2-ニトロベンゼンを用いて実施例35の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.29-0.42 (2H, m), 0.52-0.65 (2H, m), 0.75-0.93 (6H, m), 1.08-1.39 (9H, m), 1.43-1.60 (1H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 3.21 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.86-4.00 (4H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.52-7.67 (2H, m).

【0826】

C) 2-エチルヘキシル 3-{[2-アミノ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート

2-エチルヘキシル3-{[4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロフェニル]スルファニル}プロパノアートをを用いて実施例35の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.23-0.34 (2H, m), 0.48-0.61 (2H, m), 0.76-0.92 (6H, m), 1.21-1.38 (9H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 2.73-2.80 (2H, m)

, 3.71 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.93 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.37 (2H, s), 6.09 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 6.29 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.7 Hz).

【 0 8 2 7 】

D) 2-エチルヘキシル 3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアート

3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-カルボン酸および2-エチルヘキシル3-{[2-アミノ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアートを用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 590.1.

10

【 0 8 2 8 】

E) N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

2-エチルヘキシル3-{[2-{[(3-{[(2S)-2-(アセチルアミノ)プロピル]オキシ}イソオキサゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]スルファニル}プロパノアートを用いて実施例36の工程Gと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 8 2 9 】

実施例38

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

20

【 0 8 3 0 】

A) メチル 4-ブロモ-3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(2.00 g)、N-ブロモスクシンイミド(1.43 g)およびアセトニトリル(50 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(2.20 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 3.68-4.20 (6H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 13.53 (1H, s).

30

【 0 8 3 1 】

B) メチル 1-ベンジル-4-ブロモ-3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

メチル 4-ブロモ-3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートおよびベンジルブロミドを用いて実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 3.73-4.15 (6H, m), 5.54 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-7.40 (5H, m).

【 0 8 3 2 】

40

C) メチル 1-ベンジル-3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート

アルゴン雰囲気下、メチル 1-ベンジル-4-ブロモ-3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボキシラート(1.03 g)、トリメチルボロキシン(552 mg)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン付加体(181 mg)、炭酸カリウム(912 mg)およびDMF(20 mL)の混合物を155 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(330 mg)として得た。

50

MS (ESI+): [M+H]⁺ 404.2.

【 0 8 3 3 】

D) 1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

メチル 1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートを用いて実施例2の工程Bと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 390.2.

【 0 8 3 4 】

E) tert-ブチル [(1S)-2-((1-ベンジル-5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

10

1-ベンジル-3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 497.2.

【 0 8 3 5 】

F) tert-ブチル [(1S)-2-((1-ベンジル-5-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-((1-ベンジル-5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例2の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

20

MS (ESI+): [M+H]⁺ 479.2.

【 0 8 3 6 】

G) tert-ブチル [(1S)-2-((1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-((1-ベンジル-5-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.28-0.38 (2H, m), 0.51-0.65 (2H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.24-1.31 (1H, m), 1.38 (9H, s), 2.22 (3H, s), 3.76-4.13 (5H, m), 5.75 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96-7.06 (1H, m), 7.09-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7 Hz).

30

【 0 8 3 7 】

H) N-[(1S)-2-((1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-((1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 475.3.

40

【 0 8 3 8 】

I) N-[(1S)-2-((5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

N-[(1S)-2-((1-ベンジル-5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドを用いて実施例8の工程Hと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 8 3 9 】

実施例39

N-[(1S)-2-((1-ベンジル-5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

50

【 0 8 4 0 】

A) tert-ブチル [(1S)-2-({1-ベンジル-5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

1-ベンジル-3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 483.4.

【 0 8 4 1 】

B) tert-ブチル [(1S)-2-({1-ベンジル-5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル [(1S)-2-({1-ベンジル-5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例2の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 465.4.

【 0 8 4 2 】

C) tert-ブチル [(1S)-2-({1-ベンジル-5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル [(1S)-2-({1-ベンジル-5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 519.4.

【 0 8 4 3 】

D) N-[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル [(1S)-2-({1-ベンジル-5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 8 4 4 】

実施例40

N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 8 4 5 】

N-[(1S)-2-({1-ベンジル-5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドを用いて実施例8の工程Hと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 8 4 6 】

実施例41

N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 8 4 7 】

A) tert-ブチル [(1S)-2-({5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

3-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)イソオキサゾール-5-カルボン酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI-): [M-H]⁻ 392.3.

【 0 8 4 8 】

B) tert-ブチル [(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例2の工程Dおよび実施例1

10

20

30

40

50

の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 430.1.

【0849】

C) tert-ブチル [(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例23の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.27-0.43 (2H, m), 0.52-0.70 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.19-1.32 (1H, m), 1.38 (9H, s), 2.25 (3H, s), 3.79-4.02 (3H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 6.86-7.01 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0850】

D) N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0851】

実施例42

N-[2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フルオロメチル)エチル]アセトアミド

【0852】

A) メチル 3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボキシラート(1.88 g)、2-(フルオロメチル)オキシラン(1.00 g)、炭酸カリウム(1.82 g)およびDMF(2 mL)の混合物を室温で2時間、続いて70 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(585 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 220.1.

【0853】

B) 3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)イソオキサゾール-5-カルボン酸

メチル 3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラートを用いて実施例6の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI-): [M-H]⁻ 204.1.

【0854】

C) 2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フルオロメチル)エチル メタンスルホナート

3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)イソオキサゾール-5-カルボン酸(457 mg)、メタンスルホンクロリド(0.517 mL)、トリエチルアミン(0.668 mL)およびTHF(20 mL)の混合物を0 °Cで1時間、続いて室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を2-アミノベンゼン-1,4-ジオール塩酸塩(360 mg)、HATU(848 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.769 mL)およびDMF(10 mL)と混合し、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、2-({5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フ

10

20

30

40

50

ルオロメチル)エチル メタンスルホナートを不純物との混合物(318 mg)として得た。ヘキサクロロエタン(482 mg)およびトリフェニルホスフィン(641 mg)のアセトニトリル(5 mL)溶液にトリエチルアミン(0.908 mL)を室温に加え、得られた混合物を室温で10分間撹拌した後、上述した方法で得られた2-({5-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フルオロメチル)エチル メタンスルホナート(318 mg、不純物との混合物)、アセトニトリル(5 mL)およびTHF(2 mL)の混合物を加えた。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、2-フルオロ-1-({[5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)エチル メタンスルホナートを不純物との混合物(321 mg)として得た。得られた2-フルオロ-1-({[5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}メチル)エチル メタンスルホナート(321 mg、不純物との混合物)、(プロモメチル)シクロプロパン(128 mg)、炭酸カリウム(131 mg)およびDMF(5 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(97.3 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 427.0.

【0855】

D) N-[2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フルオロメチル)エチル]アセトアミド

2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フルオロメチル)エチル メタンスルホナート(97.3 mg)、アジ化ナトリウム(29.7 mg)およびジメチルスルホキシド(2 mL)の混合物を100 で4時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をトリフェニルホスフィン(71.8 mg)、THF(3 mL)および水(1 mL)と混合し、得られた混合物を90 で2時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を無水酢酸(1 mL)、トリエチルアミン(1 mL)および酢酸エチル(3 mL)と混合し、得られた混合物を60 で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた残渣をHPLC(C18、移動相: 水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物を白色結晶(52.3 mg)として得た。

【0856】

実施例43

N-{1-[(5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)メチル]-2,2-ジフルオロエチル}アセトアミド

【0857】

A) メチル 3-[(2-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)オキシ]イソオキサゾール-5-カルボキシラート

2-エテニルオキシランを用いて実施例42の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 214.0.

【0858】

B) メチル 3-(3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-[(2-ヒドロキシブタ-3-エン-1-イル)オキシ]イソオキサゾール-5-カルボキシ

ラート(2.71 g)、トリフルオロメタンスルホン酸 t -ブチルジメチルシリル(4.03 g)、2,6-ジメチルピリジン(1.64 g)およびTHF(30 mL)の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を四酸化オスミウム(7%固定化触媒、2.31 g)、過ヨウ素酸ナトリウム(13.6 g)、アセトニトリル(30 mL)、アセトン(30 mL)および水(20 mL)と混合し、得られた混合物を室温で3日間撹拌した。ろ過により沈殿物を除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン(20 mL)と混合した後、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(5.04 mL)を室温でゆっくり滴下し、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(20 mL)と混合した後、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0 M THF溶液、25.4 mL)を0 でゆっくり滴下し、得られた混合物を0 で30分間撹拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(370 mg)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 238.1.

【0859】

C) メチル 3-{3,3-ジフルオロ-2-[(メチルスルホニル)オキシ]プロポキシ}イソオキサゾール-5-カルボキシラート

メチル 3-(3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロポキシ)イソオキサゾール-5-カルボキシラート(370 mg)、メタンスルホンクロリド(0.362 mL)、トリエチルアミン(0.652 mL)およびTHF(10 mL)の混合物を0 で1時間、続いて室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色油状化合物(432 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.33 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37-4.78 (2H, m), 5.14-5.45 (1H, m), 6.13-6.66 (1H, m), 7.20 (1H, s).

【0860】

D) 1-[(5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2,2-ジフルオロエチル メタンスルホナート

メチル 3-{3,3-ジフルオロ-2-[(メチルスルホニル)オキシ]プロポキシ}イソオキサゾール-5-カルボキシラートを用いて実施例6の工程Dおよび実施例2の工程C、工程Dおよび工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 445.0.

【0861】

E) N-{1-[(5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2,2-ジフルオロエチル}アセトアミド

1-[(5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2,2-ジフルオロエチル メタンスルホナートを用いて実施例42の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0862】

実施例44

1-[(1S)-2-((5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素

【0863】

tert-ブチル[(1S)-2-((5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例16と同様の方法(トリエチルアミンの代わりにピリジンを用いた)により標題化合物

10

20

30

40

50

を得た。

【 0 8 6 4 】

実施例45

1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【 0 8 6 5 】

tert-ブチル[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例22と同様の方法(トリエチルアミンの代わりにピリジンを用いた)により標題化合物を得た。

10

【 0 8 6 6 】

実施例46

N-[(1S)-2-{[5-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 8 6 7 】

A) tert-ブチル [(1S)-2-{[5-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル [(1S)-2-{[5-(5-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートおよびヨウ化エチルを用いて実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

20

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 404.3.

【 0 8 6 8 】

B) N-[(1S)-2-{[5-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル [(1S)-2-{[5-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバマートを用い、実施例2の工程Fと同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 8 6 9 】

実施例47

N-(3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチル-3-オキソプロピル)アセトアミド

30

【 0 8 7 0 】

A) tert-ブチル {3-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-メチル-3-オキソプロピル}カルバマート

3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸を用いて実施例24の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.03 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 2.34-2.47 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.74-3.94 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.3 Hz).

【 0 8 7 1 】

40

B) tert-ブチル [3-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-3-オキソプロピル]カルバマート

tert-ブチル{3-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-メチル-3-オキソプロピル}カルバマートおよび5-プロモ-2-クロロピリジンを用いて実施例24の工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.31 (9H, s), 2.90-3.09 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.85-4.08 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.3 Hz).

【 0 8 7 2 】

C) tert-ブチル (3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]

50

ピリジン-3-イル}-1-メチル-3-オキソプロピル)カルバマート

tert-ブチル[3-(6-クロロピリジン-3-イル)-1-メチル-3-オキソプロピル]カルバマートを用いて実施例1の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 452.0.

【0873】

D) N-(3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチル-3-オキソプロピル)アセトアミド

tert-ブチル(3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチル-3-オキソプロピル)カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0874】

実施例48

メチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

【0875】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例17の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

【0876】

実施例49

N-[(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロピル]アセトアミド

【0877】

A) 2-(5-ブromoピリジン-2-イル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール5-ブromoピリジン-2-カルボン酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用いて実施例2の工程C、工程Dおよび実施例1の工程Aと同様の方法により標題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.21-0.45 (2H, m), 0.53-0.76 (2H, m), 1.09-1.44 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.11-8.21 (1H, m), 8.24-8.44 (1H, m), 8.91 (1H, d, J = 2.3 Hz).

【0878】

B) tert-ブチル [(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]カルバマート

アルゴン雰囲気下、2-(5-ブromoピリジン-2-イル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール(200 mg)、tert-ブチル [(1S)-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]カルバマート(196 mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(20.3 mg)、ヨウ化銅(I)(11.0 mg)、トリエチルアミン(0.081 mL)およびDMF(5 mL)の混合物を80 °Cで8時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を黄色粉末(150 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 434.5.

【0879】

C) N-[(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロパ-2-イン-1-イル]カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 376.1.

【0880】

10

20

30

40

50

D) N-[(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロピル]アセトアミド

水素雰囲気下、N-[(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロピル]アセトアミド(98.0 mg)、10%パラジウム/炭素(50%含水、19.6 mg)、メタノール(5 mL)およびTHF(1 mL)の混合物を50で4時間攪拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製して、標題化合物を黄色結晶(37.0 mg)として得た。

【0881】

実施例50

10

N-[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0882】

A) tert-ブチル [(1S)-2-({6-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

5-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸を用いて実施例2の工程Cと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 422.3.

【0883】

B) tert-ブチル [(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

20

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例2の工程Dおよび工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 458.2.

【0884】

C) N-[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

30

【0885】

実施例51

N-[(1S)-2-({6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0886】

A) tert-ブチル [(1S)-2-({6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートおよびヨウ化エチルを用いて実施例2の工程Dおよび工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

40

MS (ESI+): [M+H]⁺ 432.1.

【0887】

B) N-[(1S)-2-({6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0888】

実施例52

50

N-[(1S)-2-({6-[6-(2-フルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0889】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル)カルバマート(4.00 g)および1-ブロモプロパン-2-オン(1.56 g)を用いて実施例2の工程E、実施例24の工程Fと同様の方法により得たtert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(2-ヒドロキシプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル)カルバマート(1.02 g)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(0.848 mL)およびトルエン(10 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して得られたtert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(2-フルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル)カルバマートを、実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物(61.3 mg)を得た。

【0890】

実施例53

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-2-メトキシピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0891】

A) 3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)-6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル アセタート

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル)カルバマート(2.34 g)、m-クロロ過安息香酸(2.66 g)およびアセトニトリル(30 mL)の混合物を50 で終夜撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-オキシドピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル)カルバマートを不純物との混合物(200 mg)として得た。上述したtert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-オキシドピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル)カルバマート(200 mg、不純物との混合物)、無水酢酸(224 mg)およびトルエン(5 mL)の混合物を110 で終夜撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色油状化合物(111 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.26-0.42 (2H, m), 0.53-0.68 (2H, m), 1.11 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.21-1.33 (1H, m), 1.39 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.78-4.03 (5H, m), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.3 Hz).

【0892】

B) tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-2-メトキシピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル)カルバマート

3-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)-6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-2-イル アセタート(111 mg)、THF(1 mL)、メタノール(1 mL)および1 M水酸化リチウム水溶液(1 mL)の混合物を0 で2時間撹拌した。反応混合物を1 M塩酸により0 で中和した後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をトルエン(2 mL)、ヨウ化メチル(0.021 mL)および炭酸銀(I)(92 mg)と混合し、得られた混合物を85 で3日間撹拌した。反応混合物にヨウ化メチル(0.021 mL)およびお

10

20

30

40

50

よび炭酸銀(1)(92 mg)をさらに加え、混合物を85℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を白色粉末(70.0 mg)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 470.3.

【0893】

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-2-メトキシピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-2-メトキシピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートをを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 376.1.

【0894】

実施例54

N-[(1S)-2-{{6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル}オキシ}-1-メチルエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【0895】

tert-ブチル[(1S)-2-{{6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル}オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(300 mg)、酢酸エチル(10 mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をピリジン(3 mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸無水物(0.150 mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸無水物(0.301 mL)をさらに加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および1 M塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(酢酸エチル)を行い標題化合物を白色結晶(205 mg)として得た。

【0896】

実施例55

N-[(1S)-2-{{6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル}オキシ}-1-メチルエチル]-2,2-ジフルオロアセトアミド

【0897】

tert-ブチル[(1S)-2-{{6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル}オキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(300 mg)、酢酸エチル(5 mL)および4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去した後に、残渣をジフルオロ酢酸(105 mg)、WSC(209 mg)、HOBt(167 mg)、トリエチルアミン(0.506 mL)およびDMF(3 mL)と混合した。混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(酢酸エチル)を行い標題化合物を白色結晶(164 mg)として得た。

【0898】

実施例56

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-オキシドピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0899】

A) tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-オキシドピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(529 mg)、m-クロロ過安息香酸(602 mg)およびアセトニトリル(10 mL)の混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物に

飽和炭酸水素ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を淡黄色固体(134 mg)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 456.4.

【0900】

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-オキシドピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-オキシドピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートをを用いて実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0901】

実施例57

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0902】

A) 1-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]プロパン-2-オン

2-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(3.00 g)のTHF溶液(50 mL)に、メチルマグネシウムブロミド(19.6 mL、1.4 M、トルエン-ジエチルエーテル(3/1)混合溶液)を、氷冷下で滴下した。混合物を室温で3時間撹拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して標題化合物を無色油状物(1.29 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.20-0.40 (2H, m), 0.46-0.69 (2H, m), 0.99-1.39 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.77-3.87 (4H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

【0903】

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

1-[2-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル]プロパン-2-オンを用い、実施例24の工程Eおよび実施例24の工程G、工程Hおよび工程Iと同様の方法により標題化合物を得た。

【0904】

実施例58

N-[(1S)-2-({2-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリミジン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0905】

A) 2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール

5-ブロモピリミジン-2-カルボン酸および4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩を用いて実施例2の工程C、工程Dおよび工程Eと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.29-0.43 (2H, m), 0.51-0.72 (2H, m), 1.15-1.40 (1H, m), 3.93 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.23 (2H, s).

【0906】

B) 2-[5-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール

アルゴン雰囲気下、2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール(260 mg)、ベンジルアルコール(812 mg)、炭酸セシウム(368 mg)、

10

20

30

40

50

ヨウ化銅(I) (14.3 mg)、1,10-フェナントロリン (27.0 mg) およびトルエン (5 mL) の混合物を110 °Cで3日間撹拌した。ろ過により沈殿物を除去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して、標題化合物を淡黄色固体 (205 mg) として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.31-0.43 (2H, m), 0.52-0.68 (2H, m), 1.16-1.34 (1H, m), 3.92 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.32-7.59 (6H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.83 (2H, s).

【0907】

C) N-[(1S)-2-({2-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリミジン-5-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

10

2-[5-(ベンジルオキシ)ピリミジン-2-イル]-6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾールを用いて実施例8の工程H、実施例2の工程Aおよび実施例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0908】

実施例59

N-[(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

【0909】

N-[(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

20

[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ヒドラジン 塩酸塩 (2.0 g) および1-ブロモ-2-(プロモメチル)-4-メトキシベンゼン (2.23 g) を用い、実施例12の工程A、工程B、工程C、工程Dおよび工程Eと同様の方法により標題化合物を無色結晶 (75.6 mg) として得た。

【0910】

実施例60

N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロプロトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【0911】

A) 3,3-ジフルオロプロチル メタンスルホナート

3,3-ジフルオロプロタン-1-オール (2.60 g) およびトリエチルアミン (6.58 mL) のTHF (50 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (2.74 mL) を0 °Cで滴下し、混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製して標題化合物を淡黄色油状化合物 (2.69 g) として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (3H, t, J = 19.3 Hz), 2.38 (2H, tt, J = 15.8, 6.4 Hz), 3.21 (3H, s), 4.34 (2H, t, J = 6.4 Hz).

【0912】

B) tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロプロトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

40

tert-ブチル [(1S)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートおよび3,3-ジフルオロプロチル メタンスルホナートを用いて実施例2の工程Cおよび工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 496.1.

【0913】

C) N-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロプロトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロプロトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施

50

例1の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

【0914】

実施例61

1-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]尿素

【0915】

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(310 mg)および4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾過した後、酢酸エチルで洗浄して、(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}プロパン-2-アミン 塩酸塩(255 mg)を得た。(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}プロパン-2-アミン 塩酸塩(84 mg)、(トリメチル)シリルイソシアナート(78 mg)、トリエチルアミン(68 mg)およびTHF(1 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルおよびTHFで希釈し水で洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色結晶(39.5 mg)として得た。

【0916】

実施例62

1-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]-3-メチル尿素

【0917】

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(310 mg)および4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾過した後、酢酸エチルで洗浄して、(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}プロパン-2-アミン 塩酸塩(255 mg)を得た。(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}プロパン-2-アミン 塩酸塩(84 mg)、メチルイソシアナート(38.5 mg)、トリエチルアミン(68 mg)およびTHF(1 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色結晶(51.9 mg)として得た。

【0918】

実施例63

3-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]-1,1-ジメチル尿素

【0919】

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(310 mg)および4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾過した後、酢酸エチルで洗浄して、(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}プロパン-2-アミン 塩酸塩(255 mg)を得た。(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}プロパン-2-アミン 塩酸塩(84 mg)、ジメチルカルバミン酸 クロリド(72.5 mg)、トリエチルアミン(68 mg)およびTHF(1 mL)の混合物を50℃で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を淡黄色粉末(42.8 mg)として得た。

【0920】

実施例64

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0921】

A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド

2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(316 mg)を用い、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を褐色油状物(397 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.40 (2H, q), 0.66-0.75 (2H, m), 1.25-1.41 (1H, m), 3.98 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.82 (1H, ddd, $J = 8.8, 6.9, 1.7$ Hz), 7.54-7.65 (1H, m), 10.19 (1H, s).

【0922】

B) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

4-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(397 mg)、tert-ブチル [(1S)-2-(4-アミノフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(498 mg)およびエタノール(12 mL)の混合物を還流下で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、アジ化ナトリウム(507 mg)およびDMF(8 mL)を加え、140 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を黄色固体(74.5 mg)として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.0.

【0923】

C) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(75.3 mg)を用い、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(49 mg)として得た。

【0924】

実施例65

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0925】

2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(316 mg)を用い、実施例2の工程E、実施例64の工程Bおよび実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(167 mg)として得た。

【0926】

実施例66

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0927】

2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(316 mg)を用い、実施例2の工程E、実施例64の工程Bおよび実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(33.6 mg)として得た。

【0928】

実施例67

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェ

ノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

A) 4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド

4-メチル-3-ニトロフェノール(49.1 g)および(ブromoメチル)シクロプロパン(47.6 g)を用い、実施例25の工程A、工程Bおよび工程Cと同様の方法により標題化合物を黄色結晶(20.89 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.37-0.45 (2H, m), 0.66-0.77 (2H, m), 1.22-1.39 (1H, m), 3.95 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.29 (1H, s).

【0929】

B) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

10

4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド(547 mg)および tert-ブチル [(1S)-2-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(703 mg)を用い、実施例25の工程Fと同様の方法により標題化合物を黄色固体(835 mg)として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.4.

【0930】

C) (2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}プロパン-2-アミン

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(544 mg)および4 M塩化水素/酢酸エチル(5 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物を橙色油状物(424 mg)として得た。

20

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.2.

【0931】

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}プロパン-2-アミン(211 mg)、アセチルクロリド(70 mg)、トリエチルアミン(90 mg)およびTHF(4 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(ヘキサン/酢酸エチル)を行い標題化合物を無色結晶(94 mg)として得た。

30

【0932】

実施例68

1-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]尿素

【0933】

40

(2S)-1-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}プロパン-2-アミン(211 mg)、(トリメチル)シリルイソシアナート(137 mg)およびTHF (4 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(エタノール/酢酸エチル)を行い標題化合物を無色結晶(117 mg)として得た。

【0934】

実施例69

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-2-フルオロフェ

50

ノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0935】

2-フルオロ-4-ニトロフェノール(471 mg)および4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド(623 mg)を用い、実施例25の工程D、工程E、工程Fおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(57 mg)として得た。

【0936】

実施例70

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-2,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0937】

2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェノール(525 mg)および4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド(231 mg)を用い、実施例25の工程D、工程E、工程Fおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(59.6 mg)として得た。

【0938】

実施例71

N-[(1S)-2-{4-[7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0939】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール

水素雰囲気下、トリス(1-メチルエチル)(4-ニトロフェノキシ)シラン(1.50 g)、10%パラジウム/炭素(50%含水、150 mg)および酢酸エチル(20 mL)の混合物を室温で1時間撹拌した。濾過により触媒を除去した後、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた褐色油状物および4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド(1.12 g)のエタノール(20 mL)溶液を70 で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後トリエチルホスファイト(5 mL)を加え、130 で4時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を黄色固体(6.53 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.36-0.44 (2H, m), 0.61-0.73 (2H, m), 1.09-1.16 (18H, m), 1.24-1.39 (4H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 6.93-7.02 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 8.20 (1H, s).

【0940】

B) 7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(1.23 g)、N-クロロコハク酸イミド(389 mg)および酢酸(10 mL)の混合物を100 で終夜撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を淡黄色油状物(1.20 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.35-0.43 (2H, m), 0.58-0.69 (2H, m), 1.10-1.14 (18H, m), 1.25-1.39 (4H, m), 4.01 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.93-7.03 (3H, m), 7.56 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68-7.77 (2H, m), 8.29 (1H, s).

【0941】

C) 4-[7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノール

7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(112 mg)のTHF(1 mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(1.0 M, 0.71 mL)を室温に加え1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して

10

20

30

40

50

、標題化合物を無色結晶(44.6 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 315.1.

【0942】

D) N-[(1S)-2-{4-[7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

4-[7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノール(43 mg)を用い、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(20.4 mg)として得た。

【0943】

実施例72

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0944】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(218 mg)のTHF(5 mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液(1.11 M, 0.59 mL)をアルゴン雰囲気下-78 で滴下し、30分間撹拌した。反応混合物にヨウ化メチル(142 mg)を-78 で加え、1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色油状物(159 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 451.3.

【0945】

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

6-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(271 mg)を用い、実施例71の工程C、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(156 mg)として得た。

【0946】

実施例73

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0947】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール

【0948】

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(218 mg)のTHF(2.5 mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液(1.11 M, 0.59 mL)をアルゴン雰囲気下-78 で滴下し、30分間撹拌した。反応混合物にN-フルオロベンゼンスルホンイミド(236 mg)を-78 で加えた後、0 で1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色結晶(110 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 455.2.

【0949】

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ

シ}フェニル)-2H-インダゾール(165 mg)を用い、実施例71の工程C、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(97 mg)として得た。

【0950】

実施例74

N-[(1S)-2-{4-[7-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0951】

A) 7-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(1.31 g)の酢酸エチル(15 mL)溶液にN-ブromoコハク酸イミド(0.56 g)およびアゾビスイソブチロニトリル(99 mg)を加え、80 で3時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を橙色油状物(1.41 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.35-0.45 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.09-1.16 (18H, m), 1.21-1.41 (4H, m), 4.01 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 8.33 (1H, s).

【0952】

B) N-[(1S)-2-{4-[7-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

7-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(920 mg)を用い、実施例71の工程C、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(585 mg)として得た。

【0953】

実施例75

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0954】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-3-ヨード-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(803 mg)のTHF(6 mL)溶液にリチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液(1.11 M, 3.3 mL)をアルゴン雰囲気下-78 で滴下し、0 で2時間撹拌した。反応混合物にヨウ素(933 mg)のTHF(3 mL)溶液を加え、0 で1時間撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をメタノールを用いて再結晶し、標題化合物を無色結晶(782 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 563.3.

【0955】

B) メチル({4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}スルホニル)(ジフルオロ)アセタート

6-(シクロプロピルメトキシ)-3-ヨード-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(500 mg)、ヨウ化銅(I)(169 mg)、メチルジフルオロ(フルオロスルホニル)アセタート(1.71 g)およびDMF(4 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、80 で1時間撹拌した。反応混合物をセラライトにてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色結晶(365 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 521.0.

【0956】

C) 4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノール

メチル (4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ)スルホニル(ジフルオロ)アセタート(365 mg)のメタノール(4 mL)溶液に27%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1 mL)を室温で滴下し、3時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、
10
標題化合物を無色粉末(179 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 349.3.

【0957】

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノール(179 mg)を用い、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(117 mg)として得た。

【0958】

実施例76

N-[(1S)-2-{4-[3-シアノ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0959】

A) 6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール-3-カルボニトリル

6-(シクロプロピルメトキシ)-3-ヨード-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール(281 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(92 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(111 mg)、シアン化亜鉛(88 mg)、亜鉛末(33 mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(3 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、120℃で1.5時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルを用いてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色結晶(189 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.36-0.45 (2H, m), 0.64-0.75 (2H, m), 1.10-1.16 (18H, m), 1.23-1.38 (4H, m), 3.88 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.99-7.07 (3H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.63-7.73 (3H, m).

【0960】

B) N-[(1S)-2-{4-[3-シアノ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

6-(シクロプロピルメトキシ)-2-(4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}フェニル)-2H-インダゾール-3-カルボニトリル(187 mg)を用い、実施例71の工程C、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(76.7 mg)として得た。

【0961】

実施例77

N-[(1S)-2-{4-[7-シアノ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0962】

N-[(1S)-2-{4-[7-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド(150 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジ

10

20

30

40

50

パラジウム(0)(45 mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(54.4 mg)、シアン化亜鉛(57.7 mg)、亜鉛末(10.7 mg)およびN,N-ジメチルアセトアミド(3 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、120 °Cで1.5時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルを用いてろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を無色結晶(54.5 mg)として得た。

【0963】

実施例78

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-メチル-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

10

【0964】

N-[(1S)-2-{4-[7-ブromo-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド(200 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(101 mg)、メチルボロン酸(131 mg)、炭酸ナトリウム水溶液(2 M, 0.66 mL)およびトルエン(1 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、120 °Cで1時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、HPLC (C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物を無色結晶(22.5 mg)として得た。

20

【0965】

実施例79

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-2-メチルフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

2-メチル-4-ニトロフェノール(306 mg)を用い、実施例25の工程D、工程E、工程Fおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(115 mg)として得た。

【0966】

実施例80

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-メチルフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

30

3-メチル-4-ニトロフェノール(306 mg)を用い、実施例25の工程D、工程E、工程Fおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(137 mg)として得た。

【0967】

実施例81

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0968】

A) 2,6-ジフルオロ-4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}アニリン

4-アミノ-3,5-ジフルオロフェノール(580 mg)、イミダゾール(354 mg)、塩化トリイソプロピルシラン(848 mg)およびDMF(12 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を淡褐色油状物(1.0 g)として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.06-1.11 (18H, m), 1.14-1.32 (3H, m), 3.38 (2H, brs), 6.28-6.53 (2H, m).

【0969】

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

2,6-ジフルオロ-4-{[トリス(1-メチルエチル)シリル]オキシ}アニリン(1.0 g)および4-

50

(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド(734 mg)を用い、実施例25の工程F、実施例71の工程C、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(27.6 mg)として得た。

【0970】

実施例82

N-[(1S)-2-{3-クロロ-4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0971】

4-アミノ-3-クロロフェノール 塩酸塩(580 mg) および4-(シクロプロピルメトキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド(353 mg)を用い、実施例81の工程A、実施例25の工程F、実施例71の工程C、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(263 mg)として得た。

【0972】

実施例83

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0973】

A) 2-プロモ-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン

6-プロモピリジン-3-オール(5.22 g)を用い、実施例2の工程Eと同様の方法により標題化合物を無色油状物(6.82 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 228.1.

【0974】

B) 5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-アミン

2-プロモ-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン(5.65 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(454 mg)、1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(925 mg)、1,1'-ジフェニルメタンイミン(5.42 g)、ナトリウム t-ブトキシド(3.33 g)およびトルエン(50 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、80 °Cで3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、THF(15 mL)で希釈し、1 M 塩酸(15 mL)を加え室温で30分間撹拌した。6 M 塩酸(6 mL)を加えた後、有機層と水層を分離した。分離した有機層を1 M 塩酸で抽出した。合わせた水層を8 M 水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した後、再結晶(ヘキサン/ジエチルエーテル)することにより標題化合物を無色結晶(3.67 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 165.1.

【0975】

C) 4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノール

5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-アミン(328 mg)、2-プロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン(430 mg)およびエタノール(10 mL)の混合物を80 °Cで4時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、生じた結晶をろ取した。得られた結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびTHFに溶解させ、2回酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して標題化合物を褐色固体(561 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 281.2.

【0976】

D) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノール(561 mg)を用い、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(39.8 mg)として得た。

【 0 9 7 7 】

実施例84

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 0 9 7 8 】

A) tert-ブチル [(1S)-2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

4-ヨードフェノール(5.50 g)を用い、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を無色結晶(4.71 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H-Boc]⁺ 278.0.

【 0 9 7 9 】

B) 5-(シクロプロピルメトキシ)-2-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン

2-ブロモ-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン(1.145 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(175 mg)、ヨウ化銅(I)(48 mg)、トリメチルシリルアセチレン(737 mg)、トリエチルアミン(759 mg)およびDMF(15 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトでろ過した後、有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を黄色油状物(774 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 246.1.

【 0 9 8 0 】

C) 5-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチニルピリジン

5-(シクロプロピルメトキシ)-2-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン(773 mg)の THF(15 mL)溶液にテトラブチルアンモニウム フルオリドのTHF溶液(1.0 M, 4.1 mL)を室温で加えた後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を無色油状物(591 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 174.2.

【 0 9 8 1 】

D) tert-ブチル [(1S)-2-(4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}フェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

5-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチニルピリジン(591 mg)、tert-ブチル [(1S)-2-(4-ヨードフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(1.67 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(120 mg)、ヨウ化銅(I)(32.5 mg)、トリエチルアミン(518 mg)およびDMF(10 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下、60 °Cで終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水で希釈し、セライトでろ過した後、有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を黄色固体(1.40 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 423.2.

【 0 9 8 2 】

E) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

(アミノオキシ)(ヒドロキシ)スルファン ジオキシド(679 mg)を水(3 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 °Cで滴下し中和した。得られた混合物にtert-ブチル [(1S)-2-(4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}フェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(845 mg)の メタノール(5 mL)溶液を室温で加え60 °Cで終夜撹拌し

10

20

30

40

50

た後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にDMF(8 mL)および炭酸カリウム(829 mg)を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水で希釈し有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を無色固体(134 mg)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 438.2.

【0983】

F) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

10

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(134 mg)を用い、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(89.8 mg)として得た。

【0984】

実施例85

N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【0985】

A) 5-エトキシ-2-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン

6-プロモピリジン-3-オール(3.48 g)を用い、実施例25の工程Aおよび実施例84の工程Bと同様の方法により標題化合物を黄色油状物(2.74 g)として得た。

20

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 220.1.

【0986】

B) 5-エトキシ-2-エチニルピリジン

5-エトキシ-2-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン(2.74 g)のメタノール(40 mL)溶液に8 M 水酸化ナトリウム水溶液(3.73 mL)を室温に加えた後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を淡褐色粉末(1.72 g)として得た。

30

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 148.3.

【0987】

C) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[(5-エトキシピリジン-2-イル)エチニル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート

5-エトキシ-2-エチニルピリジン(1.63 g)を用い、実施例84の工程Dと同様の方法により標題化合物を黄色粉末(2.22 g)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 397.3.

【0988】

D) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

40

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[(5-エトキシピリジン-2-イル)エチニル]フェノキシ}-1-メチルエチル]カルバマート(2.25 g)のTHF(30 mL)溶液に2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン(1.75 g, 含水)を室温に加え1時間撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にDMF(20 mL)および炭酸カリウム(1.18 g)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水で希釈し有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を無色結晶(1.18 g)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 412.3.

50

【 0 9 8 9 】

E) N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(200 mg)を用い、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(75 mg)として得た。

【 0 9 9 0 】

実施例86

N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【 0 9 9 1 】

A) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(400 mg)、1,1'-ジフルオロ-2,2'-ビピリジニウム ビス(テトラフルオロボレート)(358 mg)およびアセトニトリル(3 mL)の混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を無色結晶(129 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.41-1.51 (12H, m), 3.92-4.14 (5H, m), 4.78 (1H, brs), 6.88 (1H, dd, J = 9.6, 2.1 Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.88-7.95 (2H, m).

【 0 9 9 2 】

B) N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(128 mg)を用い、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(66 mg)として得た。

【 0 9 9 3 】

実施例87

1-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロブトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【 0 9 9 4 】

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロブトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマートを用いて実施例2と同様の方法により標題化合物を得た。

【 0 9 9 5 】

実施例88

N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【 0 9 9 6 】

A) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシ-7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(580 mg)のTHF(10 mL)溶液にn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 M, 2.2 mL)をアルゴン雰囲気下-78 で滴下し、1.5時間撹拌した。反応混合物にN-フルオロベンゼンスルホンイミド(578 mg)を-78 で加えた後、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、標題化合物を淡黄色固体(187 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 430.3.

【0997】

B) N-[(1S)-2-[4-(6-エトキシ-7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(187 mg)を用い、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(108 mg)として得た。

【0998】

10

実施例89

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【0999】

A) 2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

(アミノオキシ)(ヒドロキシ)スルファン ジオキシド(3.39 g)を水(10 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 で滴下し中和した。得られた混合物に5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-アミン(1.64 g)のエタノール(25 mL)溶液を0 で加え70 で3日間攪拌した後、反応混合物に4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド(2.12 g)および炭酸カリウム(4.15 g)を加え、70 で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水で希釈し有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を黄色固体(134 mg)として得た。

20

MS (ESI+): [M+H]⁺ 372.2.

【1000】

B) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

2-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(453 mg)を用い、実施例12の工程Cおよび実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶(124 mg)として得た。

30

【1001】

実施例90

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【1002】

A) メチル 5-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)ピリジン-2-カルボキシラート

メチル 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシラート(2.60 g)を用い、実施例1の工程Bと同様の方法により標題化合物を白色固体(4.78 g)として得た。

40

MS (ESI+): [M+H]⁺ 311.2.

【1003】

B) tert-ブチル {(1S)-2-[(6-ホルミルピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

メチル 5-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)ピリジン-2-カルボキシラート(4.78 g)のTHF(75 mL)溶液に、ジイソブチルアルミニウム ヒドリドのトルエン溶液(1.0 M, 30.8 mL)を-78 で加え、アルゴン雰囲気下-20 で2時間攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物(22.7 g)を-78 で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した後、減圧下溶媒を留去して標題化合物を淡黄色固体(4.30 g)として得

50

た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 281.2.

【 1 0 0 4 】

C) tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-アミン(821 mg)のTHF(30 mL)溶液に2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン(800 mg、含水)を室温で加え終夜撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にDMF(20 mL)、tert-ブチル{(1S)-2-[(6-ホルミルピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート(1.40 g)および炭酸カリウム(1.04 g)を加え、60 °Cで3日間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、酢酸エチルおよび水で希釈し有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し標題化合物を無色固体(700 mg)として得た。

10

MS (ESI+): [M+H]⁺ 440.2.

【 1 0 0 5 】

D) (2S)-1-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)プロパン-2-アミン

tert-ブチル[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート(700 mg)を用い、実施例67の工程Cと同様の方法により標題化合物を黄色ガム状物(491 mg)として得た。

20

MS (ESI+): [M+H]⁺ 340.1.

【 1 0 0 6 】

E) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

(2S)-1-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)プロパン-2-アミン(245 mg)を用い、実施例67の工程Dと同様の方法により標題化合物を無色結晶(224 mg)として得た。

【 1 0 0 7 】

実施例91

30

1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【 1 0 0 8 】

(2S)-1-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)プロパン-2-アミン(245 mg)を用い、実施例68と同様の方法により標題化合物を無色結晶(157 mg)として得た。

【 1 0 0 9 】

実施例92

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

40

【 1 0 1 0 】

A) 4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェニル アセタート

4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノール(487 mg)を用い、実施例67の工程Dと同様の方法により標題化合物を淡褐色粉末(494 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 323.2.

【 1 0 1 1 】

B) 4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノール

50

4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェニル アセター
ト (425 mg)、2,6-ジクロロ-1-フルオロピリジニウム トリフルオロメタンスルホナート (1
.25 g) およびアセトニトリル (6 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで二度抽出した。合わせた有機層を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、得られた化合物をメタノ
ール (6 mL) に溶解し1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.66 mL) を室温に加え1時間攪拌した後
、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈し1 M 塩酸で中和した
後、有機層と水層に分離した。分離した水層を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣
を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標題化合
物を淡褐色粉末 (54 mg) として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺ 299.2.

【 1 0 1 2 】

C) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-
イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノ
ール (53.6 mg) を用い、実施例25の工程Dおよび工程Gと同様の方法により標題化合物を暗
黄色固体 (9.4 mg) として得た。

【 1 0 1 3 】

実施例93

N-[(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-
メチルエチル]アセトアミド

【 1 0 1 4 】

4-プロモ-3-フルオロフェノール (5.0 g) および2-プロモ-5-エトキシピリジン (2.74 g)
を用い、実施例1の工程B、実施例84の工程B、実施例85の工程B、実施例84の工程D、実施
例85の工程D、実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を淡桃色結晶 (91.4 mg) と
して得た。

【 1 0 1 5 】

実施例94

N-[(1S)-2-({6-[7-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]
ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド

【 1 0 1 6 】

4-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-アミン (360 mg) を用い、実施例90の工程C、実施例12の
工程C、実施例2の工程E、および実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結
晶 (42.9 mg) として得た。

【 1 0 1 7 】

実施例95

N-[(1S)-2-{4-[7-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]
フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 1 0 1 8 】

A) メチル 4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ベンゾア
ート

メチル 4-ヒドロキシベンゾアート (1.52 g) を用い、実施例1の工程Bと同様の方法によ
り標題化合物を無色固体 (2.36 g) として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.45 (9H, s), 3.89 (3H, s),
3.98 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.07 (1H, brs), 4.71 (1H, brs), 6.78-7.01 (2H, m), 7.
84-8.14 (2H, m).

【 1 0 1 9 】

B) tert-ブチル [(1S)-2-(4-ホルミルフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート

10

20

30

40

50

メチル 4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)ベンゾアート (816 mg) の THF (10 mL) 溶液に、ジイソブチルアルミニウム ヒドリドのトルエン溶液 (1.0 M, 5.28 mL) を -78 で加え、アルゴン雰囲気下室温で30分間撹拌した。硫酸ナトリウム十水和物 (22.7 g) を -78 で加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過した後、減圧下溶媒を留去して tert-ブチル {(1S)-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマートおよびメチル 4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)ベンゾアートの混合物を淡黄色油状物 (813 mg) として得た。上述した tert-ブチル {(1S)-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]-1-メチルエチル}カルバマートおよびメチル 4-((2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)オキシ)ベンゾアートの混合物 (813 mg)、三酸化硫黄 ピリジン錯体 (657 mg)、DMSO (7 mL) およびトリエチルアミン (3 mL) の混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し標題化合物を無色油状物 (504 mg) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.31 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 3.95-4.13 (3H, m), 4.70 (1H, brs), 6.97-7.08 (2H, m), 7.79-7.88 (2H, m), 9.89 (1H, s).

【1020】

C) N-[(1S)-2-{4-[7-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-(4-ホルミルフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバマート (502 mg) および4-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-アミン (360 mg) を用い、実施例90の工程C、実施例12の工程C、実施例2の工程E、および実施例25の工程Gと同様の方法により標題化合物を無色結晶 (53.6 mg) として得た。

【1021】

実施例96

N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

【1022】

A) (2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル メタンスルホナート

メタンスルホニルクロリド (1.43 mL) を、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール (1.00 g) 及びトリエチルアミン (2.58 mL) の THF (10 mL) 溶液に0 で滴下した。混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物を無色油状物 (1.47 g) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 1.24-1.43 (1H, m), 1.57-1.79 (1H, m), 1.96-2.24 (1H, m), 3.05 (3H, s), 4.16-4.45 (2H, m).

【1023】

B) tert-ブチル{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバマート

トリエチルアミン (14.1 mL) をヘキサクロロエタン (7.46 g) 及びトリフェニルホスフィン (9.91 g) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に室温に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。次いで、tert-ブチル[(1S)-2-[(6-{6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート (5.31 g) 及びアセトニトリル (50 mL) の混合物を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル[(1S)-2-[(5-フルオロ-6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバマートを不純物との混合物 (10.7 g) として

10

20

30

40

50

得た。[(1S)-2-{[5-フルオロ-6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(4.28 g, 不純物との混合物)、(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチルメタンスルホナート(0.494 g)、炭酸カリウム(0.367 g)及びDMF(30 mL)の混合物を60 °Cで1時間攪拌した。次いで、追加の(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチルメタンスルホナート(0.494 g)及び炭酸カリウム(0.367 g)を加え、混合物を60 °Cで1時間攪拌した。次いで、追加の(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチルメタンスルホナート(0.494 g)及び炭酸カリウム(0.367 g)を加え、混合物を60 °Cで1時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色固体(1.39 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺494.2.

10

【1024】

C) N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート(690 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)及び酢酸エチル(10 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン(10 mL)及び無水酢酸(5 mL)と混合した。混合物を室温で終夜攪拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)及び再結晶(酢酸エチル)して精製し、標題化合物を白色結晶(496 mg)として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.40-1.60 (1H, m), 1.66-1.81 (1H, m), 1.82 (3H, s), 2.18-2.41 (1H, m), 3.95-4.33 (5H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69-7.82 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.34-8.43 (1H, m).

mp 163 - 164

【1025】

実施例97

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素

30

【1026】

tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート(690 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)及び酢酸エチル(10 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(10 mL)及びトリエチルアミン(1.559 mL)と混合し、次いで、トリメチルシリルイソシアネート(193 mg)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び再結晶(酢酸エチル)して精製し、標題化合物を淡黄色結晶(315 mg)として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.19 (3H, m), 1.43-1.61 (1H, m), 1.65-1.87 (1H, m), 2.15-2.38 (1H, m), 3.76-4.43 (5H, m), 5.50 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.67-7.87 (2H, m), 8.32-8.46 (1H, m).

【1027】

実施例98

N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【1028】

50

A) 2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エチル メタンスルホナート

メタンスルホニルクロリド (1.35 mL)を2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エタノール (1.42 g)及びトリエチルアミン(3.24 mL)のTHF(20 mL)溶液に0 で滴下した。混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色油状物(1.31 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17-1.30 (1H, m), 1.44-1.98 (4H, m), 3.19 (3H, s), 4.16-4.36 (2H, m).

【 1 0 2 9 】

10

B) tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート

トリエチルアミン(14.1 mL)をヘキサクロロエタン(7.46 g)及びトリフェニルホスフィン(9.91 g)のアセトニトリル(50 mL)溶液に室温に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。次いで、tert-ブチル [(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバメート(5.31 g)及びアセトニトリル(50 mL)の混合物を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル [(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバメートを不純物との混合物(10.7 g)として得た。tert-ブチル [(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]カルバメート(4.28 g, 不純物との混合物)、2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エチルメタンスルホナート(0.531 g)、炭酸カリウム(0.367 g)及びDMF(30 mL)の混合物を60 で1時間撹拌した。次いで、追加の2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エチルメタンスルホナート(0.531 g)及び炭酸カリウム(0.367 g)を加え、混合物を60 で1時間撹拌した。次いで、追加の2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エチルメタンスルホナート(1.06 g)及び炭酸カリウム(0.733 g)を加え、混合物を60 で1時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を無色油状物(1.83 g)として得た。

20

30

MS (ESI+): $[M+H]^+ 508.1$.

【 1 0 3 0 】

C) N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート(910 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)及び酢酸エチル(10 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン(10 mL)及び無水酢酸(5 mL)と混合した。混合物を室温で終夜撹拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)及び再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)して精製し、標題化合物を白色結晶(475 mg)として得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.39 (4H, m), 1.48-1.69 (1H, m), 1.73-2.10 (6H, m), 3.94-4.27 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.67-7.86 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.33-8.44 (1H, m).

【 1 0 3 1 】

実施例99

50

1-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素

【1032】

tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート(910 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)及びEtOAc(10 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(10 mL)及びトリエチルアミン(1.999 mL)と混合し、次いで、トリメチルシリルイソシアネート(248 mg)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び再結晶(酢酸エチル)して精製し、標題化合物を淡黄色結晶(145 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-2.01 (8H, m), 3.86-4.26 (5H, m), 5.51 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.69-7.86 (2H, m), 8.30-8.48 (1H, m).

【1033】

実施例100

N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【1034】

A) tert-ブチル [(1S)-2-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(1.9 Mトルエン溶液, 83 mL)を、4-ブromo-3-フルオロフェノール(25.0 g)、tert-ブチル[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバメート(25.2 g)、トリフェニルホスフィン(41.2 g)及びTHF(250 mL)の混合物に0 で滴下した。混合物を0 で30分間、次いで室温で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色固体(33.7 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.37 (9H, s), 3.64-3.99 (3H, m), 6.78 (1H, ddd, J = 8.9, 2.8, 0.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.1, 2.8 Hz), 7.50-7.69 (1H, m).

【1035】

B) 2-ブromo-5-エトキシピリジン

6-ブromoピリジン-3-オール(7.58 g)、ヨードエタン(5.23 mL)、炭酸カリウム(9.03 g)及びDMF(80 mL)の混合物を60 で3時間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色固体(7.58 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.7, 3.2 Hz), 7.47-7.62 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.9 Hz).

【1036】

C) tert-ブチル [(1S)-2-(4-エチニル-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

窒素下にて、tert-ブチル [(1S)-2-(4-ブromo-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(23.3 g)、エチニル(トリメチル)シラン(13.1 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド(4.70 g)、ヨウ化第一銅(1.27 g)、トリエチルアミン(14.0 mL)及びトルエン(20 mL)の混合物を100 で終夜撹拌した。析出物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(200 mL)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(1.0 M THF溶液, 201 mL)を室温で滴下した。混合物を室温で2時間撹拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

10

20

30

40

50

燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、ヘキサンで洗浄し、標題化合物を淡褐色固体(12.2 g)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.37 (9H, s), 3.72-4.00 (3H, m), 4.30 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.83-7.00 (2H, m), 7.39-7.54 (1H, m).

【1037】

D) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[(5-エトキシピリジン-2-イル)エチニル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート

窒素下にて、tert-ブチル [(1S)-2-(4-エチニル-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(9.36 g)、2-ブロモ-5-エトキシピリジン(5.86 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(2.04 g)、ヨウ化第一銅(0.552 g)、トリエチルアミン(6.06 mL)及びトルエン(20 mL)の混合物を100 で終夜撹拌した。析出物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を黄色固体(7.00 g)として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 415.1$.

【1038】

E) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}カルバメート

過塩素酸(6.39 mL)を、エチル N-[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]オキシ}エタンイミダート(10.60 g)のTHF(10 mL)溶液に0 で滴下した。混合物を0 で20分間撹拌した。混合物を氷水に注いだ。析出物をろ過し、水で洗浄した。残渣をtert-ブチル [(1S)-2-{4-[(5-エトキシピリジン-2-イル)エチニル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(7.00 g)のTHF(70 mL)溶液に室温で加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をDMF(70 mL)に溶解した。炭酸カリウム(4.67 g)を室温で加え、混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡褐色油状物(4.12 g)として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 430.1$.

【1039】

F) tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}カルバメート

1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン ビス(テトラフルオロボレート)(0.975 g)を、tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}カルバメート(1.37 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液に室温で加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、追加の1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン ビス(テトラフルオロボレート)(0.975 g)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を無色油状物(0.105 g)として得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 448.1$.

【1040】

G) N-[(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル {(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}カルバメート(52 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)及び酢酸エチル(1 mL)の混合物を室温で6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン(1 mL)及び無水酢酸(1 mL)と混合した。混合物を室温で終夜撹拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マ

10

20

30

40

50

グネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を白色結晶(18.7 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.82 (3H, s), 3.74-4.22 (5H, m), 6.88-7.16 (3H, m), 7.53-7.74 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.34 (1H, s).

【1041】

実施例101

1-[(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]尿素

【1042】

tert-ブチル [(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]カルバメート(52 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)及び酢酸エチル(1 mL)の混合物を室温で6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(1 mL)及びトリエチルアミン(0.130 mL)と混合し、次いで、トリメチルシリルイソシアネート(16.1 mg)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び分取HPLC(C18, 水/アセトニトリル(0.1% トリフルオロ酢酸含有))で精製した。目的のフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物を白色結晶(4.00 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.36 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.76-4.17 (5H, m), 5.49 (2H, s), 5.93-6.17 (1H, m), 6.88-7.18 (3H, m), 7.56-7.70 (2H, m), 8.34 (1H, s).

【1043】

実施例102

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【1044】

A) 2-プロモ-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン

6-プロモピリジン-3-オール(10.0 g)、(プロモメチル)シクロプロパン(7.76 g)、炭酸カリウム(11.9 g)及びDMF(100 mL)の混合物を60 °Cで終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を無色油状物(12.0 g)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25-0.40 (2H, m), 0.52-0.68 (2H, m), 1.02-1.40 (1H, m), 3.89 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.7, 3.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 3.0 Hz).

【1045】

B) tert-ブチル [(1S)-2-(4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

窒素下にて、2-プロモ-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン(3.11 g)、tert-ブチル[(1S)-2-(4-エチニル-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(4.00 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.957 g)、ヨウ化第一銅(0.260 g)、トリエチルアミン(2.85 mL)及びトルエン(10 mL)の混合物を100 °Cで終夜撹拌した。析出物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡褐色油状物(5.13 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺441.2.

【1046】

C) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-

イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート

過塩素酸(4.40 mL)を、エチル N-[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]オキシ}エタンイミダート(7.31 g)のTHF(7 mL)溶液に0 で滴下した。混合物を0 で20分間撹拌した。混合物を氷水に注いだ。析出物をろ過し、水で洗浄した。残渣をtert-ブチル [(1S)-2-(4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}-3-フルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(5.13 g)のTHF(50 mL)溶液に室温で加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をDMF(50 mL)に溶解した。炭酸カリウム(3.22 g)を室温で加え、混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡褐色固体(2.05 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺456.2.

【1047】

D) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート

1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン ビス(テトラフルオロボレート)(0.919 g)を、tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(1.37 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液に室温で加えた。混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、追加の1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)(0.919 g)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を無色油状物(0.134 g)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺474.2.

【1048】

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(67 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)及び酢酸エチル(1 mL)の混合物を室温で6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン(1 mL)及び無水酢酸(1 mL)と混合した。混合物を室温で終夜撹拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を白色結晶(33.4 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25-0.41 (2H, m), 0.52-0.70 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.21-1.32 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.76-4.33 (5H, m), 6.89-7.15 (3H, m), 7.57-7.70 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.29 (1H, s).

【1049】

実施例103

1-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]尿素

【1050】

tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(67 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)及び酢酸エチル(1 mL)の混合物を室温で6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(1 mL)及びトリエチルアミン(0.158 mL)と混合し、次いで、トリメチルシリルイソシアネート(19.6 mg)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

10

20

30

40

50

ウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物を白色結晶(4.40 mg)として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.28-0.39 (2H, m), 0.60 (2H, d, J = 7.9 Hz), 1.10-1.32 (4H, m), 3.77-4.09 (5H, m), 5.49 (2H, s), 6.00-6.16 (1H, m), 6.92-7.16 (3H, m), 7.56-7.72 (2H, m), 8.30 (1H, s)。

【1051】

実施例104

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【1052】

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(200 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)及び酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン(2 mL)及び無水酢酸(2 mL)と混合した。混合物を室温で終夜攪拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)及び分取HPLC(C18, 水/アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸含有))で精製した。目的のフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、標題化合物をオフ白色結晶(60.6 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.24-0.40 (2H, m), 0.54-0.68 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.19-1.35 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.79-4.22 (5H, m), 6.83 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.87-7.11 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.87-8.03 (2H, m), 8.36 (1H, s)。

【1053】

実施例105

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]尿素

【1054】

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(200 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(2 mL)及び酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(2 mL)及びトリエチルアミン(0.490 mL)と混合し、次いでトリメチルシリルイソシアネート(76 mg)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び分取HPLC(C18, 水/アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸含有))で精製した。目的のフラクションを、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物をオフ白色結晶(56.9 mg)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.27-0.41 (2H, m), 0.52-0.66 (2H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.19-1.33 (1H, m), 3.72-4.11 (5H, m), 5.48 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.86-7.16 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.85-8.03 (1H, m), 8.36 (1H, s)。

【1055】

実施例106

1-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

【1056】

10

20

30

40

50

A) *tert*-ブチル [(1*S*)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

ジイソプロピルアゾジカルボキシラート(1.9 Mトルエン溶液, 9.52 mL)をメチル 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシラート(5.00 g)、*tert*-ブチル[(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバメート(8.58 g)、トリフェニルホスフィン(12.9 g)及びTHF(50 mL)の混合物に0 で滴下した。混合物を室温で3日間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、メチル5-({(2*S*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボキシラートを不純物との混合物(810 mg)として得た。メチル 5-({(2*S*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボキシラート(810 mg, 不純物との混合物)、THF(8 mL)、メタノール(8 mL)及び1 M水酸化ナトリウム(8 mL)の混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を1 M塩酸にて0 で中和し、食塩水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、5-({(2*S*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボン酸を不純物との混合物(765 mg)として得た。5-({(2*S*)-2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)ピリジン-2-カルボン酸(765 mg, 不純物との混合物)、4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩(417 mg)、HATU (982 mg)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(0.902 mL)及びDMF(7 mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色油状物(442 mg)として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺404.2.

【 1 0 5 7 】

B) *tert*-ブチル [(1*S*)-2-({6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

トリエチルアミン(1.22 mL)をヘキサクロロエタン(648 mg)及びトリフェニルホスフィン(862 mg)のアセトニトリル(5 mL)溶液に室温に加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、*tert*-ブチル [(1*S*)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(442 mg)及びアセトニトリル(5 mL)の混合物を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、*tert*-ブチル [(1*S*)-2-{{6-[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバメート及び*tert*-ブチル[(1*S*)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメートの混合物を得た。トリエチルアミン(1.22 mL)を、ヘキサクロロエタン(648 mg)及びトリフェニルホスフィン(862 mg)のアセトニトリル(5 mL)溶液に室温に加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、*tert*-ブチル [(1*S*)-2-{{6-[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバメート及び*tert*-ブチル [(1*S*)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメートの混合物、並びにアセトニトリル(5 mL)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、*tert*-ブチル [(1*S*)-2-{{6-[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバメートを不純物との混合物(640 mg)として得た。*tert*-ブチル [(1*S*)-2-{{6-[6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(640 mg, 不純物との混合物)、1-ブロモプロパン-2-オン(455 mg)、炭酸カリウム(459 mg)及びDMF(10 mL)の混合物を60 で1時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル [(1S)-1-メチル-2-({6-[6-(2-オキソプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)エチル]カルバメートを不純物との混合物(630 mg)として得た。ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(0.789 mL)を、tert-ブチル [(1S)-1-メチル-2-({6-[6-(2-オキソプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)エチル]カルバメート(630 mg, 不純物との混合物)及びトルエン(10 mL)の混合物に室温に加えた。混合物を80℃で2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を白色固体(111 mg)として得た。

10

MS (ESI+): [M+H]⁺464.2.

【1058】

C) 1-[(1S)-2-({6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素

tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(111 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(1 mL)及び酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(2 mL)及びトリエチルアミン(0.267 mL)と混合し、次いで、トリメチルシリルイソシアネート(27.6 mg)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び再結晶(酢酸エチル)して精製し、標題化合物を白色結晶(38.8 mg)として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.78 (3H, t, J = 19.3 Hz), 3.86-4.23 (3H, m), 4.40 (2H, t, J = 12.7 Hz), 5.49 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.7 Hz).

【1059】

実施例107

30

N-({(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

【1060】

A) tert-ブチル [(1S)-2-({5-フルオロ-6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

5-({(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}オキシ)-3-フルオロピリジン-2-カルボン酸(5.00 g)、4-アミノベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩(2.57 g)、HATU(6.05 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.56 mL)及びDMF(50 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル [(1S)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメートを不純物との混合物(2.51 g)として得た。トリエチルアミン(6.64 mL)をヘキサクロロエタン(3.53 g)及びトリフェニルホスフィン(4.69 g)のアセトニトリル(25 mL)溶液に室温に加えた。混合物を室温で10分間撹拌した。次いで、tert-ブチル [(1S)-2-({6-[(2,4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(2.51 g, 不純物との混合物)及びアセトニトリル(25 mL)の混合物を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を淡黄色固

40

50

体(0.770 g)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+404.2$.

【1061】

B) tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート

tert-ブチル [(1S)-2-{[5-フルオロ-6-(6-ヒドロキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(770 mg)、(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル メタンスルホナート(459 mg)、炭酸カリウム(317 mg)及びDMF (10 mL)の混合物を60 で2時間撹拌した。次いで、追加の(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル
メタンスルホナート(459 mg)及び炭酸カリウム(317 mg)を加え、混合物を60 で終夜撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物を白色固体(780 mg)として得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+508.1$.

【1062】

C) N-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド

tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート
(390 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(3 mL)及び酢酸エチル(3 mL)の混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をピリジン(3 mL)及び無水酢酸(1 mL)と混合した。混合物を3日間室温で撹拌した。1 M塩酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び再結晶(酢酸エチル)して精製し、標題化合物を白色結晶(218 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.82 (3H, s), 2.35-2.86 (5H, m), 3.94-4.24 (5H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.65-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.34-8.44 (1H, m).

【1063】

実施例108

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素

【1064】

tert-ブチル {(1S)-2-[(6-{6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}カルバメート
(390 mg)、4 M塩化水素/酢酸エチル(3 mL)及び酢酸エチル(3 mL)の混合物を室温で4時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(3 mL)及びトリエチルアミン(0.857 mL)と混合し、次いで、トリメチルシリルイソシアネート(89 mg)を加えた。混合物を室温で3日間撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル/メタノール)及び再結晶(酢酸エチル)して精製し、標題化合物を白色結晶(227 mg)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13-1.20 (3H, m), 2.40-2.90 (5H, m), 3.80-4.23 (5H, m), 5.51 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.69-7.86 (2H, m), 8.36-8.45 (1H, m).

【1065】

実施例109

N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドのジアステ

レオマー(保持時間: 短)

【 1 0 6 6 】

実施例96で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(186 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: メタノール = 100%)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(47.4 mg, >99.9% de, 保持時間: 短)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42-1.59 (1H, m), 1.65-1.89 (4H, m), 2.16-2.39 (1H, m), 3.96-4.33 (5H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.69-7.81 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.34-8.42 (1H, m).

10

【 1 0 6 7 】

実施例110

N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドのジアステレオマー(保持時間: 長)

【 1 0 6 8 】

実施例96で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(186 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: メタノール = 100%)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(45.8 mg, 99.7% de, 保持時間: 長)として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.42-1.59 (1H, m), 1.67-1.88 (4H, m), 2.16-2.39 (1H, m), 4.00-4.33 (5H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.35-8.41 (1H, m).

【 1 0 6 9 】

実施例111

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素のジアステレオマー(保持時間: 短)

【 1 0 7 0 】

30

実施例97で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(200 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: エタノール/2-プロパノール = 500/500)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を黄色結晶(81.4 mg, >99.9% de, 保持時間: 短)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.38-1.61 (1H, m), 1.67-1.85 (1H, m), 2.11-2.40 (1H, m), 3.83-4.41 (5H, m), 5.50 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.66-7.89 (2H, m), 8.32-8.47 (1H, m).

【 1 0 7 1 】

実施例112

40

1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素のジアステレオマー(保持時間: 長)

【 1 0 7 2 】

実施例97で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(200 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: エタノール/2-プロパノール = 500/500)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(66.1 mg, >99.9% de, 保持時間: 長)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.40-1.58 (1H, m), 1.66-1.85 (1H, m), 2.15-2.42 (1H, m), 3.74-4.36 (5H, m), 5.50 (2H, s), 6.11 (1H, d, J =

50

7.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.67-7.86 (2H, m), 8.34-8.46 (1H, m).

【 1 0 7 3 】

実施例113

N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドのジアステレオマー(保持時間: 短)

【 1 0 7 4 】

実施例98で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(200 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: メタノール = 100%)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(57.2 mg, >99.9% de, 保持時間: 短)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.35 (4H, m), 1.45-2.11 (7H, m), 3.94-4.23 (5H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.67-7.82 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.33-8.45 (1H, m).

【 1 0 7 5 】

実施例114

N-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミドのジアステレオマー(保持時間: 長)

【 1 0 7 6 】

実施例98で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(200 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: メタノール = 100%)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(57.4 mg, >99.9% de, 保持時間: 長)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.35 (4H, m), 1.47-2.14 (7H, m), 3.96-4.27 (5H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.69-7.87 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.31-8.45 (1H, m).

【 1 0 7 7 】

実施例115

1-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素のジアステレオマー(保持時間: 短)

【 1 0 7 8 】

実施例99で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(100 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: エタノール = 100%)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(44.0 mg, >99.9% de, 保持時間: 短)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-2.03 (8H, m), 3.81-4.27 (5H, m), 5.52 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.97-7.12 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63-7.84 (2H, m), 8.36-8.45 (1H, m).

【 1 0 7 9 】

実施例116

1-{(1S)-2-[(6-{6-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素のジアステレオマー(保持時間: 長)

【 1 0 8 0 】

実施例99で得られた標題化合物のジアステレオマー混合物(100 mg)を、分取HPLC(キラルPAK AD, 50 mmID × 500 mmL, 株式会社ダイセル製, 移動相: エタノール = 100%)で分割した。残渣を再結晶(酢酸エチル)し、標題化合物を白色結晶(24.5 mg, >99.9% de, 保

10

20

30

40

50

持時間：長)として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.05-2.15 (8H, m), 3.87-4.23 (5H, m), 5.51 (2H, s), 6.13 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66-7.83 (2H, m), 8.35-8.44 (1H, m).

【1081】

実施例117

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

【1082】

A) 2-(2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)酢酸

10

(2-ブromo-4-メトキシフェニル)酢酸(0.49 g)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、トリブロモボラン(5 mL)溶液を室温で滴下した。混合物を3時間還流した。室温に放冷した後、混合物を氷水に注いだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(30 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、留去し、乾燥した。残渣をエーテルで洗浄し、標題化合物(0.45 g)を得た。

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+ 230.9$

【1083】

B) 2-(2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

2-(2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)酢酸(0.67 g)、HATU(1.33 g)、トリエチルアミン(0.35 g)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.34 g)のジクロロメタン(30 mL)混合物を終夜撹拌し、そこに水(30 mL)を加えた。有機層を分離した。水層を酢酸エチル(20 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、留去し、乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(773 mg)を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.77 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

【1084】

C) 2-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

2-(2-ブromo-4-ヒドロキシフェニル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(1.37 g)のTHF(5 mL)溶液を水素化ナトリウム(0.22 g)のTHF(30 mL)懸濁液に0 でゆっくり加えた。10分間撹拌した後、ブromo(メトキシ)メタン(1.25 g)を0 で滴下した。混合物を0 で2時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(30 mL \times 3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、留去し、乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(1.34 g)を得た。

30

^1H NMR (DMSO , 400 MHz): δ 3.12 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.00 (1H, q), 7.26 (2H, q).

【1085】

D) 1-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)プロパン-2-オン

2-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(4.30 g)のエーテル(93 mL)混合物にメチルマグネシウムブロミド(エーテル中3 M, 63 mL)を0 で滴下した。加えた後、溶液を0 で1.5時間撹拌し、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(100 mL \times 2)で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(23 g)を得た。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.07 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【1086】

E) 1-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール

50

2-ブロモ-5-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジン (26.6 g) のエーテル (80 mL) 溶液に -78 °C で *n*-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M, 32.2 mL) を滴下した。同じ温度で 10 分間攪拌した後、1-(2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)プロパン-2-オン (11 g) のジエチルエーテル (40 mL) 溶液を滴下した。混合物を -78 °C で 5 時間攪拌し、氷冷した飽和塩化アンモニウムに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (9.6 g) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.07-1.10 (18H, d, J = 8.8 Hz), 1.23-1.31 (6H, m), 3.12-3.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.45 (3H, s), 4.89 (1H, s), 5.11 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J = 8.4 Hz 及び 2.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16-7.22 (3H, m), 8.10-8.12 (1H, m).

【 1 0 8 7 】

F) 2-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-5-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジン

1-(2-ブロモ-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-2-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール (9.6 g)、ヨウ化銅 (I) (3.5 g)、炭酸セシウム (5.1 g) のトルエン (60 mL, containing ca. 0.6 mL DMF) 混合物を終夜加熱還流した。混合物をろ過し、固体を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (8 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺444.2

【 1 0 8 8 】

G) 6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

2-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-5-(トリイソプロピルシリルオキシ)ピリジン (8 g) 及びフッ化テトラブチルアンモニウム (5.66 g) の THF (30 mL) 混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、標題化合物 (4.66 g) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺288.0

【 1 0 8 9 】

H) 6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー

6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー混合物を、分取 HPLC (カラム: キラルPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 mm, 移動相: メタノール) で分割し、より高い極性の異性体 (より短保持時間) を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺288.0.

100%de

【 1 0 9 0 】

I) *tert*-ブチル [(1*S*)-2-({6-[6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメートのジアステレオマー

ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (トルエン中 1.9 M, 2.20 mL) 溶液を、6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー (より短い保持時間, 800 mg)、(*S*)-*tert*-ブチル (1-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメート (976 mg) 及びトリフェニルホスフィン (1100 mg) のトルエン (20 mL) 溶液に室温で滴下した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。分離した有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1100 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.37 (9H, s), 1.68 (3H, s)

, 3.07-3.22 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.37-3.60 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.40-6.58 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【1091】

J) 2-(5-{[(2S)-2-アミノプロピル]オキシ}ピリジン-2-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-オール二塩酸塩のジアステレオマー

4 M塩化水素/酢酸エチル(10 mL)溶液を、tert-ブチル [(1S)-2-({6-[6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバメートのジアステレオマー(1000 mg)の酢酸エチル(20 mL)溶液に室温で滴下した。混合物を室温で3時間撹拌した。得られた析出物をろ取し、標題化合物(650 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.72 (3H, s), 3.20 (1H, d, J = 15.5 Hz), 3.47 (1H, d, J = 15.4 Hz), 3.53-3.71 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.25 (1H, dd, J = 7.9, 2.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.43-7.65 (2H, m), 8.24-8.48 (4H, m).

【1092】

K) N-[(1S)-2-({6-[6-(ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル)アセトアミド]のジアステレオマー

無水酢酸(0.126 mL)溶液を、2-(5-{[(2S)-2-アミノプロピル]オキシ}ピリジン-2-イル)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-オール二塩酸塩のジアステレオマー(500 mg)のピリジン(15 mL)溶液に室温で滴下した。室温で2時間撹拌した後、混合物を、メタノール(15 mL)及び4 M水酸化ナトリウム(10 mL)で希釈した。混合物を室温で15時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で留去し、水溶液を4 M塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(350 mg)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺343.1

【1093】

L) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

(ブromoメチル)シクロプロパン(177 mg)、N-[(1S)-2-({6-[6-(ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル)アセトアミド]のジアステレオマー(150 mg)及び炭酸カリウム(72.7 mg)のDMF(3 mL)混合物を80 °Cで3時間撹拌した。室温に放冷した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(150 mg)を得た。

【1094】

実施例118

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

【1095】

A) 6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール二塩酸塩のジアステレオマー

6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール二塩酸塩混合物を、分取HPLC(カラム: キラルPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 mm, 移動相: メタノール)で分離し、より低い極性の異性体(より長い保持時間)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺288.0.

100%de

【1096】

10

20

30

40

50

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー 6-(6-(メトキシメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

のジアステレオマー(より長い保持時間)を用いて、実施例117の工程I、J、K及びLと同様の方法により、標題化合物を得た。

【1097】

実施例119

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

【1098】

10

A) 1-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)ブタン-2-オン

メチルマグネシウムブロミドの代わりにエチルマグネシウムブロミドを用いて、実施例117の工程Dと同様の方法により標題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): d 0.95 (3H, t), 2.38 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.22 (2H, s).

【1099】

B) 6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

1-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)ブタン-2-オンを用いて、実施例117の工程EからGと同様の方法により、標題化合物を得た。

20

MS (ESI+): $[M+H]^+ 302.1$.

【1100】

C) 6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー

6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー混合物を、分取HPLC(カラム: キラルPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 mm, 移動相: エタノール)で分割し、より高い極性の異性体(より短い保持時間)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+ 302.0$.

100%de

30

【1101】

D) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー(より短い保持時間)を用いて、実施例117の工程I、J、K及びLと同様の方法により、標題化合物を得た。

【1102】

実施例120

N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

【1103】

40

A) 6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー

6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールのジアステレオマー混合物を、分取HPLC(カラム: キラルPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 mm, 移動相: エタノール)で分割し、より低い極性の異性体(より長い保持時間)を得た。

MS (ESI+): $[M+H]^+ 302.0$.

100%de

【1104】

50

B) N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー
6-(2-エチル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

のジアステレオマー(より長い保持時間)を用いて、実施例117の工程I、J、K及びLと同様の方法により、標題化合物を得た。

【1105】

実施例121

N-[(1S)-2-({6-[2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

【1106】

A) 2-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピルエタノン

シクロプロピルメチルマグネシウムブロミドの代わりにエチルマグネシウムブロミドを用いて、実施例117の工程Dと同様の方法により、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺298.9.

【1107】

B) 6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

2-(2-ブromo-4-(メトキシメトキシ)フェニル)-1-シクロプロピルエタノンを用いて、実施例117の工程EからGと同様の方法により、標題化合物を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺314.1.

【1108】

C) 6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

のジアステレオマー
6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール
のジアステレオマー混合物を、分取HPLC (カラム: キラルPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 mm, 移動相: エタノール)で分割し、より高い極性の異性体(より短い保持時間)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺314.0.

100%de

【1109】

D) N-[(1S)-2-({6-[2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール
のジアステレオマー(より短い保持時間)を用いて、実施例117の工程I、J、K及びLと同様の方法により、
標題化合物を得た。

【1110】

実施例122

N-[(1S)-2-({6-[2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

【1111】

A) 6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール

のジアステレオマー
6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オール
のジアステレオマー混合物を、分取HPLC(カラム: キラルPAK AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 mm, 移動相: エタノール)で分割し、より低い極性の異性体(より長い保持時間)を得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺314.0.

100%de

【 1 1 1 2 】

B) N-[(1S)-2-({6-[2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー

6-(2-シクロプロピル-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)ピリジン-3-オールジアステレオマー(より長い保持時間)を用いて、実施例117の工程I、J、K及びLと同様の方法により、標題化合物を得た。

【 1 1 1 3 】

実施例123

N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

【 1 1 1 4 】

A) tert-ブチル [(1S)-2-(4-ブromo-3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

4-ブromo-3,5-ジフルオロフェノール(5.0 g)、tert-ブチル [(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]カルバメート(5 g)及びトリフェニルホスフィン(7.5 g)のTHF(50 mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシラート(トルエン中1.9 M, 14 mL)を室温で滴下した。反応混合物を60 °Cで終夜攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(5.1 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.33-1.42 (9H, m), 3.71-3.99 (3H, m), 6.80-7.03 (3H, m).

MS (ESI+): [M+H]⁺266.9.

【 1 1 1 5 】

B) tert-ブチル [(1S)-2-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

tert-ブチル [(1S)-2-(4-ブromo-3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(5.1 g)、エチニル(トリメチル)シラン(3.9 mL)、ヨウ化銅(I)(0.26 g)、ジクロロパラジウム-トリフェニルホスフィン(1:2)(0.98 g)及びトリエチルアミン(3.9 mL)のトルエン(50 mL)混合物をAr雰囲気下100 °Cで終夜攪拌した。室温に放冷した後、混合物をセライトパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をTHF(50 mL)に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1.0 M, 28 mL)を混合物に加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(2.5 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 3.68-3.99 (3H, m), 4.59 (1H, s), 6.78-7.03 (3H, m).

【 1 1 1 6 】

C) tert-ブチル [(1S)-2-(4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}-3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート

tert-ブチル [(1S)-2-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(2.5 g)、2-ブromo-5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン(1.8 g)、ヨウ化銅(I)(0.15 g)、ジクロロパラジウム-トリフェニルホスフィン(1:2)(0.56 g)及びトリエチルアミン(2.2 mL)のトルエン(20 mL)混合物をアルゴン雰囲気下100 °Cで終夜攪拌した。室温に放冷した後、混合物をセライトパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(1.3 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.29-0.42 (2H, m), 0.53-0.66 (2H, m), 1.11 (3H, dd, J = 6.7, 1.7 Hz), 1.21-1.30 (1H, m), 1.37 (9H, d, J = 1.4 Hz), 3.77-3.99 (5H, m)

, 6.85-7.02 (3H, m), 7.35-7.48 (1H, m), 7.51-7.64 (1H, m), 8.22-8.38 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+459.2$.

【 1 1 1 7 】

D) tert-ブチル [(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート

エチル N-((メシチルスルホニル)オキシ)エタンイミダート(1.794 g)のTHF(2 mL)の氷冷攪拌溶液に過塩素酸(0.759 ml)を滴下した。0 で20分間攪拌した後、混合物を氷水に注いだ。析出固体をろ取り、水で洗浄した。固体を、tert-ブチル [(1S)-2-(4-{[5-(シクロプロピルメトキシ)ピリジン-2-イル]エチニル}-3,5-ジフルオロフェノキシ)-1-メチルエチル]カルバメート(1.31 g)のTHF(13 mL)溶液に室温で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をDMF(13 mL)に溶解した。炭酸カリウム(0.790 g)を混合物に室温で加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(130 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.24-0.41 (2H, m), 0.52-0.67 (2H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.19-1.31 (1H, m), 1.39 (9H, s), 3.76-4.06 (5H, m), 6.69-6.78 (1H, m), 6.80-6.99 (3H, m), 7.01-7.13 (1H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 8.34-8.42 (1H, m).

MS (ESI+): $[M+H]^+474.2$.

【 1 1 1 8 】

E) N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド

tert-ブチル[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]カルバメート(130 mg)及び4 M塩化水素-酢酸エチル(2 mL)の混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣にピリジン(2 mL)及び無水酢酸(0.26 mL)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH, ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(40 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.29-0.39 (2H, m), 0.53-0.64 (2H, m), 1.15 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.20-1.33 (1H, m), 1.82 (3H, s), 3.83-3.94 (3H, m), 3.96-4.16 (2H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 10.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 9.6, 2.1 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.33-8.43 (1H, m).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_2$: C, 63.60; H, 5.58; N, 10.11. Found: C, 63.47; H, 5.59; N, 9.95.

【 1 1 1 9 】

表 1 - 1 ないし表 1 - 1 6 に、実施例化合物の化合物名、構造式およびMSの実測値を示す。

MSの実測値は、通常、ポジティブモード(ESI+)における実測値を示し、ネガティブモード(ESI-)における実測値には、 $[M-H]^-$ を併記した。また、ポジティブモード(ESI+)モードにおいて、分子イオンピークにナトリウムイオン(+Na)が付加したフラグメントピークが観測された場合、 $[M+Na]^+$ を併記した。

【 1 1 2 0 】

【表 1 - 1】

実施例 番号	化合物名	構造式	MS
1	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		382.3
2	N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		372.1
3	N-[(1S)-2-({4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		381.1
4	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-メチルピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		396.1
5	N-[(1S)-2-({5-クロロ-6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		416.3
6	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		400.1
7	N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		372.4
8	N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		371.2

【 1 1 2 1 】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例 番号	化合物名	構造式	MS
9	N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		389.3
10	N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		385.1
11	N-[(1S)-2-({5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		403.1
12	N-[(1S)-2-{4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		380.2
13	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		380.2
14	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		381.1
15	1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素		383.2
16	1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素		397.1

【 1 1 2 2 】

【表 1 - 3】

実施例 番号	化合物名	構造式	MS
17	メチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート		388.2
18	1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素		401.2
19	1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素		415.2
20	1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素		387.3
21	メチル [(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート		388.2
22	1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素		373.2
23	N-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		386.3
24	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		383.2

【 1 1 2 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例番号	化合物名	構造	MS
25	N-[(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		372.2
26	N-[(1S)-2-[4-(6-エトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		354.2
27	N-[(1S)-2-[4-[5-(シクロプロピルメトキシ)-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		381.1
28	N-[(1S)-2-[[6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		356.2
29	N-[(1S)-2-[(6-[6-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		432.1
30	N-[(1S)-2-[(6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		406.1
31	N-[(1S)-2-[(6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		382.4
32	N-[(1S)-2-[(6-[5-(2-シクロプロピルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		396.2
33	N-[(1S)-1-メチル-2-[(5-[5-(1-メチルエトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル]オキシ)エチル]アセトアミド		360.2
34	N-[(1S)-2-[(5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-フルオロイソオキサゾール-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		390.1

【表 1 - 5】

実施例番号	化合物名	構造	MS
35	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		NT
36	N-[(1S)-2-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		388.1
37	N-[(1S)-2-{5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		388.1
38	N-[(1S)-2-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		385.2
39	N-[(1S)-2-{1-ベンジル-5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		461.5
40	N-[(1S)-2-{5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		371.3
41	N-[(1S)-2-{5-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		386.2
42	N-[2-{5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-(フルオロメチル)エチル]アセトアミド		390.1

10

20

30

40

【表 1 - 6】

実施例番号	化合物名	構造	MS
43	N-[1-[(5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]イソオキサゾール-3-イル)オキシ]メチル]-2,2-ジフルオロエチル]アセトアミド		408.1
44	1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]-3-メチル尿素		401.3
45	1-[(1S)-2-({5-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-4-メチルイソオキサゾール-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素		387.2
46	N-[(1S)-2-{{5-[5-(5-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)イソオキサゾール-3-イル]オキシ}-1-メチルエチル}アセトアミド		346.2
47	N-(3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチル-3-オキソプロピル)アセトアミド		394.1
48	メチル [(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]カルバマート		416.1
49	N-[(1S)-3-{6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル}-1-メチルプロピル]アセトアミド		380.2
50	N-[(1S)-2-({6-[5-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		400.3

10

20

30

40

【表 1 - 7】

実施例番号	化合物名	構造	MS
51	N-[(1S)-2-([6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		374.3
52	N-[(1S)-2-([6-(2-フルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		388.1
53	N-[(1S)-2-([6-(6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		412.4
54	N-[(1S)-2-([6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド		410.2
55	N-[(1S)-2-([6-(6-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]-2,2-ジフルオロアセトアミド		392.3
56	N-[(1S)-2-([6-(6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-1-オキシドピリジン-3-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		398
57	N-[(1S)-2-([6-(6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル)オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		397.3
58	N-[(1S)-2-([2-[6-(シクロプロピルメトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリミジン-5-イル]オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		383.2

10

20

30

40

【 1 1 2 7 】

【表 1 - 8】

実施例番号	化合物名	構造	MS
59	N-[(1S)-2-[4-(5-メトキシ-2H-インダゾール-2-イル)フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		340.1
60	N-[(1S)-2-[(6-{3,3-ジフルオロプロトキシ}-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル]オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		438.2
61	1-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]尿素		381.2
62	1-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]-3-メチル尿素		395.2
63	3-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]-1,1-ジメチル尿素		409.3
64	N-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
65	N-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
66	N-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2

【 1 1 2 8 】

10

20

30

40

【表 1 - 9】

実施例番号	化合物名	構造	MS
67	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
68	1-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]尿素		399.2
69	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-2-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
70	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-2,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		416.2
71	N-[(1S)-2-{4-[7-クロロ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		414.1
72	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-メチル-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		394.3
73	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
74	N-[(1S)-2-{4-[7-ブロモ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		458

10

20

30

40

【 1 1 2 9 】

【表 1 - 10】

実施例番号	化合物名	構造	MS
75	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		448.1
76	N-[(1S)-2-{4-[3-シアノ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		405.2
77	N-[(1S)-2-{4-[7-シアノ-6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		405.2
78	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-メチル-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		394.1
79	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-7-メチル-2H-インダゾール-2-イル]-2-メチルフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		394.1
80	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3-メチルフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		394.3
81	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		416.2
82	N-[(1S)-2-{3-クロロ-4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2H-インダゾール-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		414.2

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例番号	化合物名	構造	MS
83	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		380.2
84	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		380.2
85	N-[(1S)-2-{4-(6-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		354.2
86	N-[(1S)-2-{4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		372.2
87	1-[(1S)-2-({6-[6-(3,3-ジフルオロプロトキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]-5-フルオロピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素		439.1
88	N-[(1S)-2-{4-(6-エトキシ-7-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		372.2
89	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		381.2
90	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		382.3

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

実施例番号	化合物名	構造	MS
91	1-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]尿素		383.2
92	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
93	N-[(1S)-2-{4-[6-(エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		372.2
94	N-[(1S)-2-({6-[7-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミド		382.1
95	N-[(1S)-2-{4-[7-(シクロプロピルメトキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]フェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		381.2

10

20

【 1 1 3 2】

【表 1 - 13】

実施例番号	化合物名	構造	MS
96	N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		436.1
97	1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素		437.2
98	N-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		450.2
99	1-{(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル}尿素		451.1
100	N-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}アセトアミド		390.2
101	1-{(1S)-2-[4-(6-エトキシ-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル}尿素		391.1
102	N-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]アセトアミド		416.2
103	1-[(1S)-2-[4-[6-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ]-1-メチルエチル]尿素		417.2

【 1 1 3 3 】

【表 1 - 1 4】

実施例番号	化合物名	構造	MS
104	N-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		398.2
105	1-[(1S)-2-{4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3-フルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]尿素		399.2
106	1-[(1S)-2-{(6-[6-(2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル]ピリジン-3-イル)オキシ}-1-メチルエチル]尿素		407.2
107	N-[(1S)-2-{(6-[6-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		450.2
108	1-[(1S)-2-{(6-[6-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ}-1-メチルエチル]尿素		451.1
109	N-[(1S)-2-{(6-[6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー (保持時間: 短)		436.1
110	N-[(1S)-2-{(6-[6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ}-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー (保持時間: 長)		436.1
111	1-[(1S)-2-{(6-[6-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ}-1-メチルエチル]尿素のジアステレオマー (保持時間: 短)		437.2

【 1 1 3 4 】

【表 1 - 15】

実施例番号	化合物名	構造	MS
112	1-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]尿素のジアステレオマー (保持時間: 長)		437.2
113	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー (保持時間: 短)		450.1
114	N-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー (保持時間: 長)		450.1
115	1-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]尿素のジアステレオマー (保持時間: 短)		451.1
116	1-[(1S)-2-[(6-{6-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)エトキシ]-1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル}-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]尿素のジアステレオマー (保持時間: 長)		451.1
117	N-[(1S)-2-[(6-{6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー		397.1
118	N-[(1S)-2-[(6-{6-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー		397.3
119	N-[(1S)-2-[(6-{6-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル}ピリジン-3-イル)オキシ]-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー		411.2

【 1 1 3 5 】

【表 1 - 16】

実施例番号	化合物名	構造式	MS
120	N-[(1S)-2-({6-[6-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー		411.2
121	N-[(1S)-2-({6-[2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー		423.2
122	N-[(1S)-2-({6-[2-シクロプロピル-6-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-1-メチルエチル]アセトアミドのジアステレオマー		423.2
123	N-[(1S)-2-({4-[6-(シクロプロピルメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-3,5-ジフルオロフェノキシ}-1-メチルエチル]アセトアミド		416.1

【 1 1 3 6 】

試験例 1

以下の方法により、本発明化合物のACC2阻害作用を評価した。

(1) ヒトACC2遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトACC2遺伝子は、ヒト骨格筋cDNAライブラリー (Clontech社) を鋳型とし、以下に示すPrimer 1およびPrimer 2を用いたPCRによりクローニングした。Primer 1およびPrimer 2は、ヒトACC2遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U89344) 情報より、SalI、XbaI制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1: 5' -AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATCTTG-3' (配列番号: 1)

Primer 2: 5' -TTTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGCTGTCCATG-3' (配列番号: 2)

PCRはPyrobest DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen社) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素SalI、XbaIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素SalI、XbaIで消化したpFAST-BacHTa (インビトロジェン社) に挿入し、発現プラスミドACC2/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドを鋳型とし、ヒトACC2遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U89344) 情報より作製したPrimer 3 (SalI制限酵素認識配列を付加) およびPrimer 4を用いたPCRにより、ミトコンドリア移行配列を除去したACC2を発現させるためのプラスミドを作製した。

Primer 3: 5' -CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG-3' (配列番号: 3)

Primer 4: 5' -CGCACTCTCAGTTTCCCGGATTCCC-3' (配列番号: 4)

PCRはPyrobest-DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector (Novagen) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素SalI、AflIIIで消化した。得られたDNA断片を、制限酵素SalI、AflIIIで消化したACC2/pFAST-BacHTaへ挿入し、発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaおよびBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (インビトロジェン社) を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC

10

20

30

40

50

-ACC2 (N terminal deletion(以下Nd)) を調製した。

【 1 1 3 7 】

(2) ACC2(Nd) タンパクの調製

SF-9細胞 (インビトロジェン社) を昆虫細胞用培地 (10% ウシ胎児血清 (トレース社)、50mg/L Gentamicin (インビトロジェン社)、0.1% Pluronic F-68 (インビトロジェン社) を含む Sf-900I ISFM 培地 (インビトロジェン社)) 2 L に 0.5×10^6 cells/mL となるように播種し、Wave バイオリアクター (Wave 社) を用いて 27℃、20rpm、揺動角度 6 度、酸素濃度 30% で振盪培養した。

培養 4 日目に 3L の昆虫細胞用培地を加え揺動角度を 8 度にし、さらに培養を行った。培養 5 日目に組換えバキュロウイルス BAC-ACC2 (Nd) を 100 mL 添加し、さらに昆虫細胞用培地 5L を加え、揺動角度を 11 度として 3 日間の培養を行った。培養液を $1000 \times g$ で 10 分間遠心分離し、ウイルス感染細胞を得た。該細胞をリン酸生理緩衝液 (インビトロジェン社) で洗浄して同条件で遠心分離後、得られた細胞を -80℃ で凍結保存した。

凍結保存した細胞を氷中で融解後、Complete Protease Inhibitor (ペーリンガー社) を添加した 10% Glycerol、0.13M NaCl、1mM EDTA、25mM Sodium - Glycerophosphate、1mM Sodium Orthovanadate を含む 25mM HEPES 緩衝液 (pH7.5) 900 mL に懸濁した。得られた懸濁液をポリトロンホモジナイザー (キネマティカ社) を用いて 20,000 rpm、30 秒の条件で 3 回ホモジナイズした。得られた細胞破砕液を $31000 \times g$ 、60 分間の遠心分離により清澄化後、0.45 μ m フィルターを用いたろ過を行った。ろ過液を Ni-NTA Super Flow Gel (キアゲン社) 60mL を詰めたカラムに流速約 5 mL/min で通した。カラムを緩衝液 A (0.3M NaCl を含む 50mM HEPES (pH7.5)) で洗浄し、更に 20mM Imidazole を含む緩衝液 A で洗浄した後、100mM Imidazole を含む緩衝液 A で溶出した。溶出液を分画分子量 30K のビバスピニン 20 (ビバサイエンス社) で濃縮した。得られた濃縮液を 10mM $MgCl_2$ 、2mM Dithiothreitol、10mM Tripotassium Citrate、0.3M NaCl を含む 50mM HEPES (pH7.5) に対して透析した。透析内液を 0.22 μ m フィルターでろ過し、ACC2 (Nd) を得た。得られた ACC2 (Nd) は -80℃ で凍結保存した。

【 1 1 3 8 】

(3) ACC2 阻害活性の測定

上記 (2) で得られた ACC2 (Nd) (1.1mg/ml) を酵素反応緩衝液 (50mM HEPES (pH7.5)、10mM $MgCl_2$ 、10mM Tripotassium Citrate、2mM Dithiothreitol、0.75mg/ml Fatty acid free BSA) で 6.4 μ g/ml の濃度に希釈後、384 well assay plate (Nunc 265196) の各ウェルに 10 μ l ずつ添加した。ついで、各ウェルに、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した試験化合物を酵素反応緩衝液で希釈した溶液 5 μ l ずつを添加し、30℃ で 20 分間インキュベーションした。ついで、各ウェルに、基質溶液 (50mM $KHCO_3$ 、200 μ M ATP、200 μ M Acetyl-CoA) 5 μ l ずつを添加し、30℃ で 20 分間反応させた (試験化合物添加群)。

また、試験化合物を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った (試験化合物非添加群)。

さらに、試験化合物および Acetyl-CoA を添加しないことを除いて、上記と同様の反応を行った (コントロール群)。

このようにして得られた各反応液にマラカイトグリーン液 5 μ l ずつを添加し攪拌することにより反応を停止させた。得られた反応液を室温で 20 分間放置した後、Wallac 1420 (Perkin Elmer 社) を用いて吸光度 (620nm) を測定した。なお、前記マラカイトグリーン液は、A 液 (0.12% マラカイトグリーン溶液。5N H_2SO_4 で調製、遮光し 4℃ で保存)、B 液 (7.5% アンモニウムモリブデート水溶液。用時調製) および C 液 (11% Tween 20 水溶液。室温保存) を、A 液 : B 液 : C 液 = 100 : 25 : 2 の割合 (容積比) で混合することにより調製した。

ACC2 阻害率 (%) は以下の計算式に従って求めた。

$$(1 - (\text{試験化合物添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度}) \div (\text{試験化合物非添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度})) \times 100$$

試験化合物 10 μ M における ACC2 に対する阻害率 (%) を表 2 - 1 および表 2 - 2 に示す。

10

20

30

40

50

【 1 1 3 9 】

【表 2 - 1】

実施例番号	ACC2 10uM 阻害率(%)
1	101
2	92
3	99
6	95
9	98
12	103
13	94
15	92
16	93
17	90
24	90
25	90
26	95
28	83
30	100
33	85

10

20

【 1 1 4 0 】

【表 2 - 2】

試験化合物	ACC2 10uM 阻害率(%)
63	93
70	93
73	99
85	93
89	94
92	93
95	94
97	95
100	90
102	99
104	102
109	95
110	91
111	100
112	100
119	97

10

20

【 1 1 4 1 】

30

試験例 2

5週齢で入荷した雄性F344/JcIラット(日本クレア、東京)を飼育環境に馴化してから10週齢でマロニルCoA含量測定の実験に用いた。マロニルCoA含量測定の実験では、試験化合物投与3日前の午前中(8:00-11:00)に体重を測定し、投与群間に体重差が無いように群分けした。試験化合物は強制経口投与前日の午後(12:00-17:00)に5 mL/kgの用量となるように0.5% Methyl Cellulose(和光)懸濁液として調製し、試験化合物投与当日の体重に基づき強制経口投与した。Vehicle群には溶媒(0.5% Methyl Cellulose)のみを強制経口投与した。試験化合物の投与2時間後に大腿筋を速やかに摘出し、80-150 mgの細片にしてエッペンドルフチューブに入れて液体窒素で速やかに凍結し、マロニルCoA含量の測定に供するまで組織のまま-80 で保存した。

40

マロニルCoA測定用のサンプルホモジネートは、重量を測定した凍結組織をマルチビーズショッカー(MB400U, 安井機械)にかけて破碎し、内部標準物質である[$^{13}\text{C}_3$]-マロニルCoAリチウム塩(100 pmol/mL, シグマアルドリッチ)を含む抽出液(6%過塩素酸：酢酸ジ-n-ブチルアンモニウム水溶液(IPC-DBAA, 0.5 mol/L, 東京化成)=1000:1) 500 μL を添加し、再度マルチビーズショッカーにかけて作成した。抽出液全量を遠心分離(13,000 rpm, 2 min)し、上清を固相抽出カートリッジ(OASIS HLB 1 cc/30 mg, WAT05882, Waters)に添加して固相抽出を行った。固相抽出カートリッジは、事前に500 μL の溶液A (50%アセトニトリル)による活性化、さらに1 mLの溶液B (6%過塩素酸：IPC-DBAA=1000:1)による平衡化を2回行なったものを用いた。試料を固相カートリッジに添加後、超純水1 mLによる洗浄を2回行い、500 μL の溶液Aにより溶出した。この溶出液を直接LC/MS/MS分析に使用した。

50

検量線用の試料は、100 μ Lの4%BSA(w/v)水溶液を組織100 mgと見なして既知濃度のマロニルCoAリチウム塩(シグマアルドリッチ)を添加し、組織サンプルと同様に内部標準物質を加えて固相抽出を行った。

LC/MS/MS分析のHPLCはProminence(島津製作所)を分離カラムはCAPCELL PAK C18 AQ (粒子径; 3 μ m、内径; 2.0 mm、長さ; 35 mm、資生堂株式会社)を用い、移動相(A) 10 mmol/L 酢酸アンモニウム/IPC-DBAA(100:1, v/v, pH 9.0)と、移動相(B)アセトニトリルのグラジエントモードで実施した。グラジエントプログラムは移動相(B)濃度を0分(分析開始時)5%から2分間で35%、その後2.1分までに100%まで直線的に上昇させ6分後まで100%で送液し、6.1分後に5%まで低下させ、分析終了時間(10分)まで同条件で送液した。スイッチングバルブを用い、分析時間2.0-6.0分の溶出液をMS/MSに導入した。カラム温度は40℃、サンプル注入量は10 μ Lで分析を実施した。質量分析計はAPI5000(AB Sciex社)を使用し、イオン化モードとしてターボイオンスプレーを用い、陰イオンモードでのselected reaction monitoring(SRM)によりイオンを検出した。イオンスプレーにはゼロエアを用い、電圧は4.5 kVでイオン化を行った。イオンの衝突誘起分解には窒素を用いた。モニターイオンとしてプリカーサーイオン、フラグメントイオンをそれぞれマロニルCoA; m/z 852.0 m/z 808.0、 $^{13}\text{C}_3$ -マロニルCoA; m/z 855.0 m/z 810.0 Daに設定した。定量計算には、内部標準($^{13}\text{C}_3$ -マロニルCoA)およびマロニルCoAのピーク面積比を用い、各濃度の標準検量線の回帰式(1/濃度の重み付け)から各試料のマロニルCoA濃度を算出した。すべての値は平均値 \pm 標準偏差で示し、統計解析にはSteel検定を用いた。結果を表3に示す。

【 1 1 4 2 】

【表 3】

Malonyl-CoA content in femoral muscle 2 hours after dosing

Compounds	dose	malonyl-CoA (nmol/g-tissue)			No of animals
vehicle	0	1.955	\pm	0.496	6
Example 6	10 mg/kg	0.513	\pm	0.048 *	4
Example 28	10 mg/kg	0.663	\pm	0.119 *	4

Mean \pm S.D., N=4-6, * P \leq 0.05 (Steel test)

【 1 1 4 3 】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0	m g
2) 微粉末セルロース	1 0	m g
3) 乳糖	1 9	m g
4) ステアリン酸マグネシウム	1	m g
計	6 0	m g

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【 1 1 4 4 】

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0	g
2) 乳糖	5 0	g
3) トウモロコシデンプン	1 5	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
計	1 0 0 0	錠
計	1 4 0	g

1)、2)、3) の全量および 3 0 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に 1 4 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1 錠あたり実施例 1 の化合物 3 0 m g を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

【産業上の利用可能性】**【1145】**

本発明化合物は、ACC（アセチル - CoAカルボキシラーゼ）阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、癌等の予防・治療に有用である。

【1146】

本出願は、日本で出願された特願2010-266097および特願2011-175330を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

【配列表】

0005824517000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 277/66 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/443 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 C 1 2 N 9/99 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/25 (2006.01)

C 0 7 D 277/66
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 231/56 Z
 C 0 7 D 231/56 C
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 K
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/443
 A 6 1 K 31/4192
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 21/00
 C 1 2 N 9/99 Z N A
 C 1 2 N 15/00 A
 C 1 2 Q 1/25

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 安間 常雄

大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 鎌田 信

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 山下 徹

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 廣瀬 英喜

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 村上 正鷹

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 喜名 朝人

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 米森 和子

神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内

- (72)発明者 溝尻 亮
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 藤森 郁男
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 藤本 卓也
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内
- (72)発明者 池田 善一
神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 特開2010-111691(JP,A)
特表2002-501503(JP,A)
国際公開第2010/118009(WO,A1)
特表2009-526866(JP,A)
CORBETT, Jeffrey W, Review of recent acetyl-CoA carboxylase inhibitor patents: mid-2007-2008, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2009年, Vol.19, No.7, p.943-956
KONDO, Junichi et al, 6-Methoxy-2-(4-substituted phenyl)benzoxazoles as fluorescent chiral derivatization reagents for carboxylic acid enantiomers, Analytical Sciences, 1994年, Vol.10, No.1, p.17-23

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)